

COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio del título 35 del U.S.C. [Código de Estados Unidos], §119(e), con respecto a las solicitudes provisionales número 62/543,307, presentada el 9 de agosto de 2017, 62/553,728, presentada el 1º de septiembre de 2017 y 62/608,504, presentada el 20 de diciembre de 2017, todas incorporadas a la presente mediante esta referencia.

CAMPO

[0002] La presente descripción hace referencia, en términos generales, a moduladores de molécula pequeña del factor de iniciación eucariota 2B y su uso como agentes terapéuticos, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades como Alzheimer, Parkinson, ELA y demencia frontotemporal.

ANTECEDENTES

[0003] Las enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia frontotemporal (DFT), afectan de forma negativa la vida de millones de personas.

[0004] Se requieren los complejos proteicos de subunidades múltiples del factor de iniciación eucariota 2B y el factor de iniciación eucariota 2 para la regulación y el inicio de la síntesis de proteína en células eucariotas. El factor de iniciación eucariota 2B está compuesto por cinco subunidades (α , β , γ , δ y ϵ) y el factor de iniciación eucariota 2 está compuesto por tres subunidades (α , β y γ). El factor de iniciación eucariota 2B funciona como factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, por su sigla en inglés) que

cataliza el intercambio de guanosina-5'-difosfato (GDP) con guanosina-5'-trifosfato (GTP) en el factor de iniciación eucariota 2, con lo cual se permite que la GTP enlazada al factor de iniciación eucariota 2 se enlace al ARN de transferencia de metionina inicial y dé inicio a la síntesis de proteínas.

[0005] El factor de iniciación eucariota 2B se encuentra activo en complejo como dímero de diez subunidades. El factor de iniciación eucariota 2 está activo cuando se encuentra enlazado a la GTP e inactivo cuando se encuentra enlazado a la GDP. Asimismo, cuando la subunidad α del factor de iniciación eucariota 2 se encuentra fosforilada en la serina 51, inhibe y regula la actividad de intercambio de nucleótidos de guanina del factor de iniciación eucariota 2B. En la forma fosforilada, el factor de iniciación eucariota 2 permanece en un estado inactivo enlazado a GDP y se bloquea el inicio de la traducción.

[0006] La interacción entre el factor de iniciación eucariota 2B y el factor de iniciación eucariota 2 tiene una función importante en la vía de respuesta integrada al estrés (ISR, por su sigla en inglés). La activación de esta vía conduce en parte a la expresión del ATF4 (factor activador de transcripción 4) y formación de gránulos de estrés. Se encuentra activación aberrante de ISR en múltiples enfermedades neurodegenerativas, con un gran vínculo funcional con la patología caracterizado por unión de ARN/proteína de unión al ADN TAR de la proteína de gránulos de estrés (TARDBP, por su sigla en inglés), también conocida como TDP43. La activación de eIF2B inhibe la ISR, así como la formación de gránulos de estrés dependiente de la ISR, y se ha observado que es neuroprotectora en múltiples modelos de enfermedad.

[0007] La alteración de la actividad del factor de iniciación eucariota 2B tiene correlación con la activación de la vía de ISR involucrada en diversas enfermedades neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica

(ELA), la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. Las mutaciones en TDP43 y otras proteínas de unión al ARN/proteínas de gránulos de estrés alteran la dinámica de los gránulos de estrés y provocan ELA. La inhibición de la vía de ISR puede bloquear los gránulos de estrés y promover su disolución. Asimismo, se han identificado mutaciones en subunidades del factor de iniciación eucariota 2B humano como causas de leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (VWM, por su sigla en inglés) y ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central (CACH, por su sigla en inglés). En pacientes con VWM/CACH, las lesiones de sustancia blanca se deterioran gravemente y los trastornos neurológicos se ven exacerbados debido al estrés. Asimismo, sus actividades de intercambio de nucleótidos de guanina del factor de iniciación eucariota 2B suelen ser inferiores a las normales.

DESCRIPCIÓN

[0008] En la presente se proporcionan compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de estos, útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas (p. ej., neurodegeneración en enfermedades priónicas).

[0009] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que modulan la actividad del factor de iniciación eucariota 2B. En algunas modalidades, los compuestos modulan la regulación del factor de iniciación eucariota 2B. En algunos aspectos, los compuestos modulan la inhibición del factor de iniciación eucariota 2B mediante el factor de iniciación eucariota 2 fosforilado. En algunas modalidades, los compuestos interfieren en la interacción entre el factor de iniciación eucariota 2B y el factor de iniciación eucariota 2 fosforilado. En algunas modalidades, el factor de iniciación eucariota 2 fosforilado se fosforila en su subunidad alfa (fosfato α del factor de iniciación eucariota 2).

[0010] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que actúan como activadores del factor de iniciación eucariota 2B aumentando su actividad de intercambio de nucleótidos de GDP/GTP. En algunas modalidades, los compuestos promueven la formación de dímeros del factor de iniciación eucariota 2B. En otras modalidades, los compuestos potencian la actividad del factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) del factor de iniciación eucariota 2B. En otras modalidades, los compuestos aumentan la actividad del factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) del factor de iniciación eucariota 2B en su sustrato de GDP/factor de inicio eucariota 2.

[0011] En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que desensibilizan las células con respecto a los efectos perjudiciales de la inhibición del factor de iniciación eucariota 2B. En algunas modalidades, los efectos perjudiciales incluyen expresión de ATF4 y formación de gránulos de estrés.

[0012] En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0013] En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este.

[0014] En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la regulación del factor de iniciación eucariota 2B, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0015] En otra modalidad, se proporciona un método para promover o estabilizar la formación de dímeros del factor de iniciación eucariota 2B, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0016] En otra modalidad, se proporciona un método para promover la actividad del factor de iniciación eucariota 2B, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0017] En otra modalidad, se proporciona un método para desensibilizar las células a la fosforilación del factor de iniciación eucariota 2, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente

enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0018] En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir la vía de respuesta integrada al estrés, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0019] En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir la formación de gránulos de estrés, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0020] En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir la expresión de ATF4, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica con un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y un portador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0021] La descripción también proporciona composiciones, incluidas composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos para utilizar (o administrar) y realizar los compuestos. La descripción proporciona adicionalmente compuestos o

composiciones de estos para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B. Adicionalmente, la descripción proporciona usos de los compuestos o las composiciones de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0022] La siguiente descripción establece ejemplos de modalidades de la tecnología de la presente. Debería reconocerse, sin embargo, que no se pretende que dicha descripción sea una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de modalidades ilustrativas.

1. Definiciones

[0023] Según su uso en la presente memoria descriptiva, se pretende que los siguientes términos, frases y símbolos en general tengan los significados establecidos posteriormente, salvo en la medida en que el contexto en el cual se utilizan indique lo contrario.

[0024] Un guion («-») que no se encuentre entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH_2 se une a través de un átomo de carbono. Un guion delante o detrás de un grupo químico responde a motivos de conveniencia y los grupos químicos pueden ilustrarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado habitual. Una línea ondulada o recortada en la ilustración de una estructura indica un punto de unión específico de un grupo. Salvo que haya un requisito químico o estructural, el orden en el cual se describe o nombra un grupo químico no indica o sugiere ninguna direccionalidad o estereoquímica.

[0025] El sufijo «C_{u-v}» indica que el grupo anterior tiene entre u y v átomos de carbono. Por ejemplo, «alquiloC₁₋₆» indica que el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

[0026] La referencia a «alrededor de» un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) modalidades que hacen referencia a dicho valor o parámetro en sí. En determinadas modalidades, el término «alrededor de» incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras modalidades, el término «alrededor de» incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En otras determinadas modalidades, el término «alrededor de» incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Asimismo, el término «alrededor de X» incluye la descripción de «X». Además, las formas en singular «un», «una», «el» y «la» incluyen las referencias en plural, salvo que el contexto claramente indique lo contrario. Por lo tanto, p. ej., la referencia a «el compuesto» incluye múltiples compuestos de este tipo y la referencia a «el ensayo» incluye una referencia a uno o más ensayos y equivalentes de estos conocidos por los expertos en la técnica.

[0027] «Alquilo» hace referencia a una cadena de hidrocarburo saturada, ramificada o no ramificada. Tal como se usa en la presente, el alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₂), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆) o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Al denominar un residuo de alquilo con una cantidad específica de carbonos según el nombre químico o identificarlo mediante la fórmula molecular, pueden quedar comprendidos todos los isómeros posicionales con dicha cantidad de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, «butilo» incluye n-butilo (i.e., $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), sec-butilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo (es

decir, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Asimismo «propilo» incluye n-propilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e isopropilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0028] Se pueden utilizar algunos nombres químicos alternativos de uso habitual. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo «alquilo» divalente, un grupo «arilo» divalente, etc., también puede indicarse como un grupo «alquilenilo» o un grupo «alquilenilo», un grupo «arileno» o un grupo «arilenilo», respectivamente. Asimismo, salvo que se indique explícitamente lo contrario, cuando se mencionan combinaciones de grupos en la presente como un resto, p. ej., arilalquilo o aralquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo mediante el cual el resto se une al resto de la molécula.

[0029] «Alquenilo» hace referencia a un grupo alquilo con al menos un enlace doble carbono-carbono con entre 2 y 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-8}), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-6}) o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-4}). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, p. ej., etenilo, propenilo, butadienilo (incluidos 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0030] «Alquinilo» hace referencia a un grupo alquilo con al menos un enlace triple carbono-carbono con entre 2 y 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}) o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término "alquinilo" también incluye los grupos con un enlace triple y un enlace doble.

[0031] «Alcoxi» hace referencia al grupo «alquilo-O-». Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, p. ej., metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0032] «Alcoxialquilo» hace referencia al grupo «alquilo-O-alquilo».

[0033] «Alquiltio» hace referencia al grupo «alquilo-S-». «Alquilsulfinilo» hace referencia al grupo «alquilo-S(O)-». «Alquilsulfonilo» hace referencia al grupo «alquilo-S(O)₂-». «Alquilsulfonilalquilo» hace referencia a -alquilo-S(O)₂-alquilo.

[0034] «Acilo» hace referencia a un grupo -C(O)R^y, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos de acilo incluyen, p. ej., formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

[0035] «Amido» hace referencia a un grupo «C-amido» que hace referencia al grupo -C(O)NR^yR^z y un grupo «N-amido» que hace referencia al grupo -NR^yC(O)R^z, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente, o R^y y R^z se toman en conjunto para formar un cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0036] «Amino» hace referencia a un grupo -NR^yR^z, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0037] «Aminoalquilo» hace referencia a un grupo «-alquilo-NR^yR^z», en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo,

arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0038] «Amidino» hace referencia a $-C(NR^y)(NR^z_2)$, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0039] «Arilo» hace referencia a un grupo carbocíclico aromático con un único anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclicos o tricíclicos), incluidos sistemas fusionados. Tal como se usa en la presente, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, arilo C_{6-20}), 6 a 12 átomos anulares de carbono (es decir, arilo C_{6-12}) o 6 a 10 átomos anulares de carbono (es decir, arilo C_{6-10}). Los ejemplos de grupos arilo incluyen, p. ej., fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. No obstante, arilo no comprende ni se superpone de ningún modo con heteroarilo, según se define en la presente. Si se fusionan uno o más grupos arilo con un heteroarilo, el sistema anular resultante es heteroarilo. Si se fusionan uno o más grupos arilo con un heterociclilo, el sistema anular resultante es heterociclilo.

[0040] «Arilalquilo» o «aralquilo» hacen referencia al grupo «aril-alquilo».

[0041] «Carbamoilo» hace referencia a un grupo «O-carbamoilo», que hace referencia al grupo $-O-C(O)NR^yR^z$, y a un grupo «N-carbamoilo», que hace referencia al grupo $-NR^yC(O)OR^z$, donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente.

[0042] «Éster carboxílico» o «éster» hacen referencia tanto a $-OC(O)R^x$ como a $-C(O)OR^x$, donde R^x es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo,

heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente.

[0043] «Cianoalquilo» hace referencia a un grupo alquilo según la definición anterior, en el que uno o más (p. ej., uno a tres) átomos de hidrógeno se remplazan con un grupo ciano (-CN).

[0044] «Cicloalquilo» hace referencia a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente no saturado con un único anillo o múltiples anillos, incluidos sistemas anulares espiro, fusionados o puenteados. El término «cicloalquilo» incluye grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico tiene al menos un enlace doble) y sistemas anulares fusionados carbocíclicos con al menos un átomo de carbono sp^3 (es decir, al menos un anillo no aromático). Tal como se usa en la presente, el cicloalquilo tiene 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), 3 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), 3 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), 3 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-8}) o 3 a 6 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Los grupos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,2]octanilo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo y similares. Asimismo, se pretende que el término cicloalquilo comprenda cualquier anillo no aromático que pueda fusionarse a un anillo arilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Adicionalmente, cicloalquilo también incluye «espirocicloalquilo» cuando existen dos posiciones de sustitución en el mismo átomo de carbono, por ejemplo, espiro[2.5]octanilo, espiro[4.5]decanilo o espiro[5.5]undecanilo.

[0045] «Cicloalcoxi» hace referencia a «-O-cicloalquilo».

[0046] «Cicloalquilalquilo» hace referencia al grupo «cicloalquil-alquilo».

[0047] «Cicloalquilalcoxi» hace referencia a «-O-alquil-cicloalquilo».

[0048] «Guanidinio» hace referencia a $\text{-NR}^y\text{C(=NR}^z\text{)(NR}^y\text{R}^z\text{)}$, donde cada R^y y R^z son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente.

[0049] «Hidrazino» hace referencia a -NHNH_2 .

[0050] «Imino» hace referencia a un grupo $\text{-C(NR}^y\text{)R}^z$, en el que cada uno de R^y y R^z es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0051] «Imido» hace referencia a un grupo $\text{-C(O)NR}^y\text{C(O)R}^z$, en el que cada uno de R^y y R^z es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0052] «Halógeno» o «halo» hacen referencia a átomos que ocupan el grupo VIIA de la tabla periódica, como fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0053] «Haloalquilo» hace referencia a un grupo alquilo ramificado o no ramificado según la definición anterior, en el que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno se rempazan con un grupo halógeno. Por ejemplo, cuando se sustituye un residuo con más de un halógeno, este puede indicarse utilizando un prefijo correspondiente a la cantidad de restos halógeno unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo hacen referencia a

alquilo sustituido con dos («di») o tres («tri») grupos halo, que pueden ser el mismo halógeno, aunque esto no es necesario. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[0054] «Haloalcoxi» hace referencia a un grupo alcoxi según la definición anterior, en el que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno se remplazan con un halógeno.

[0055] «Hidroalquilo» hace referencia a un grupo alquilo según la definición anterior, en el que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno se remplazan con un grupo hidroxilo.

[0056] «Heteroalquilo» hace referencia a un grupo alquilo en el que cada uno de uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se encuentra independientemente remplazado con el mismo grupo heteroatómico o un grupo diferente, siempre que el punto de unión al resto de la molécula sea a través de un átomo de carbono. El término «heteroalquilo» incluye una cadena saturada ramificada o no ramificada con carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, se pueden remplazar 1, 2 o 3 átomos de carbono independientemente con el mismo grupo heteroatómico o un grupo diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, de modo no taxativo, $-NR^y-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y similares, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, p. ej., éteres (p. ej., $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, etc.), tioéteres (p. ej., $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, etc.), sulfonas (p.

ej., $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, etc.) y aminas (p. ej., $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, etc., donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente). Según su uso en la presente, heteroalquilo incluye 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono, así como 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.

[0057] «Heteroalquilenos» hace referencia a un grupo alquilo divalente (es decir, alquilenos), en el que cada uno de uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se encuentra independientemente remplazado con el mismo grupo heteroatómico o un grupo diferente. Los grupos «heteroalquilenos» deben tener al menos un carbono y al menos un grupo heteroatómico dentro de la cadena. El término «heteroalquilenos» incluye una cadena saturada ramificada o no ramificada con carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, se pueden remplazar 1, 2 o 3 átomos de carbono independientemente con el mismo grupo heteroatómico o un grupo diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, de modo no taxativo, $-\text{NR}^y-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y similares, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente. Los ejemplos de grupos heteroalquilenos incluyen, p. ej., $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{H}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{H}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2-$, etc., donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede

estar opcionalmente sustituido ,como se define en la presente). Según su uso en la presente, heteroalquileo incluye 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono, así como 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo. Tal como se usa en la presente, el término «heteroalquileo» no incluye grupos como amidas u otros grupos funcionales con un oxo presente en uno o más átomos de carbono.

[0058] «Heteroarilo» hace referencia a un grupo aromático con un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en la presente, heteroarilo incluye 1 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂) o 3 a 8 átomos anulares de carbono (es decir, heteroarilo C₃₋₈) y 1 a 5 heteroátomos anulares, 1 a 4 heteroátomos anulares, 1 a 3 heteroátomos anulares, 1 a 2 heteroátomos anulares o 1 heteroátomo anular independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertos casos, el heteroarilo incluye sistemas anulares de 5 a 10 miembros, sistemas anulares de 5 a 7 miembros o sistemas anulares de 5 a 6 miembros, cada uno independientemente con 1 a 4 heteroátomos anulares, 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos anulares o 1 heteroátomo anular independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, p. ej., acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,

quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Los ejemplos de anillos fusionados con heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, donde el heteroarilo puede estar enlazado mediante cualquier anillo del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático con uno o múltiples anillos fusionados que contenga al menos un heteroátomo se considera un heteroarilo, independientemente de la unión con el resto de la molécula (es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). Heteroarilo no comprende o se superpone con arilo, según la definición anterior.

[0059] «Heteroarilalquilo» hace referencia al grupo «heteroaril-alquilo-».

[0060] «Heterociclilo» hace referencia a un grupo alquilo cíclico, saturado o parcialmente no saturado, con uno o más heteroátomos anulares independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término «heterociclilo» incluye grupos heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterociclilo tiene al menos un enlace doble), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclilo puede ser un único anillo o múltiples anillos en los que los múltiples anillos pueden ser fusionados, puenteados o espiro y puede comprender uno o más (p. ej., uno a tres o uno o dos) restos oxo ($=O$) o N-óxido ($-O^-$). Cualquier anillo no aromático con al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independiente de la unión (es decir, puede enlazarse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Adicionalmente, se pretende que el término heterociclilo comprenda cualquier anillo no aromático con al menos un heteroátomo, en el que el anillo pueda fusionarse a un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Tal como se usa en la presente, el heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de carbono anulares (es decir,

heterociclilo C₂₋₂₀), 2 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, heterociclilo C₂₋₁₂), 2 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, heterociclilo C₂₋₁₀), 2 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, heterociclilo C₂₋₈), 3 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, heterociclilo C₃₋₁₂), 3 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, heterociclilo C₃₋₈) o 3 a 6 átomos de carbono anulares (es decir, heterociclilo C₃₋₆), con 1 a 5 heteroátomos anulares, 1 a 4 heteroátomos anulares, 1 a 3 heteroátomos anulares, 1 a 2 heteroátomos anulares o 1 heteroátomo anular independientemente seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, p. ej., azetidinilo, azepinilo, benzodioxolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzopiranilo, benzodioxinilo, benzopiranonilo, benzofuranonilo, dioxolanilo, dihidropiranilo, hidropiranilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolizinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tritiano, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo (es decir, tienilo), tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El término «heterociclilo» también incluye «espiroheterociclilo» cuando existen dos posiciones de sustitución en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de anillos espiro-heterocíclico incluyen, p. ej., sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos, como 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo y 6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptanilo. Los ejemplos de anillos heterociclilo fusionados incluyen, de modo no taxativo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, donde el heterociclilo puede estar enlazado mediante cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0061] «Heterociclilalquilo» hace referencia al grupo «heterociclilol-alquilo-».

[0062] «Oxima» hace referencia al grupo $-CR^y(=NOH)$, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente.

[0063] «Sulfonilo» hace referencia al grupo $-S(O)_2R^y$, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

[0064] «Sulfinilo» hace referencia al grupo $-S(O)R^y$, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos de sulfinilo son metilsulfinilo, etilsulfinilo, fenilsulfinilo y toluensulfinilo.

[0065] «Sulfonamido» hace referencia a los grupos $-SO_2NR^yR^z$ y $-NR^ySO_2R^z$, donde cada uno de R^y y R^z es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en la presente.

[0066] Los términos «opcional» u «opcionalmente» significan que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente puede producirse o no producirse y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Asimismo, el término «opcionalmente sustituido» hace referencia a que uno o más cualesquiera (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno en el átomo o grupo indicado pueden remplazarse o no mediante un resto distinto a hidrógeno.

[0067] En determinadas modalidades, R^y y R^z según su uso en la presente se encuentran opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, R^y y R^z según su uso en la presente no se encuentran sustituidos.

[0068] El término «sustituido» utilizado en la presente significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y/o heteroalquilo), donde al menos un átomo de hidrógeno se remplaza con un enlace a un átomo distinto a hidrógeno como, de modo no taxativo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, guanadino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, hidrazina, hidrazona, imino, imido, hidroxilo, oxo, oxima, nitro, sulfonilo, sulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfinilo, tiocianato, ácido sulfínico, ácido sulfónico, sulfonamido, tiol, tioxo, N-óxido o $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$, donde cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0069] En determinadas modalidades, «sustituido» incluye cualquiera de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo anteriores, en los que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno se remplazan de forma independiente con deuterio, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$, $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$ o $-\text{OCF}_3$. En determinadas modalidades, «sustituido» también

significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno se remplazan con $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. En lo que antecede, R^g y R^h , son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo. En determinadas modalidades, «sustituido» también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) átomos de hidrógeno se remplazan mediante un enlace con un amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo o dos de R^g , R^h y R^i se toman en conjunto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, halo o alquilo opcionalmente sustituidos con oxo, halo, amino, hidroxilo o alcoxi.

[0070] En la presente no se pretende incluir polímeros u otras estructuras indefinidas similares a las que se arrije mediante una definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales agregados ad infinitum (p. ej., un arilo sustituido con un alquilo sustituido que en sí mismo está sustituido con un grupo arilo sustituido, que se sustituye adicionalmente mediante un grupo heteroarilo sustituido, etc.). Salvo que se indique lo contrario, la cantidad máxima de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se encuentran limitadas a arilo sustituido (con arilo sustituido (con arilo sustituido)). De forma similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (p. ej., metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo con dos átomos anulares de oxígenos adyacentes). El experto en la técnica conoce dichos patrones

de sustitución inadmisibles. Cuando se utiliza para modificar un grupo químico, el término «sustituido» puede describir otros grupos químicos definidos en la presente.

[0071] En determinadas modalidades, según su uso en la presente, la frase «uno o más» hace referencia a uno a cinco. En determinadas modalidades, según su uso en la presente, la frase «uno o más» hace referencia a uno a tres.

[0072] También se pretende que cualquier compuesto o estructura proporcionada en la presente represente formas no etiquetadas, así como formas con etiquetas isotópicas de los compuestos. Estas formas de compuestos también pueden indicarse como «análogos isotópicamente enriquecidos». Los compuestos con etiquetas isotópicas tienen las estructuras ilustradas en la presente, salvo porque uno o más átomos (p. ej., uno a cinco o uno a tres) se encuentran remplazados por un átomo con una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I , respectivamente. Se incorporan diversos compuestos con etiquetas isotópicas de la presente descripción, por ejemplo, aquellos con isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Esos compuestos con etiquetas isotópicas pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o imagenología, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por su sigla en inglés), incluidos ensayos de distribución de sustrato o fármaco en los tejidos o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0073] El término «análogos isotópicamente enriquecidos» incluye «análogos deuterados» de los compuestos descritos en la presente, en los que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno

a tres) hidrógenos se remplazan mediante deuterio, como hidrógeno en un átomo de carbono. Esos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto al administrarse a un mamífero, en particular a un ser humano. Remitirse, por ejemplo, a Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Esos compuestos se sintetizan a través de medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de materiales iniciales en los que uno o más (p. ej., uno a cinco o uno a tres) hidrógenos se encuentran remplazados por deuterio.

[0074] Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la descripción pueden tener mejores propiedades de DMPK (farmacocinética y metabolismo de fármacos) respecto a la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, podría brindar determinadas ventajas terapéuticas como resultado de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F , ^3H , ^{11}C puede ser útil en PET o SPECT u otros estudios de imagenología. Los compuestos con etiquetas isotópicas isotópica de la presente invención y profármacos de estos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones que se describen posteriormente, sustituyendo un reactivo sin etiqueta isotópica por un reactivo con etiqueta isotópica fácilmente disponible. Se comprende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente en un compuesto descrito en la presente.

[0075] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente descripción, cualquier átomo no específicamente indicado como un isótopo

particular representa cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se indica específicamente como «H» o «hidrógeno», se comprende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente descripción, se pretende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) represente el deuterio.

[0076] En muchos casos, los compuestos de la presente descripción tienen la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

[0077] También se proporcionan o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un análogo deuterado, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros y profármacos de los compuestos descritos en la presente. «Farmacéuticamente aceptable» o «fisiológicamente aceptable» hacen referencia a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales útiles para elaborar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico en animales o humanos.

[0078] El término «sal farmacéuticamente aceptable» de un compuesto específico hace referencia a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto específico y que no son biológicamente ni de otra forma indeseables. «Sales farmacéuticamente aceptables» o «sales fisiológicamente aceptables» incluye, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en la presente se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener mediante la basificación de una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, mediante la disolución de la base libre en un

solvente orgánico adecuado y el tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden utilizar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables y no tóxicas. Se pueden preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, p. ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares. De la misma forma, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, de modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como alquil aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquil})$), dialquil aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquil})_2$), trialquil aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquil})_3$), alquil aminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$), aminas di(alquil sustituidas) (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), aminas tri(alquilo sustituidas) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenil aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenilo})$), dialquenil aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenil aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenil aminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenilo sustituido})$), aminas di(alquenilo sustituidas) aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), aminas tri(alquenilo sustituidas) (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$), mono-, di- o tri- cicloalquil aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$, $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$,

N(cicloalquilo)₃), mono-, di- o tri- arilaminas (es decir, NH₂(arilo), HN(arilo)₂, N(arilo)₃) o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas, a modo meramente ilustrativo, son isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0079] El término «hidrato» hace referencia al complejo que se forma mediante la combinación de un compuesto descrito en la presente y agua.

[0080] Un «solvato» hace referencia a una asociación o un complejo de una o más moléculas solventes y un compuesto de la descripción. Los ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, de modo no taxativo, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

[0081] Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros se encuentran en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos con amidas pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente del tautómero ilustrado y de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, el experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se comprende que los compuestos con amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De la misma forma, se comprende que los compuestos con ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0082] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen un centro asimétrico y pueden, por tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o como (*D*) o (*L*) para los aminoácidos. La

presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros activos desde el punto de vista óptico (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales o pueden resolverse utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor puro desde el punto de vista óptico adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por su sigla en inglés). Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos *E* como *Z*.

[0083] Un «estereoisómero» se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos enlazados mediante los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de estos e incluye «enantiómeros», que hacen referencia a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0084] Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros con al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

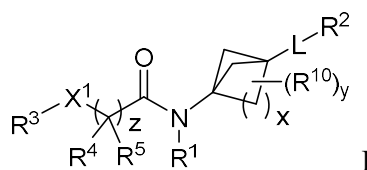
[0085] Los centros relativos de los compuestos se ilustran en la presente de forma gráfica utilizando el estilo de «enlace grueso» (líneas paralelas o en negrita) y la estereoquímica absoluta se ilustra utilizando enlaces de cuña (líneas paralelas o en negrita).

[0086] «Profármaco» significa cualquier compuesto que libere un fármaco original activo de acuerdo con una estructura descrita en la presente *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto descrito en la presente se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto descrito en la presente de manera tal que las modificaciones puedan escindirse *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de forma tal de escindir las modificaciones, ya sea en manipulación habitual o *in vivo*, para proporcionar los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos descritos en la presente, en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en un compuesto descrito en la presente se enlaza a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, de manera no taxativa, ésteres (p. ej., derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (p. ej., N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos hidroxilo funcionales descritos en la presente y similares. La preparación, la selección y el uso de profármacos se describe en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," tomo 14 de A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

2. Compuestos

[0087] En la presente se proporcionan compuestos moduladores del factor de iniciación eucariota 2B.

[0088] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, en el que:

L es un heteroalquileo opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰ o L es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que cuando L sea heterociclilo opcionalmente sustituido y se encuentre enlazado al cicloalquilo puenteado mediante un átomo anular de nitrógeno, un átomo de carbono en L adyacente al punto de unión no se encuentre sustituido con =O o =S;

x es 1 o 2;

z es 0 o 1, siempre que cuando z sea 0 y X^1 sea 0, R^3 no sea alquiler;

X^1 es O, NR⁹ o un enlace;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C₁₋₁₂ o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, siempre que cuando L sea un heteroalquileo, R² sea cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} o alquino C_{2-12} , cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo, oxo, acetilo, amino o hidroxilo;

o R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

o R^4 y R^5 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^6 , R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ o

$-S(O)_{1-2}NR^{20}$, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^6 , R^7 y R^8 se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más R^{12} ; o

dos de R^6 , R^7 y R^8 se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo, oxo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C_{1-12} ;

cada R^{10} es independientemente halo, alquilo C_{1-12} o haloalquilo C_{1-12} ;

y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

cada R^{11} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ o $-NR^6C(O)OR^7$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ o $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{12} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

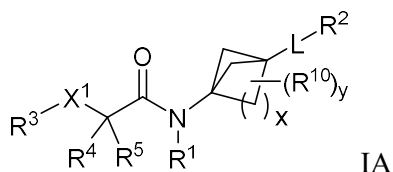
cada R^{20} y R^{21} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o

R^{20} y R^{21} se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y

cada R^{30} y R^{31} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o

R^{30} y R^{31} se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino.

[0089] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, en el que:

L es un heteroalquileno opcionalmente sustituido con uno a seis R^{10} o L es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que cuando L sea heterociclilo opcionalmente sustituido y se encuentre enlazado al cicloalquilo puenteado mediante un átomo anular de nitrógeno, un átomo de carbono en L adyacente al punto de unión no se encuentre sustituido con $=O$ o $=S$;

x es 1 o 2;

X^1 es O, NR^9 o un enlace;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C_{1-12} o R^1 y R^5 juntos forman un anillo heterociclilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , alcoxi C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , siempre que cuando L sea un heteroalquileo, R^2 sea cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} o alquinilo C_{2-12} , cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo, oxo, acetilo, amino o hidroxilo;

o R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

o R^4 y R^5 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^6 , R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ o $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^6 , R^7 y R^8 se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más R^{12} ; o

dos de R^6 , R^7 y R^8 se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo, oxo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C_{1-12} ;

cada R^{10} es independientemente halo, alquilo C_{1-12} o haloalquilo C_{1-12} ;

y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

cada R^{11} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ o $-NR^6C(O)OR^7$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo,

arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ o $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{12} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R^{20} y R^{21} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o

R^{20} y R^{21} se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y

cada R^{30} y R^{31} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o

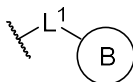
R^{30} y R^{31} se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino.

[0090] En determinadas modalidades, cuando R^3 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, z es 1, X^1 es O, y L es heteroarilo opcionalmente sustituido, L no se encuentra sustituido con $-L^1-R^{14}$, donde L^1 es un alquilenio opcionalmente sustituido, heteroalquilenio opcionalmente sustituido o $-O-$, y R^{14} es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0091] En algunas modalidades, cuando z es 1, X^1 es O, R^3 no es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0092] En determinadas modalidades, cuando z es 0 y X^1 es un enlace, R^3 no es hidrógeno o alquilo. En determinadas modalidades, cuando z es 0 y X^1 es O, R^3 no es hidrógeno o alquilo. En determinadas modalidades, cuando z es 0 y X^1 es O, R^3 no es hidrógeno o hidrógeno. En determinadas modalidades, cuando z es 0 y X^1 es un enlace R^3 no es hidrógeno.

[0093] En determinadas modalidades, cuando R^3 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, z es 1, X^1 es O, y L es heteroarilo opcionalmente sustituido, L no se encuentra sustituido con un grupo



donde:

L^1 es un alquileo C_{1-6} , heteroalquileo de 2 a 7 miembros u -O-, donde cada alquileo C_{1-6} o heteroalquileo de 2 a 7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^x ;

B es hidrógeno, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde cada fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^y ;

cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$,

$-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ y $-S(O)_2 R^D$;

cada R^Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , oxo, halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ y G^1 ;

o 2 grupos R^Y en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo fusionado de 3 a 7 miembros, heterociclilo fusionado de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^X ;

cada G^1 es independientemente cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde cada cicloalquilo de 3 a 7 miembros, heterociclilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z ;

cada R^Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halo, ciano, $-OR^A$, $-NR^B R^C$, $-NR^B C(O)R^D$, $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ y $-S(O)_2R^D$; y

R^A , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-C(O)NR^B R^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ o $-C(O)OR^D$

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^B y R^C junto con el átomo al que están enlazados forman un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^Z ;

cada R^D es independientemente alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆;

cada R^E es independientemente hidrógeno alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆;

cada R^F es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o halo; y

m es 1, 3 o 5.

[0094] En determinadas modalidades, L es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0095] En determinadas modalidades, L es un anillo heteroarilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido.

[0096] En determinadas modalidades, L es un anillo heteroarilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno.

[0097] En determinadas modalidades, L es un isozaxol, oxadiazol, imidazol, oxazol o triazol opcionalmente sustituido.

[0098] En determinadas modalidades, L es un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

[0099] En determinadas modalidades, L es un heterociclilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido.

[00100] En determinadas modalidades, L es un anillo heterociclilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno.

[00101] En determinadas modalidades, L es un dihidroisoxazol opcionalmente sustituido o una oxazolidina opcionalmente sustituida.

[00102] En determinadas modalidades, L se sustituye adicionalmente con uno a cinco R^{13} donde cada R^{13} se selecciona independientemente de halo, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} .

[00103] En determinadas modalidades, L es heteroalquileno opcionalmente sustituido con uno a seis R^{10} .

[00104] En determinadas modalidades, L es un heteroalquileno de 2 a 4 átomos y cadena recta.

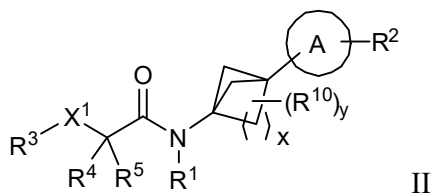
[00105] En determinadas modalidades, L es un heteroalquileno de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono en la cadena y un heteroátomo en la cadena seleccionado de O, NR^y y S.

[00106] En determinadas modalidades, L es $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$ o $-CF_2CH_2O-$.

[00107] En determinadas modalidades, cuando L es heteroalquileno, el punto de unión del heteroalquileno al cicloalquilo puenteado es a través de un átomo de carbono. En determinadas modalidades, cuando L es heteroalquileno, el punto de unión del heteroalquileno al cicloalquilo puenteado puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. En determinadas modalidades, cuando L es heteroalquileno, el punto de unión del heteroalquileno al $-R^2$ puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo.

[00108] En determinadas modalidades, R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00109] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, en el que:

el anillo A es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, siempre que cuando el anillo A sea heterociclilo opcionalmente sustituido y se encuentre enlazado al cicloalquilo puenteado mediante un átomo anular de nitrógeno, un átomo de carbono en el anillo A adyacente al punto de unión no se encuentre sustituido con =O o =S;

x es 1 o 2;

X¹ es O, NR⁹ o un enlace;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C₁₋₁₂ o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} o alquinilo C_{2-12} , cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo, oxo, acetilo, amino o hidroxilo;

o R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

o R^4 y R^5 , junto con los átomos a los que se encuentran enlazados, se unen para formar un cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^6 , R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ o $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^6 , R^7 y R^8 se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más R^{12} ; o

dos de R^6 , R^7 y R^8 se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo, oxo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C_{1-12} ;

cada R^{10} es independientemente halo, alquilo C_{1-12} o haloalquilo C_{1-12} ;

y es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

cada R^{11} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ o $-NR^6C(O)OR^7$, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ o $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{12} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R^{20} y R^{21} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o

R^{20} y R^{21} se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y

cada R^{30} y R^{31} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o

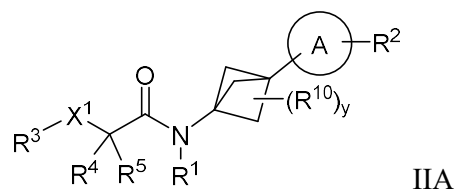
R^{30} y R^{31} se toman en conjunto con los átomos a los que están enlazados para formar heterociclilo opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino.

[00110] En determinadas modalidades, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} o alquinilo C_{2-12} , cada uno de los cuales, sin ser hidrógeno, se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más halo, oxo, acetilo, amino o hidroxilo; y

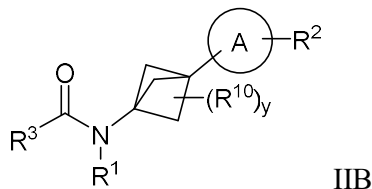
y es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[00111] En determinadas modalidades, un compuesto de la fórmula IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este.

[00112] En determinadas modalidades, un compuesto de la fórmula IIB:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este.

[00113] En determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . En determinadas modalidades, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno ellos opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . En determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, cada R^{11} es independientemente halo, ciano, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ o $-NR^6C(O)OR^7$, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} . En

determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con $-OR^6$ y R^6 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con halo.

[00114] En determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, R^3 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . En determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ o $-NR^6C(O)OR^7$. En determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo. En determinadas modalidades de la fórmula II, IIA o IIB, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con $-OR^6$, R^6 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con halo y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00115] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido.

[00116] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido.

[00117] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o azufre. En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno.

[00118] En determinadas modalidades, el anillo A es un triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol, benzoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, tetrazol o isoxazol opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, el anillo A es un isoxazol, oxadiazol, imidazol, oxazol o triazol opcionalmente sustituido.

[00119] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

[00120] En determinadas modalidades, el anillo A es un heterociclilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido.

[00121] En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heterociclilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o azufre. En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heterociclilo C₂₋₄ de cinco miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno.

[00122] En determinadas modalidades, el anillo A es pirrolidina, imidazolidina, dihidropirrol, oxatiazolidina, dihidroisoxazol u oxazolidina opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, el anillo A es un dihidroisoxazol opcionalmente sustituido o una oxazolidina opcionalmente sustituida.

[00123] En determinadas modalidades, el anillo A puede estar adicionalmente sustituido con uno a cinco R¹³ donde cada R¹³ se selecciona independientemente de halo, ciano, oxo, tioxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. En determinadas modalidades, el anillo A se sustituye adicionalmente con uno a cinco R¹³ donde cada R¹³ se selecciona independientemente de halo, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.

[00124] En determinadas modalidades, el anillo A no está sustituido (es decir, no hay más sustitución que R^2). En determinadas modalidades, el anillo A no se encuentra adicionalmente sustituido y R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros no sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o azufre. En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros no sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno. En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros no sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o azufre. En determinadas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros no sustituido con 1 a 3 átomos anulares de nitrógeno.

[00125] En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno o halo. En determinadas modalidades, R^2 es hidrógeno.

[00126] En determinadas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , heterociclilo o arilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis R^{11} .

[00127] En determinadas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno a seis R^{11} .

[00128] En determinadas modalidades, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, metilo, etilo, propilo, metoxi o ciclobutoxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a seis R^{11} . En determinadas modalidades, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, azetidino, pirrolidinilo,

tetrahidrofuranilo, metilo, etilo, propilo, metoxi o ciclobutoxi, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a seis R^{10} .

[00129] En determinadas modalidades, R^2 se encuentra sustituido con uno a seis R^{11} . En determinadas modalidades, R^2 se encuentra sustituido con al menos un R^{11} .

[00130] En determinadas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} sustituido con haloalcoxi C_{1-6} . En determinadas modalidades, R^2 es cicloalquilo sustituido con trifluorometoxi. En determinadas modalidades, R^2 es 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.

[00131] En determinadas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} sustituido con (haloalcoxi C_{1-6})metilo. En determinadas modalidades, R^2 es cicloalquilo sustituido con (trifluorometoxi)metilo. En determinadas modalidades, R^2 es 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo.

[00132] En determinadas modalidades, R^{11} es hidroxilo, halo(alcoxi C_{1-6}), halo, cicloalquilo, cicloalcoxi, fenilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, ciano, halo(alquilo C_{1-6}), halo(alcoxi C_{1-6})cicloalcoxi, halo(alcoxi C_{1-6})alquilo, halo(heterociclilo) o halofenoxi.

[00133] En determinadas modalidades, R^{11} es 1.1.1-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, triazol-2-ilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)metilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 3-(trifluorometil)azetidin-1-ilo, cloro, difluorometoxi, difluorometilo, fluoro, metilo, terc-butoxicarbonilo, trifluorometoximetilo o ciclopropilo.

[00134] En determinadas modalidades, R^2 es (4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metilo, 1-fluorociclopropilo, 1.1.1-trifluoroetilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutoximetilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)propilo, 3-(trifluorometilo)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo,

3,3-difluoro-1-metilo-propilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, bencilo, cianociclobutilo, ciclobutoximetilo, ciclobutilo, ciclobutilometilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo, hidroxíciclobutilo, metilo, N-terc-butoxi (carbonilo)azetidin-3-ilo, N-terc-butoxi(carbonilo)pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, (trifluorometoxi)ciclobutoxi, trifluorometoxietilo o trifluorometoximetilo.

[00135] En determinadas modalidades, R^2 es (4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metilo, 1-fluorociclopropilo, 1.1.1-trifluoroetilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutoximetilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)propilo, 3-(trifluorometilo)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo, 3,3-difluoro-1-metilo-propilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, bencilo, cianociclobutilo, ciclobutoximetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo, hidroxíciclobutilo, metilo, N-terc-butoxi (carbonilo)azetidin-3-ilo, N-terc-butoxi(carbonilo)pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, (trifluorometoxi)ciclobutoxi, trifluorometoxietilo, trifluorometoximetilo, 3-(1,1-difluoroetilo)ciclobutilo, 3-(1.1.1-trifluoroetilo)azetidino, 3-(triazol-2-ilo)ciclobutilo, 3-(trifluorometilotio)ciclobutilo o 3-(ciclopropil)ciclobutilo.

[00136] En algunas modalidades, R^2 es (4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metilo, 1-fluorociclopropilo, 1.1.1-trifluoroetilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutoximetilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)propilo, 3-(trifluorometilo)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo, 3,3-difluoro-1-metil-propilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, bencilo, cianociclobutilo, ciclobutoximetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo, hidroxíciclobutilo, metilo, N-terc-butoxi(carbonil)

azetidin-3-ilo, N-terc-butoxi(carbonil)pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, (trifluorometoxi)ciclobutoxi, trifluorometoxietilo, trifluorometoximetilo, 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1.1.1-trifluoroetil)azetidinilo, 3-(triazol-2-ilo)ciclobutilo, 3-(trifluorometiltio)ciclobutilo, 3-(ciclopropil)ciclobutilo, (3,3-difluoroazetidin-1-ilo)metilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)metilo, 1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)azetidin-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-ilo, 1-tert-butoxicarbonilo-2-metilazetidin-3-ilo, 2-(4-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-(difluorometil)ciclopropilo, 2-(trifluorometoximetil)ciclopropilo, 2,2-difluoro-1,1-dimetil-etilo, 2-metilo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 3-(trifluorometoximetil)ciclobutilo, 3-(trifluorometil)azetidin-1-ilo, 3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-2-ilo, 4-terc-butoxicarbonil-morfolin-2-ilo, 5-(trifluorometoximetil)tetrahidrofuran-2-ilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo o 5-fluoro-3-piridilo.

[00137] En determinadas modalidades, R^2 es (4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metilo, 1-fluorociclopropilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutoximetilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)propilo, 3-(trifluorometil)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo, 3,3-difluoro-1-metil-propilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2-hidroximetil-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-cloro-2,6-difluorofenilo, 4-cloro-2,3-difluorofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 5-(trifluorometil)-2-piridilo, 6-(trifluorometil)-2-piridilo, 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 1,2,3-triazol-2-il)ciclobut-3-ilo, 1,2,3-triazol-2-il)ciclobut-1-ilo, 2-hidroxi-4-(trifluorometil)

fenilo, 2-ciano-4-(trifluorometil)fenilo, 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo, 5-(trifluorometil)-4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2-metoxycarbonil-4-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)etoxi, 4-clorofenilo, bencilo, 2-cianociclobutilo, 2-hidroxiciclobutilo, ciclobutoximetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropiletilo, ciclopropilmetilo, hidroxiciclobutilo, metilo, N-terc-butoxi(carbonil)azetidin-3-ilo, N-terc-butoxi(carbonil)pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, (trifluorometoxi)ciclobutoxi, trifluorometoxietilo, trifluorometoximetilo, 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1,1,1-trifluoroetil)azetidinilo, 3-(triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometiltio)ciclobutilo, 3-(ciclopropil)ciclobutilo, (3,3-difluoroazetidin-1-il)metilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)metilo, 1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletiletil)azetidin-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-ilo, 1-terc-butoxicarbonil-2-metilazetidin-3-ilo, 2-(4-cloro-3-fluoro-fenilo), 2-(difluorometil)ciclopropilo, 2-(trifluorometoximetil)ciclopropilo, 2,2-difluoro-1,1-dimetil-etilo, 2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 3-(trifluorometoximetil)ciclobutilo, 3-(trifluorometil)azetidin-1-ilo, 3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-2-ilo, 4-terc-butoxicarbonil-morfolin-2-ilo, 5-(trifluorometoximetil)tetrahidrofuran-2-ilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo o 5-fluoro-3-piridilo.

[00138] En determinadas modalidades, R^2 es 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1,1,1-trifluoroetil)azetidinilo, 3-(triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometiltio)ciclobutilo o 3-(ciclopropil)ciclobutilo.

[00139] En determinadas modalidades, L o el anillo A es (4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1-(3-cianociclobutil)triazol-4-ilo, 1-(3-hidroxiciclobutil)triazol-4-ilo, 1-(4-clorofenil)triazol-4-ilo, 1-benciltriazol-4-ilo, 1-ciclobutiltriazol-4-ilo, 1H-1,2,3-

triazol-4-ilo, 2-(3-cianociclobutil)triazol-4-ilo, 2-(trifluorometoxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-ciclobutiltriazol-4-ilo, 3-[(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-imidazol-1-ilo, 3-cianociclobutil)triazol-4-ilo, 3-ciclobutilisoxazol-5-ilo, 4-(ciclobutilmetil)imidazol-1-ilo, 4-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-ilo, 4-ciclobutilimidazol-1-ilo, 4-ciclobutiloxazol-2-ilo, 5-((4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-(1-fluorociclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(2-ciclopropiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(2,2-difluorociclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(3-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(3,3-difluoro-1-metil-propil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(ciclobutoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(ciclobutilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-(trifluorometoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[2-metilciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[3-(trifluorometoxi)propil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[N-(1.1.1-trifluoroetil)azetidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[N-(1.1.1-trifluoroetil)pirrolidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[N-terc-butoxi(carbonil)azetidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-[N-terc-butoxi(carbonil)pirrolidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-ciclobutil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 5-ciclobutilisoxazol-3-ilo, 5-ciclobutiloxazol-2-ilo, 5-ciclopentil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo o oxazolidín-2-ona-5-ilo.

[00140] En determinadas modalidades, cuando R² ciclobutilo sustituido, el sustituyente en el ciclobutilo es cis. En determinadas modalidades, el sustituyente en el ciclobutilo es trans.

[00141] En determinadas modalidades, X^1 es O. En determinadas modalidades, X^1 es un enlace.

[00142] En determinadas modalidades, z es 0 y X^1 es un enlace.

[00143] En determinadas modalidades, z es 0, X^1 es un enlace y R^3 es alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00144] En determinadas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-12} , opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00145] En determinadas modalidades, z es 0. En determinadas modalidades, z es 1.

[00146] En determinadas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00147] En determinadas modalidades, R^3 es cicloalquilo C_{3-10} , arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00148] En determinadas modalidades, R^3 es ciclobutilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

[00149] En determinadas modalidades, R^3 es ciclobutilo. En determinadas modalidades, R^3 es ciclobutilo y R^{11} es trifluorometoxi.

[00150] En determinadas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.

[00151] En determinadas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halo, ciano, alquilo C_{1-12}

opcionalmente sustituido con uno o más halo y alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo.

[00152] En determinadas modalidades, R³ es fenilo sustituido con cloro, fluoro o una combinación de estos.

[00153] En determinadas modalidades, R³ es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo o trifluorometoxiciclobut-2-ilo.

[00154] En determinadas modalidades, R³ es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, trifluorometoxiciclobut-2-il(5-cloro-3-piridil)metilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-ilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-espiro[2,3]hexan-5-ilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutil]metilo, 3-(trifluorometoxi)ciclopentilo, 3-(trifluorometoximetil)ciclobutilo, 3-fluorofenilo, 4-ciclopropilfenoxi, 4-fluorofenilo o 6,6-difluoro-3-biciclo[3,1.0]hexanilo.

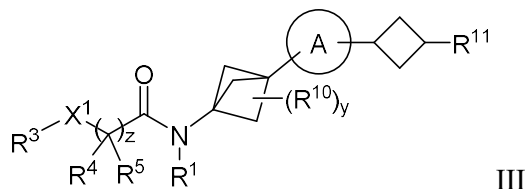
[00155] En determinadas modalidades, ~~R⁴ and R⁵ are H.~~³ es 3,4-difluorofenilo, 2-(trifluorometil)piridin-5-ilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-bromofenilo, 6-clorocroman-2-ilo, 6-fluorocroman-2-ilo, 5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo, 6-(trifluorometil)quinolin-2-ilo, 3-cloroquinolin-7-ilo, 7-cloroquinolin-3-ilo, 6-cloroquinolin-2-ilo, 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 5-clorobenzo[d]tiazol-2-ilo, 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo, 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-ilo, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 7-cloropirrolo[1,2-c]pirimidin-3-ilo, 7-cloroisoquinolin-3-ilo, 7-clorocinnolin-3-ilo, 7-bromoisoquinolin-3-ilo, 7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)

imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, 6-fluoroquinolin-2-ilo, 6-bromoquinolin-2-ilo, quinazolin-2-ilo, 6-clorobenzo[d]tiazol-2-ilo, 5-bromobenzo[d]oxazol-2-ilo, 7-cloro-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-cloroquinazolin-2-ilo, 6-cloro-7-fluoroquinolin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 1-(2-(trifluorometoxi)etil)-1H-pirazol-3-ilo, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilmetilo, 3-(2-(trifluorometoxi)etoxi)ciclobutilo, 4-((trifluorometoxi)metil)ciclohexanilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidino, 3-etoxiciclobutanilo, 3-cianociclobutilo, 2-(4-clorofenil)-1-hidroxietilo, 4-cloro-3-(hidroximetil)fenilo, 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilo, 3-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)ciclobutilo, 1-(trifluorometoxi)propan-2-ilo, 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, 2-(trifluorometoxi)propilo, 1-(2-(trifluorometoxi)etil)-1H-imidazol-4-ilo, 4-cloro-3-fluorofenilo o trifluorometoxiciclobut-2-ilo..

[00156] En determinadas modalidades, R^4 y R^5 son H. En determinadas modalidades, cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

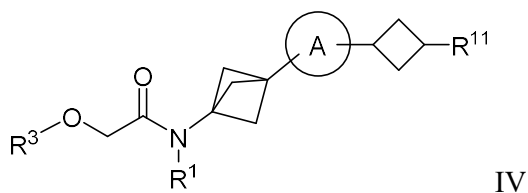
[00157] En determinadas modalidades, R^1 es H.

[00158] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula III:



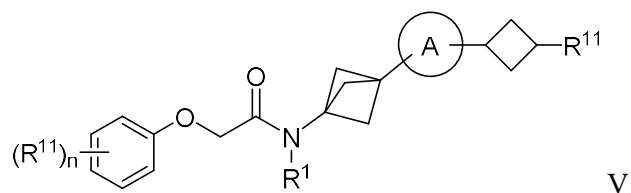
donde A, X^1 , y, z, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} son acorde a la definición en la presente.

[00159] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula IV:



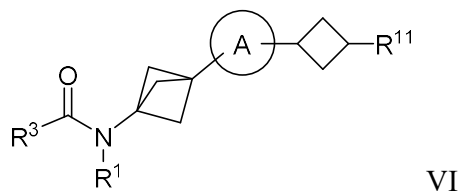
donde A, R¹, R³ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente.

[00160] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula V:



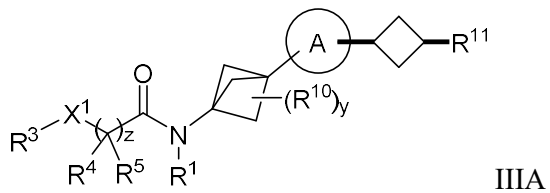
donde A, R¹ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente y n es 0, 1, 2 o 3.

[00161] En determinadas modalidades, un compuesto de la fórmula VI:



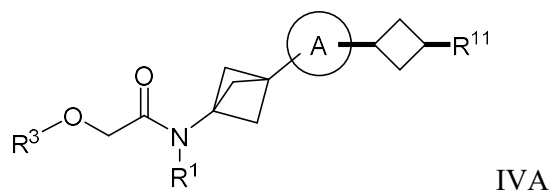
donde A, R¹ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente.

[00162] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIA:



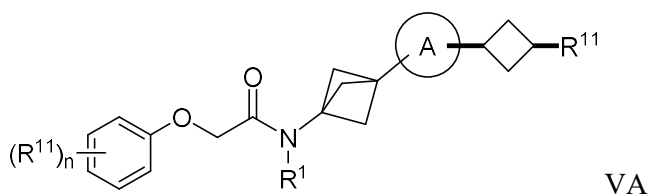
donde A, X¹, y, z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente.

[00163] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula IVA:



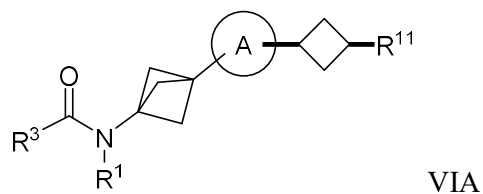
donde A, R¹, R³ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente.

[00164] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto de la fórmula VA:



donde A, R¹ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente y n es 0, 1, 2 o 3.

[00165] En determinadas modalidades, un compuesto de la fórmula VIA:

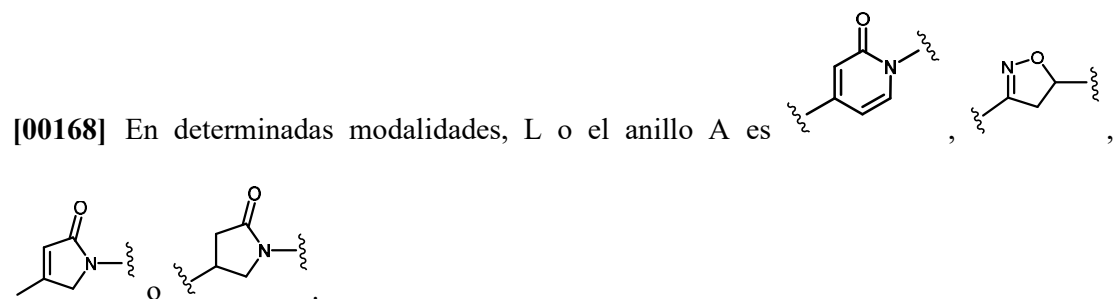


donde A, R¹, R³ y R¹¹ son acorde a la definición en la presente.

[00166] En determinadas modalidades de la fórmula III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA o VIA, cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸,

$-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^6$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ o $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} . En determinadas modalidades de la fórmula III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA o VIA, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^6$ y R^6 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con halo.

[00167] En determinadas modalidades de la fórmula III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA o VIA, R^3 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} . En determinadas modalidades de la fórmula III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA o VIA, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, oxo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^6$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ o $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$. En determinadas modalidades de la fórmula III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA o VIA, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halo.



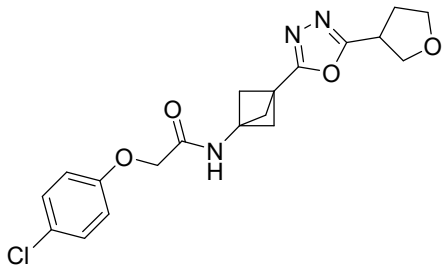
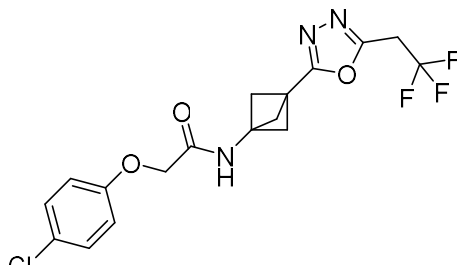
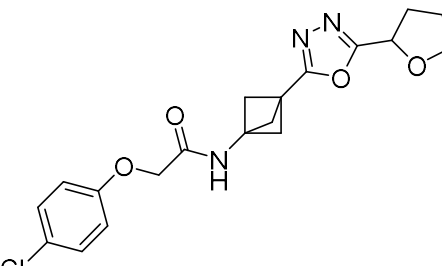
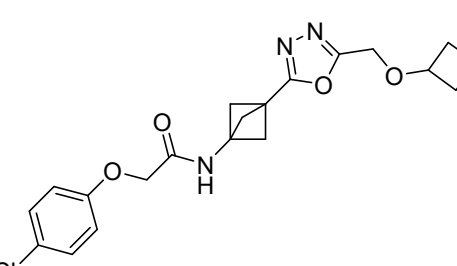
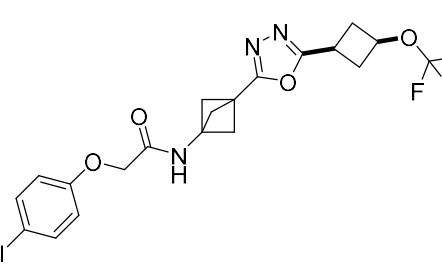
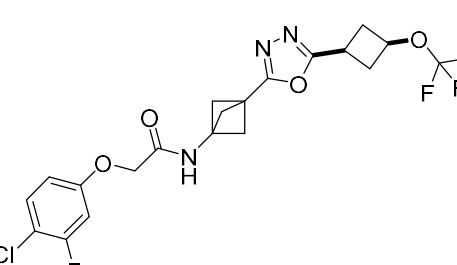
[00169] En determinadas modalidades de las fórmulas I, IA o II, el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido y R^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

[00170] En determinadas modalidades de las fórmulas I, IA o II, el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido y R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, opcionalmente

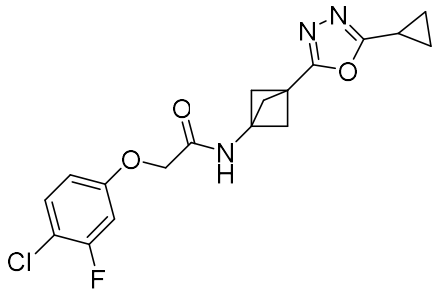
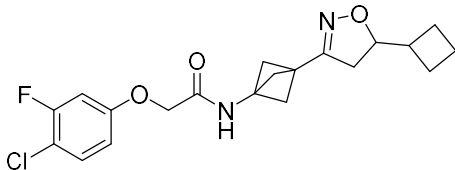
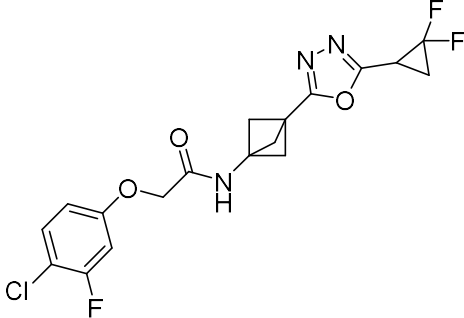
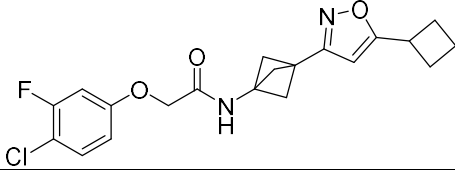
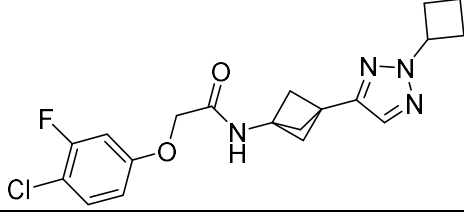
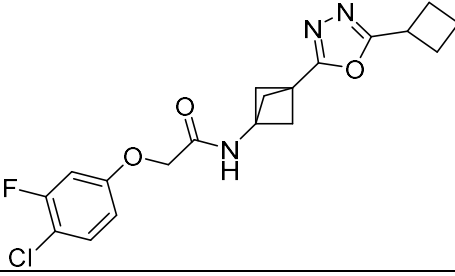
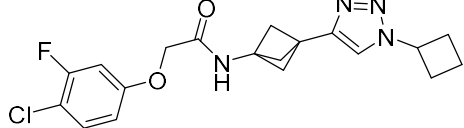
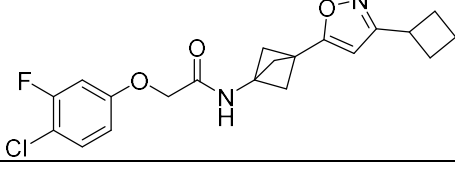
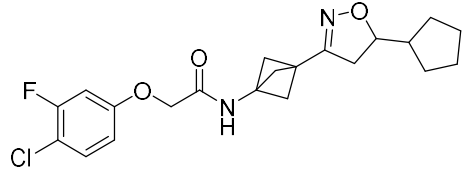
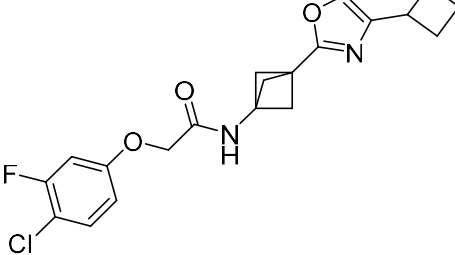
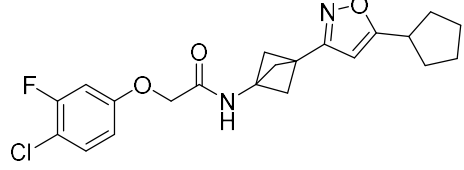
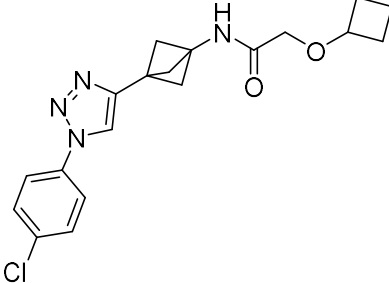
sustituidos por halo, oxo, amino, hidroxilo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi se encuentran opcionalmente sustituidos de forma independiente por oxo, halo, amino o hidroxilo.

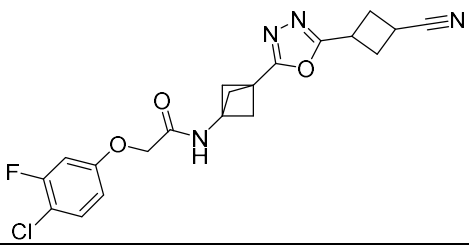
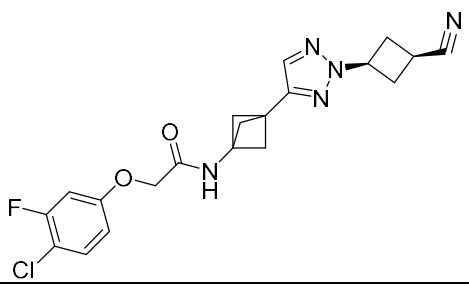
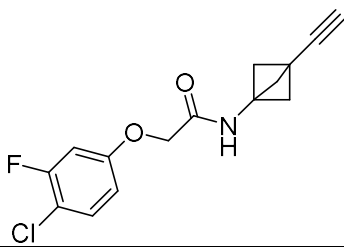
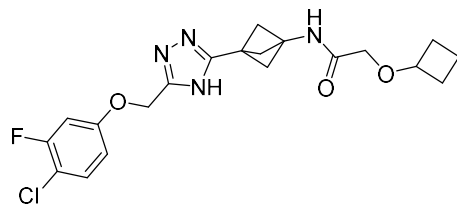
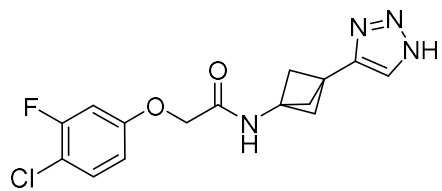
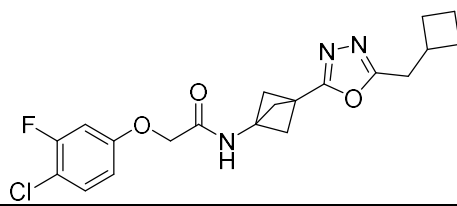
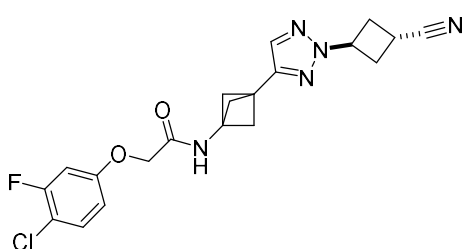
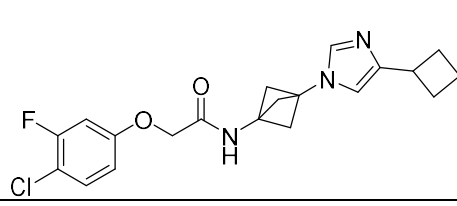
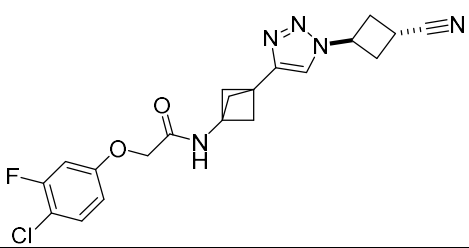
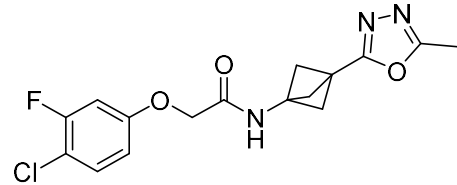
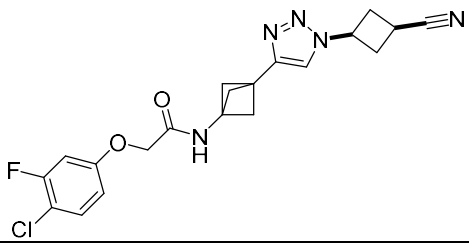
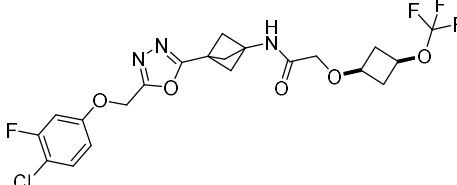
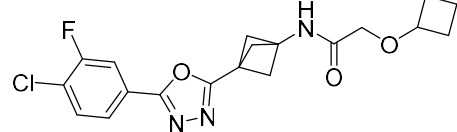
[00171] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto seleccionado de la tabla 1:

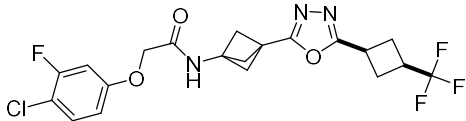
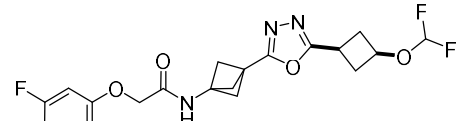
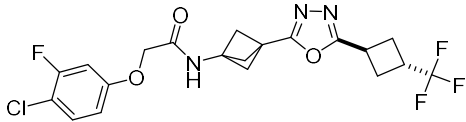
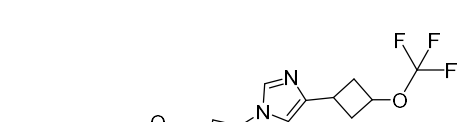
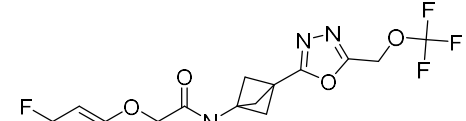
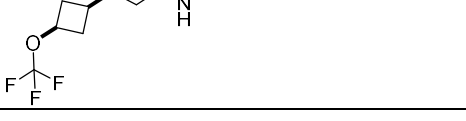
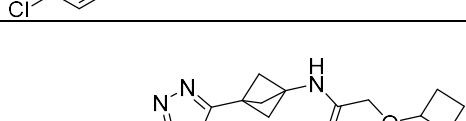
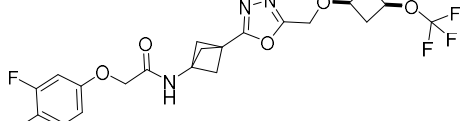
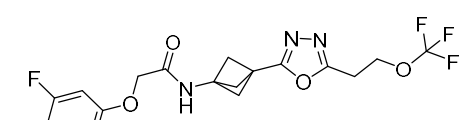
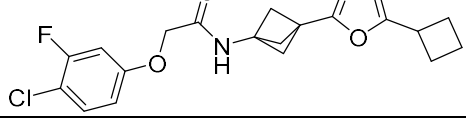
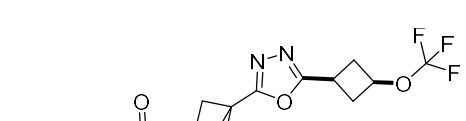
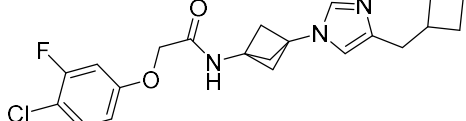
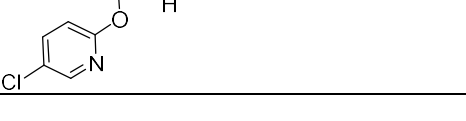
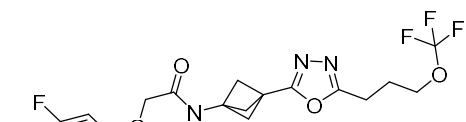
Tabla 1

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
1		4	
2		5	
3		6	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
7		12	
8		13	
9		14	
10		15	
11		16	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
17		23	
18		24	
19		25	
20		26	
21		27	
22		28	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
29		36	
31		37	
32		38	
33		39	
34		40	
35		41	
		42	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
43		51	
44		52	
45		53	
46		55	
47		56	
48		57	
49		58	
50			

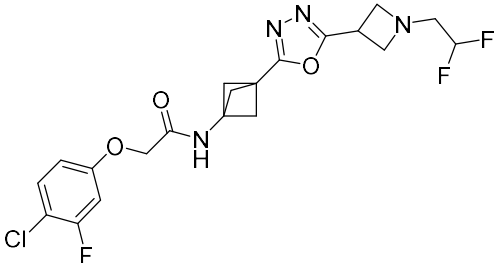
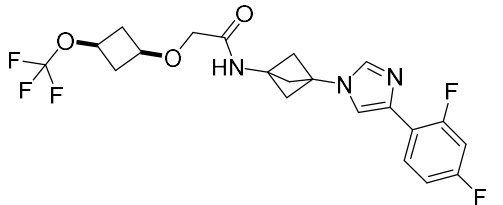
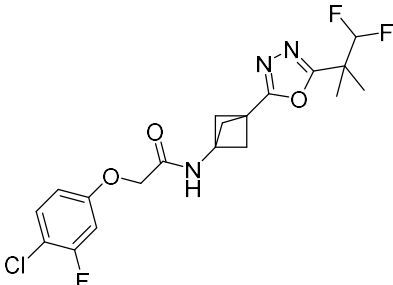
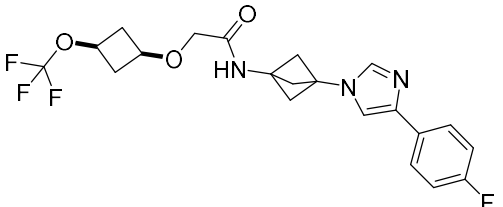
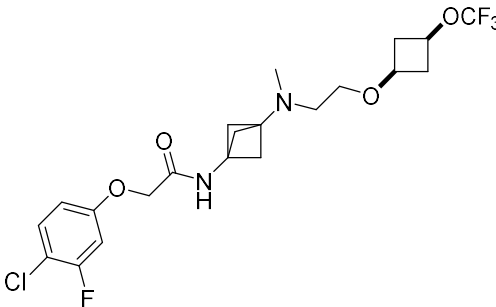
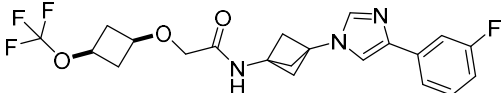
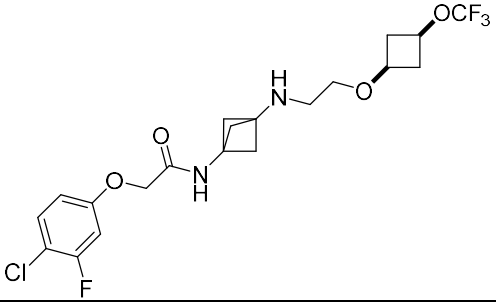
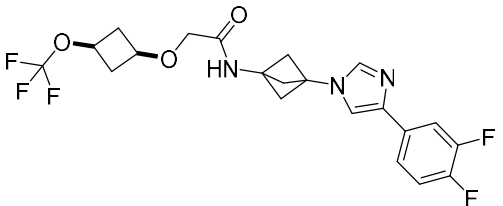
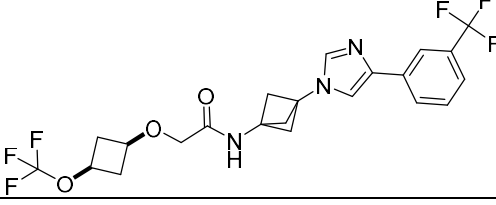
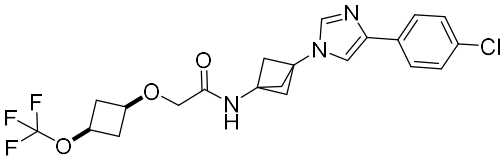
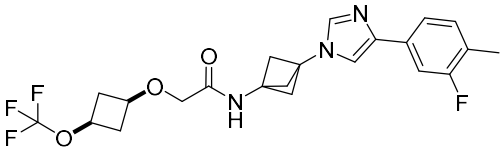
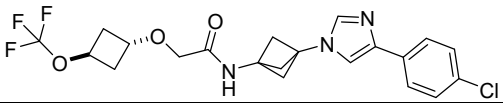
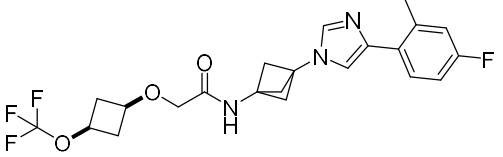
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
59		66	
60		67	
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	
65			

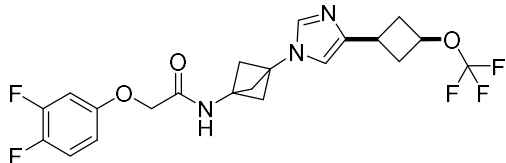
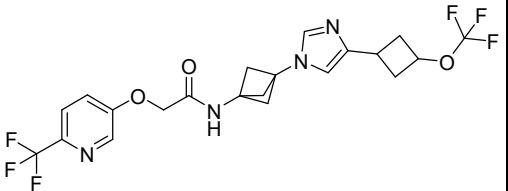
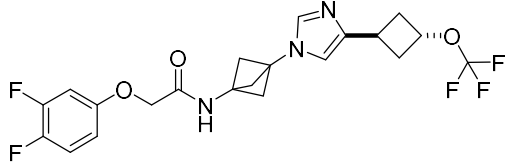
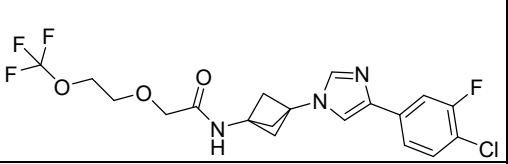
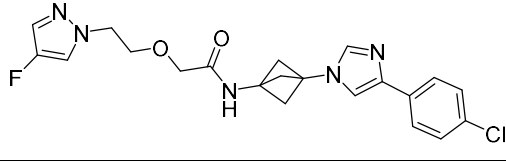
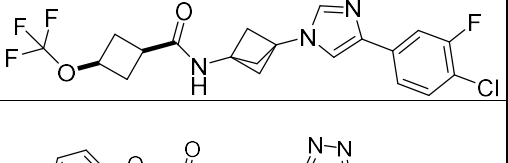
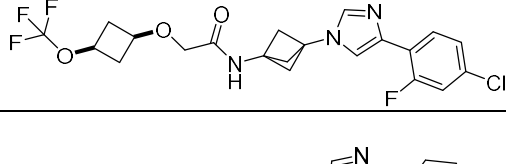
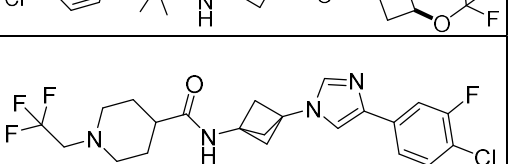
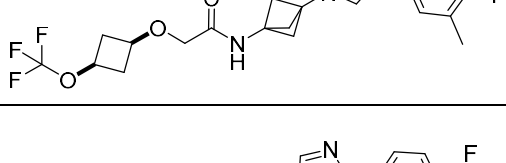
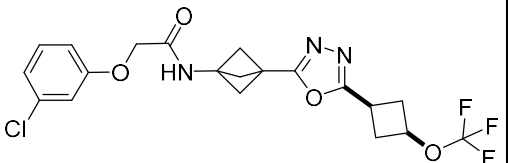
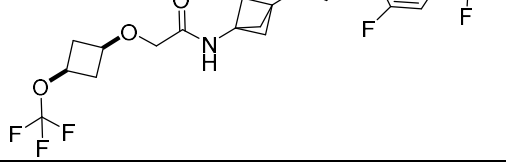
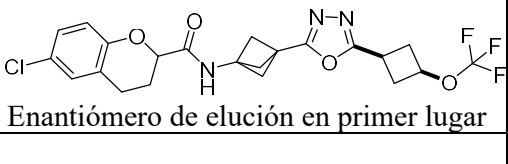
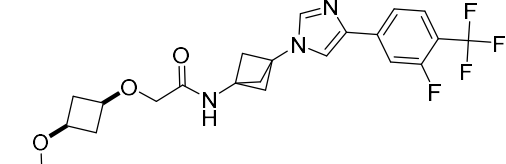
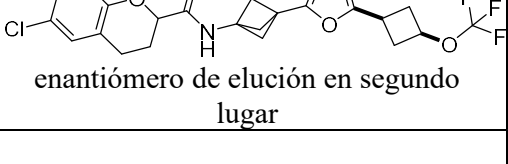
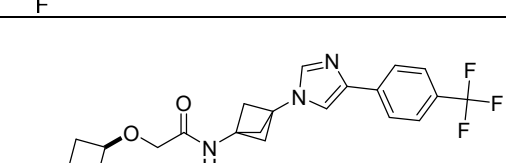
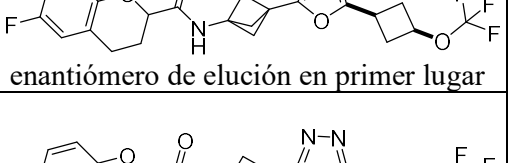
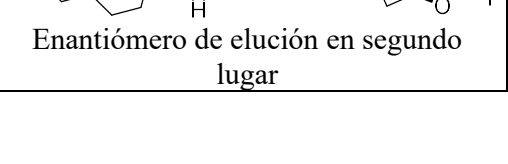
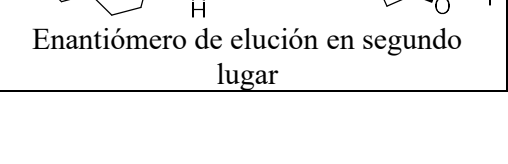
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
72		79	
73		80	
74		81	
75		82	
76		83	
77		84	
78		85	
		86	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
87		95	
88		96	
89		97	
90		98	
91		99	
92		100	
93		101	
94		102	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
103		111	
104		112	
105		(enantiómero de elución en primer lugar)	
106		113	
107		(enantiómero de elución en segundo lugar)	
108		114	
109		115	
110		116	
		117	

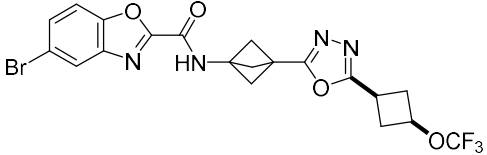
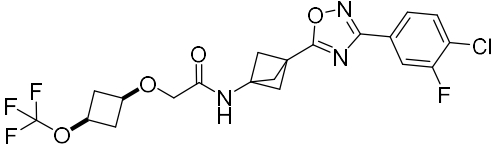
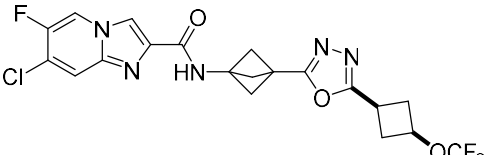
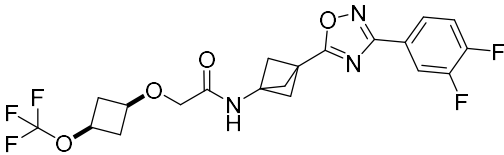
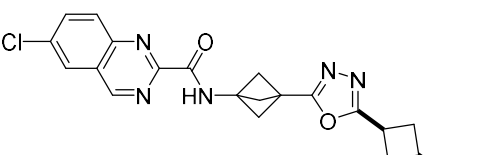
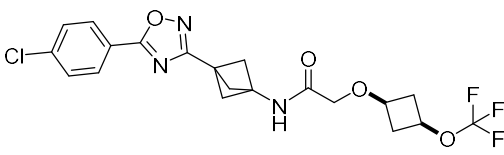
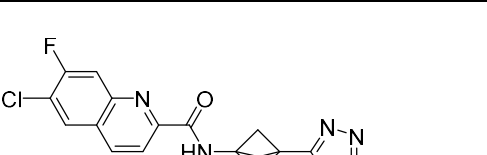
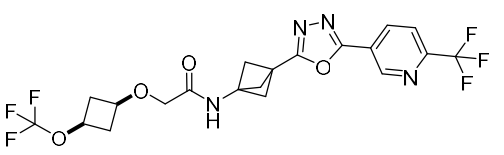
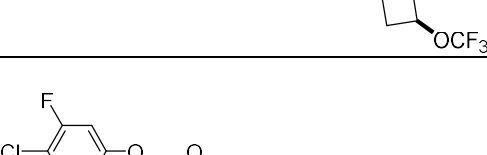
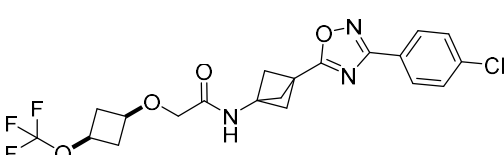
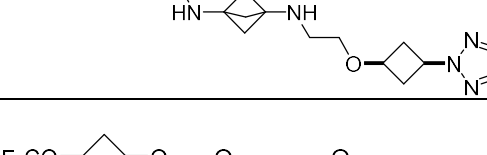
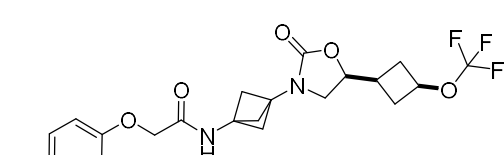
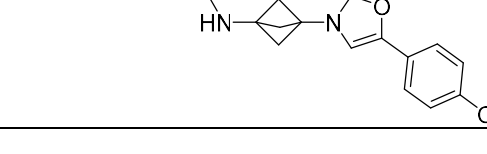
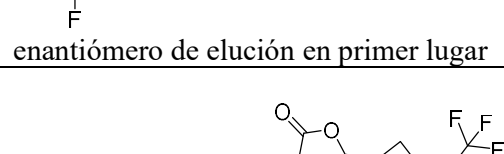
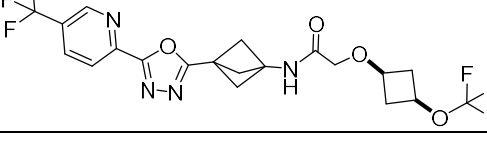
Ej.	Compuesto
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

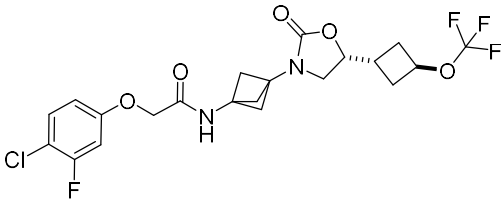
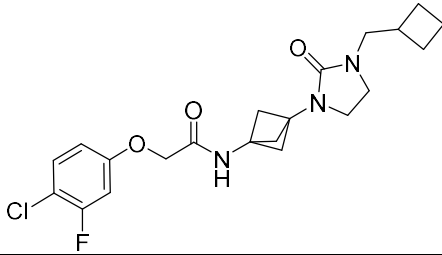
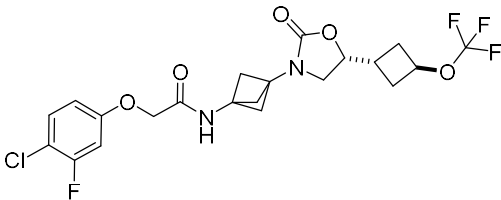
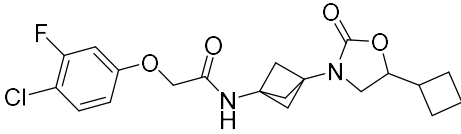
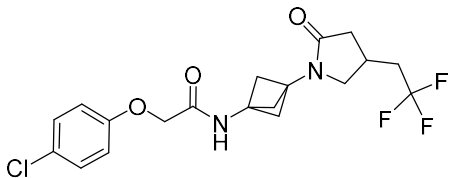
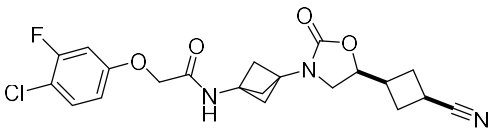
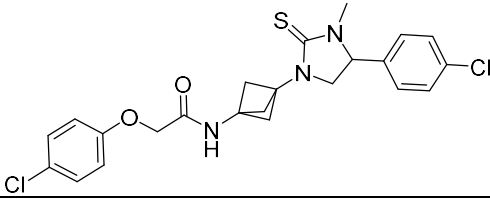
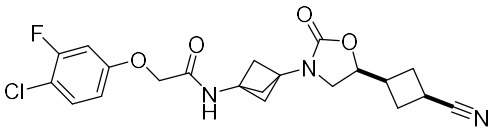
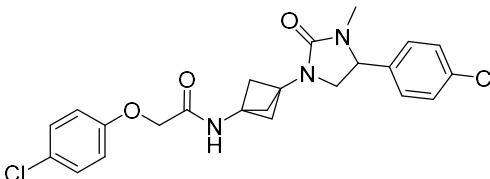
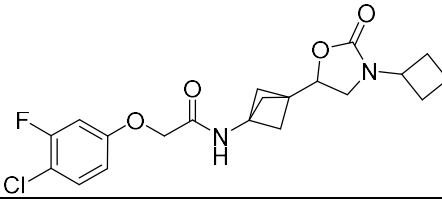
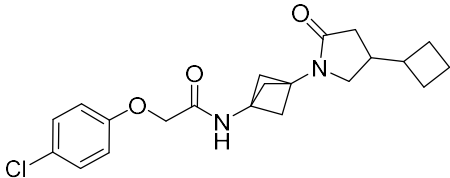
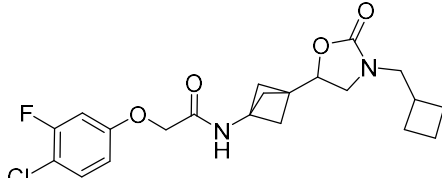
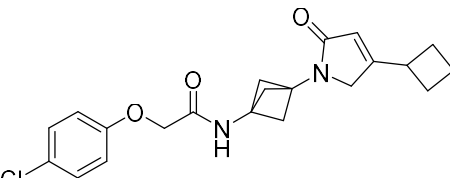
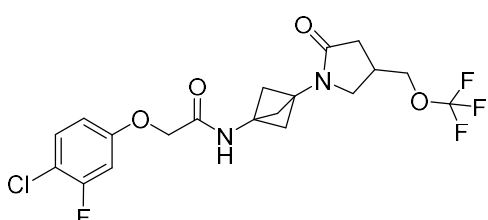
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
130		135	
131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
		140	
		141	
		142	

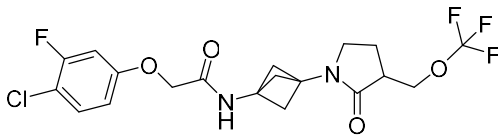
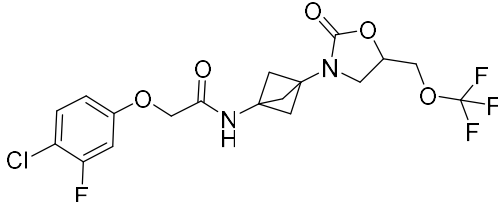
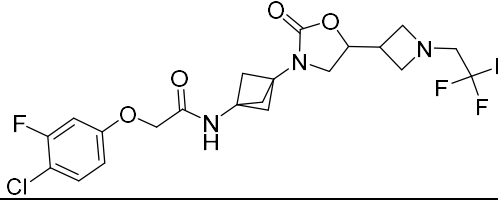
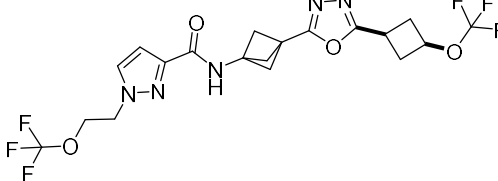
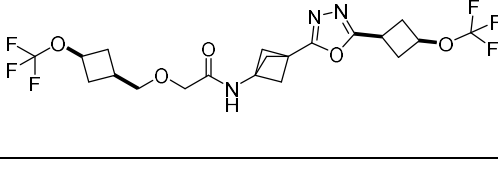
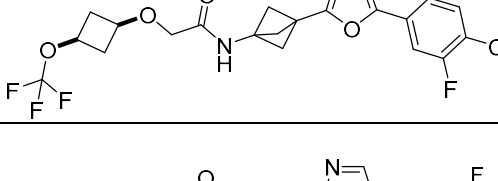
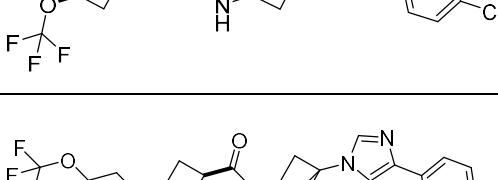
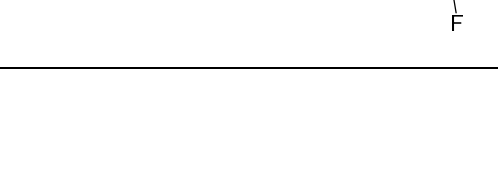
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
143		151	
144		152	
145		153	
146		154	
147		155	
148		156	
149		157	
150		158	
		159	
		160	

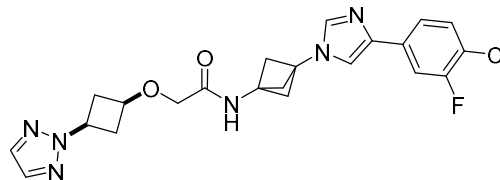
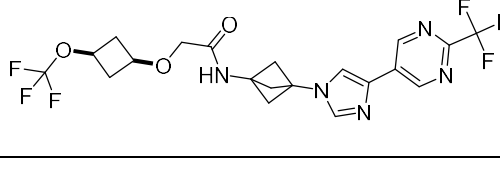
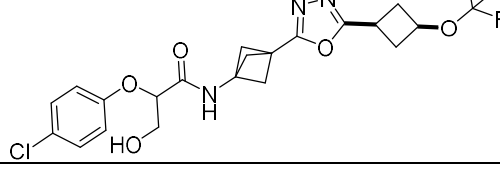
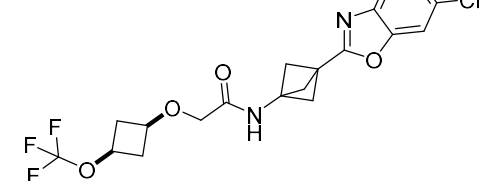
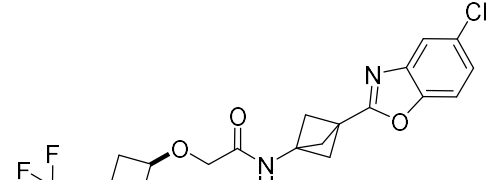
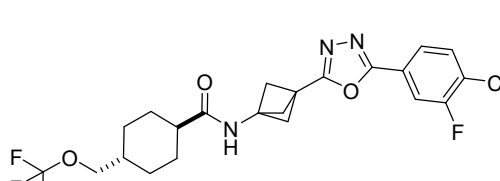
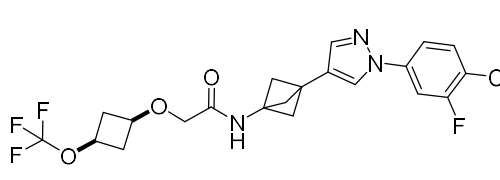
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
161		169	
162		170	
163		171	
164		172	
165		173	
166		174	
167		175	
168		176	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
177		185	
178		186	
179		187	
180		188	
181		189	
182		190	
183		191	
184		192	

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
193		201	
194		202	
195		203	
196		204	
197		205	
198		206	
199		207	
200			enantiómero de elución en segundo lugar

Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
208	 enantiómero de elución en primer lugar	215	
209	 enantiómero de elución en segundo lugar	216	
210		217	 enantiómero de elución en primer lugar
211		218	 enantiómero de elución en segundo lugar
212		219	
213		220	
214		221	

Ej.	Compuesto
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

Ej.	Compuesto
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	

Ej.	Compuesto
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	

Ej.	Compuesto
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	

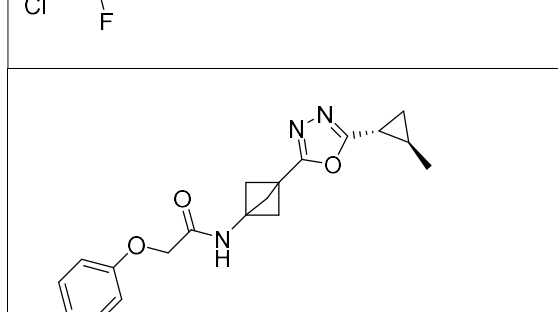
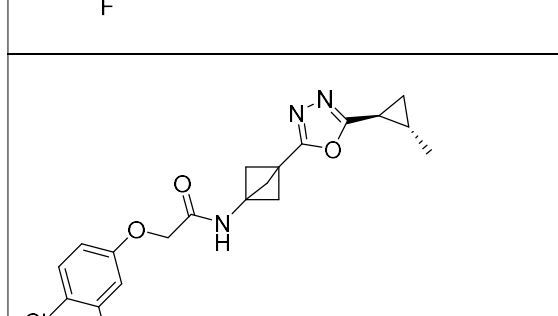
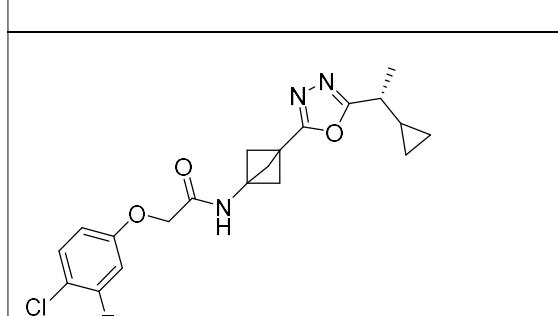
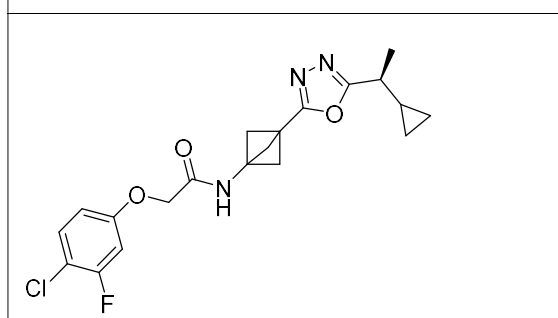
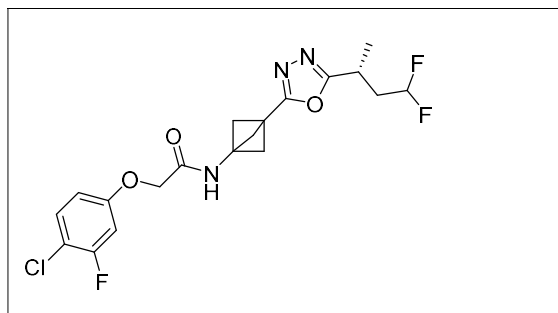
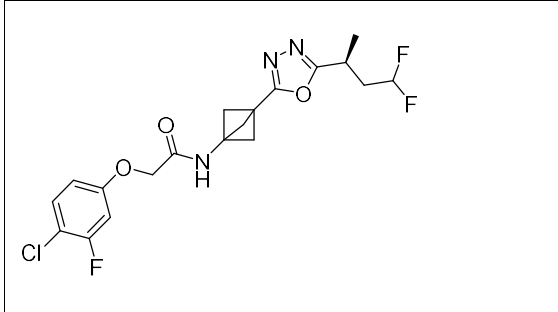
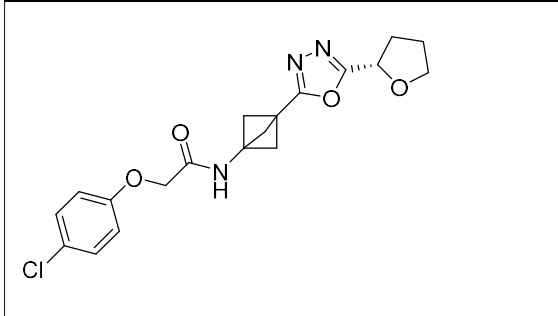
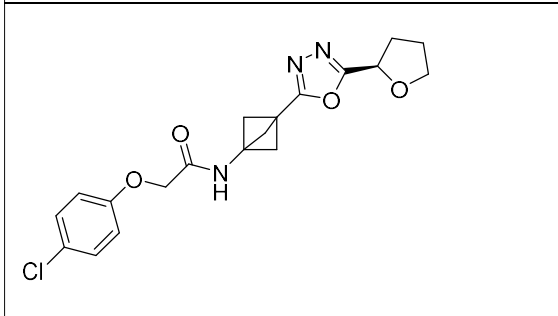
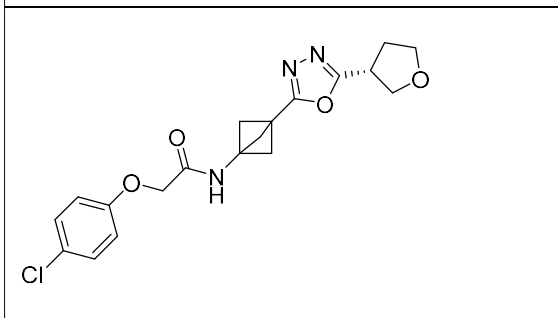
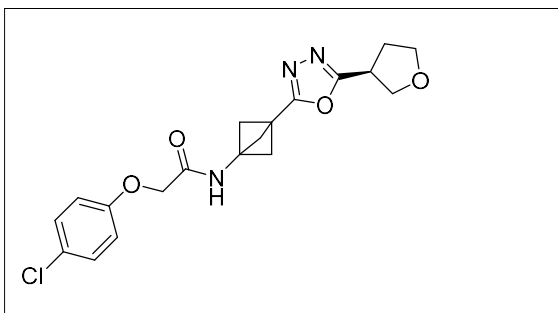
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
253		261	
254		262	
255		263	
256		264	
257		265	
258		266	
259		267	
260		268	

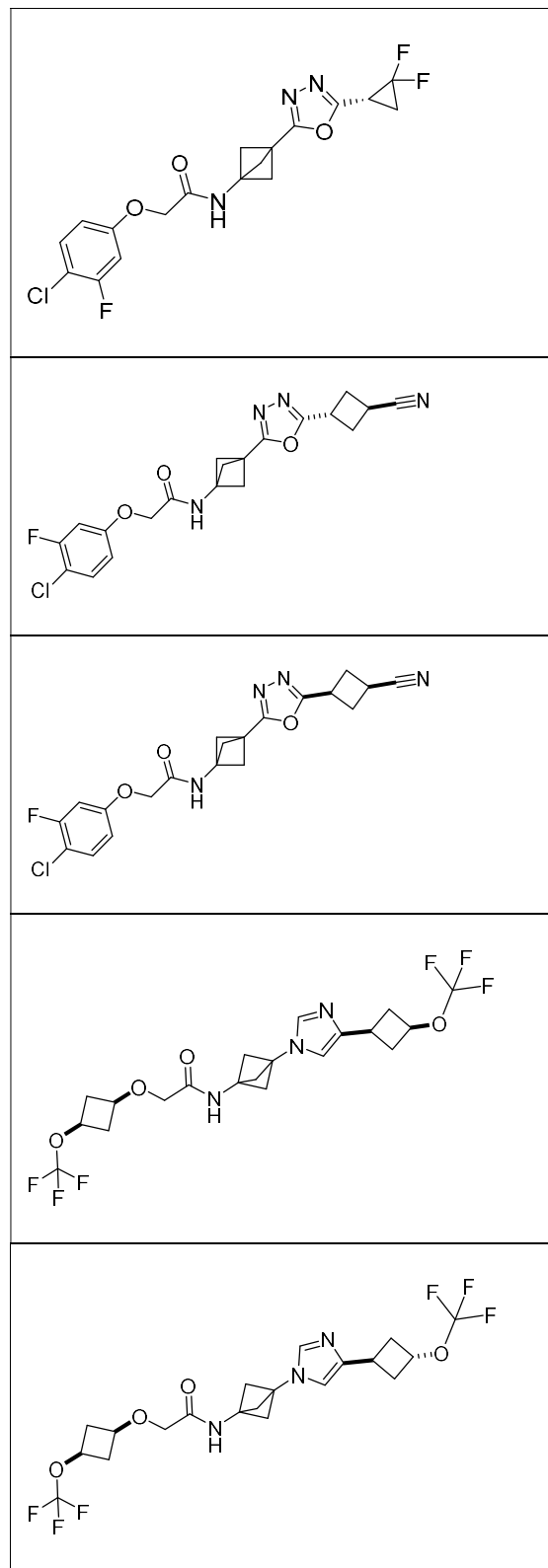
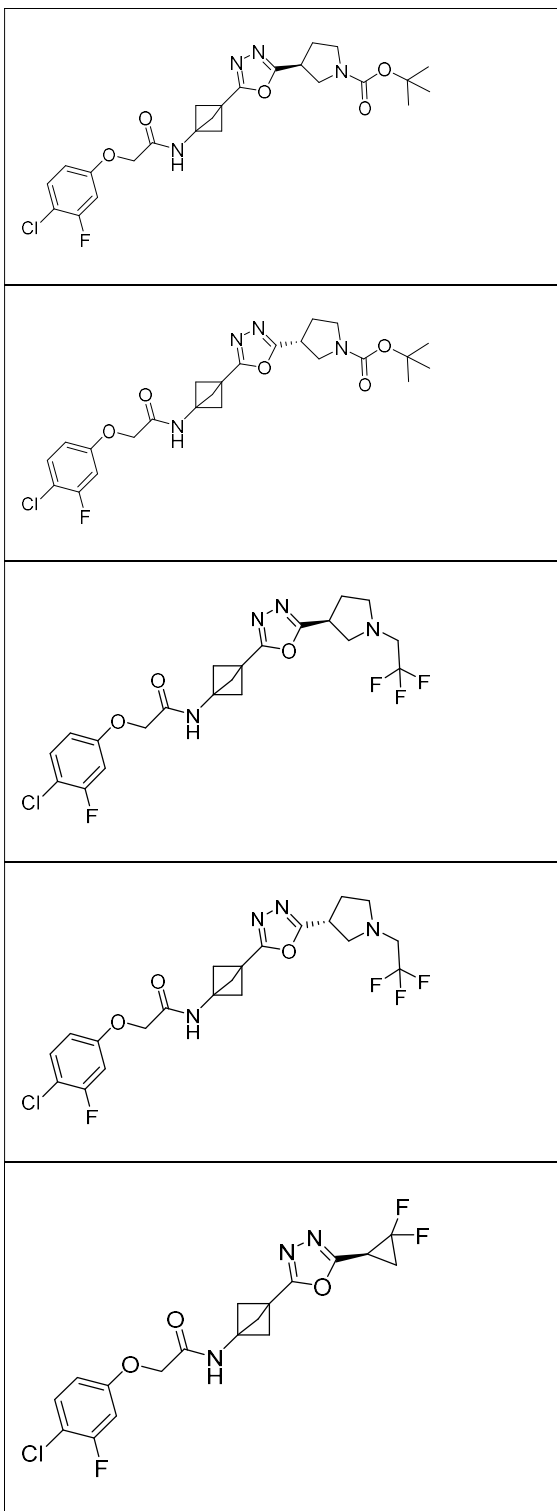
Ej.	Compuesto	Ej.	Compuesto
269		274	
270		275	
271		276	
272		277	
273			

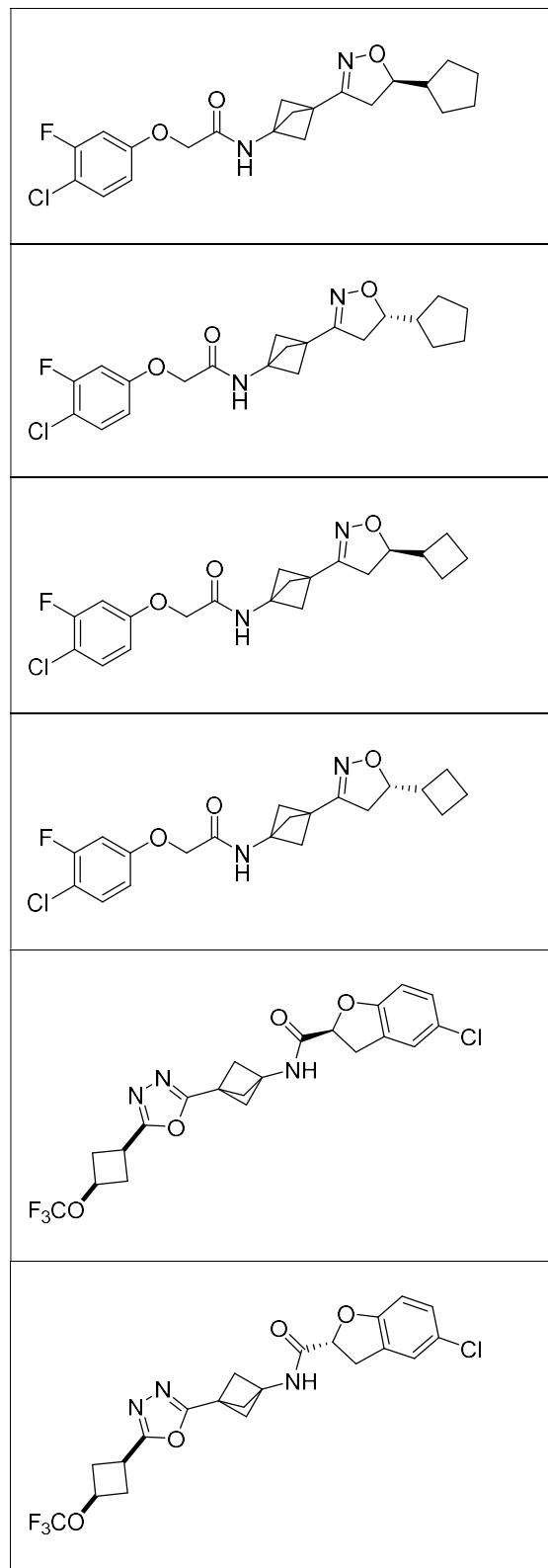
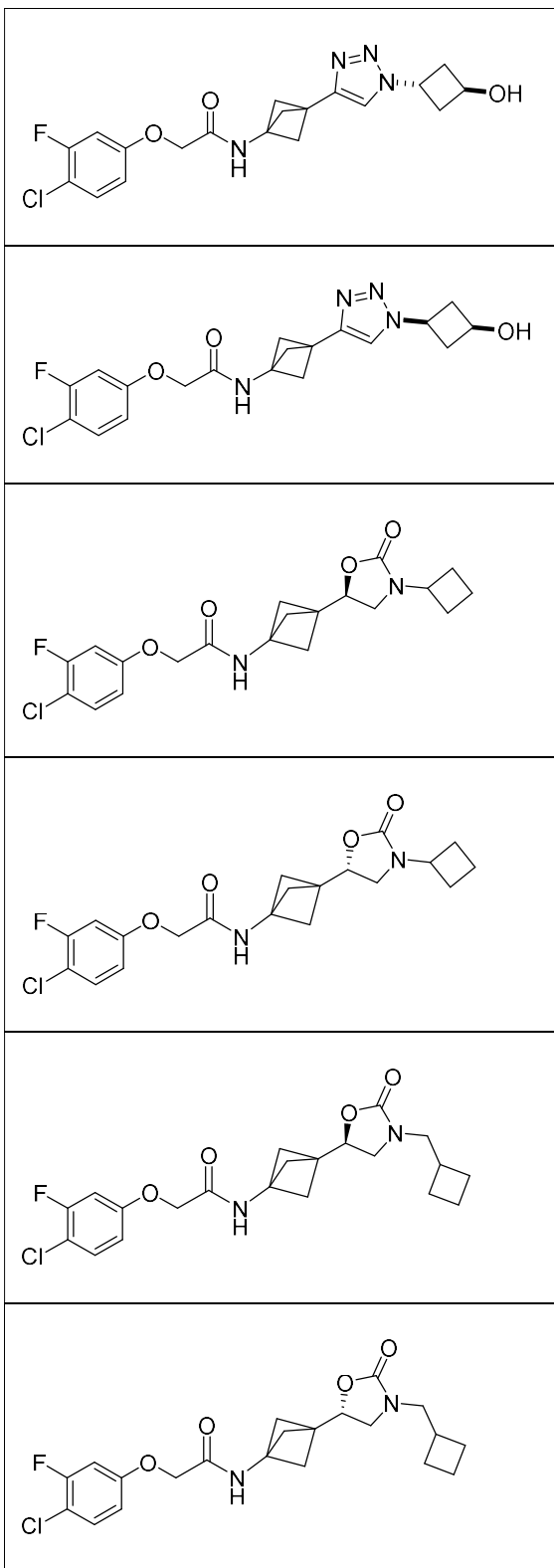
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un profármaco, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de este.

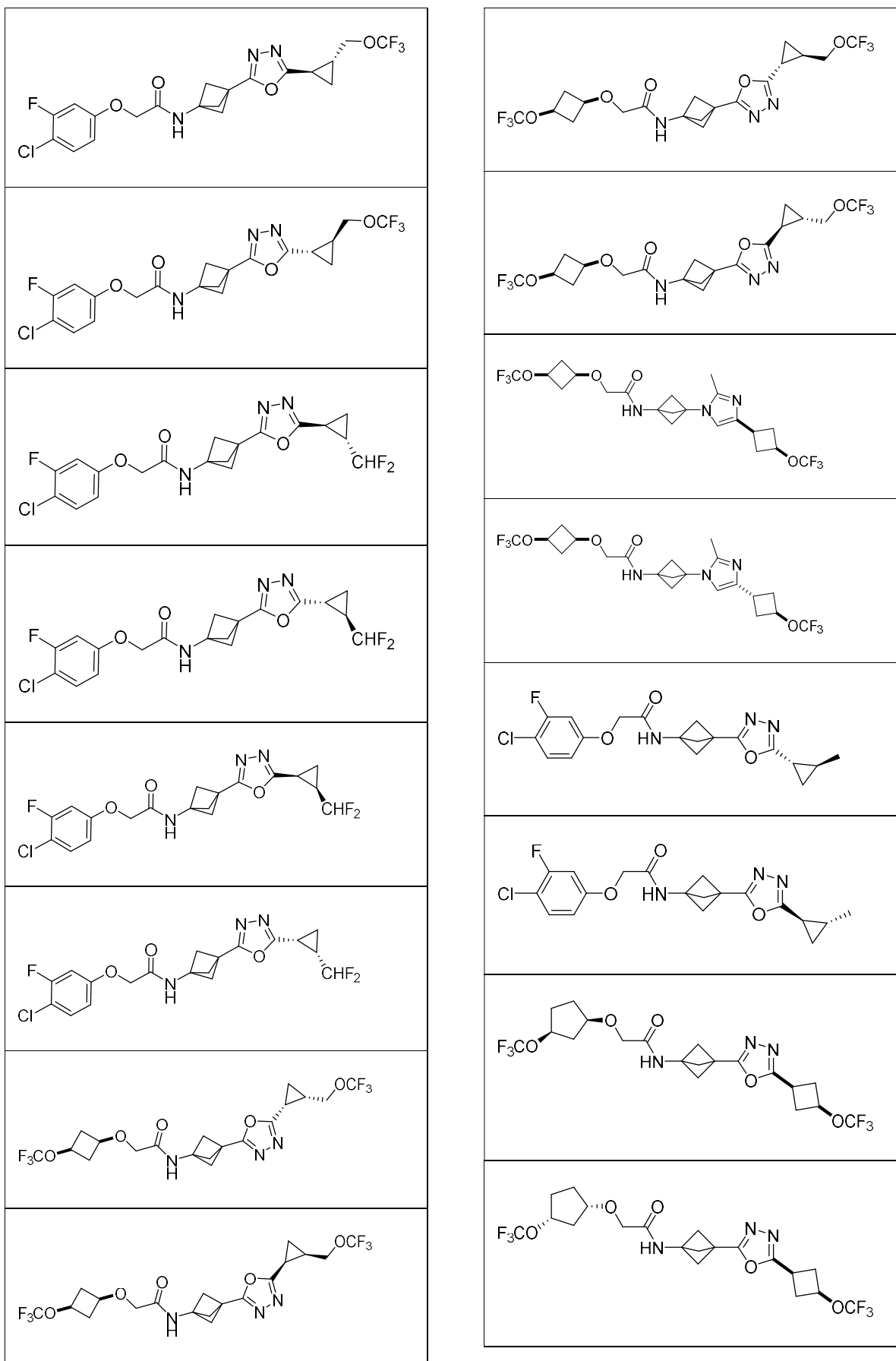
[00172] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto seleccionado de la tabla 2:

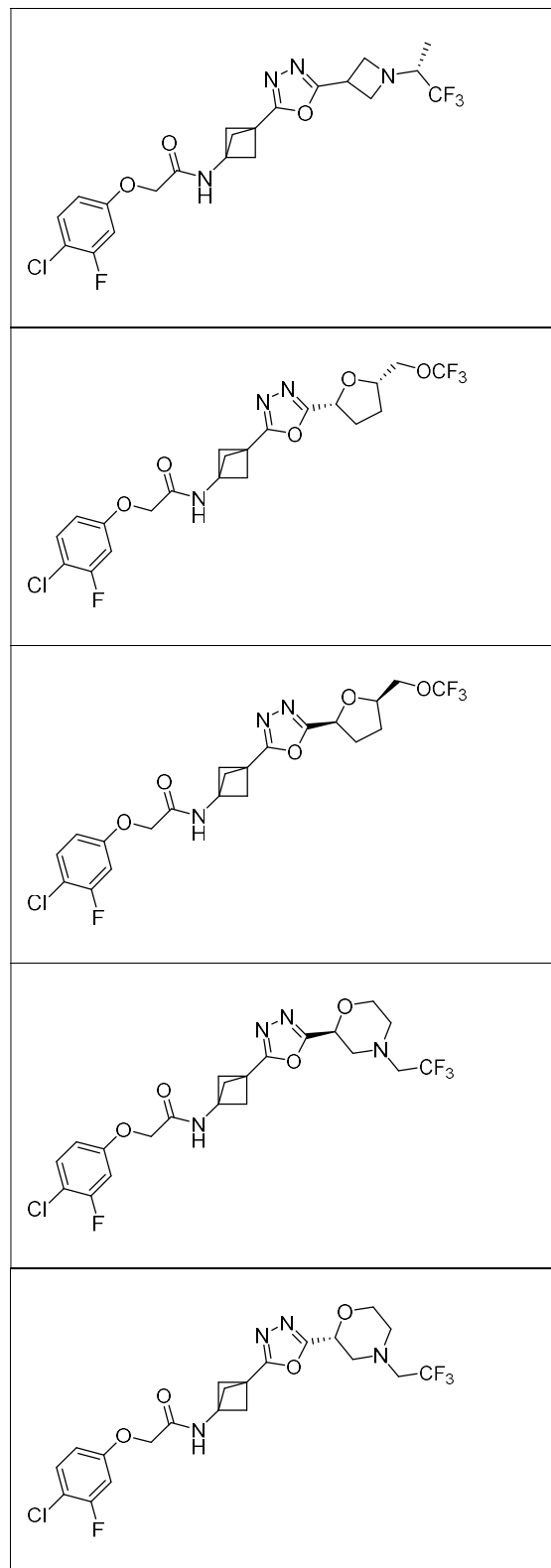
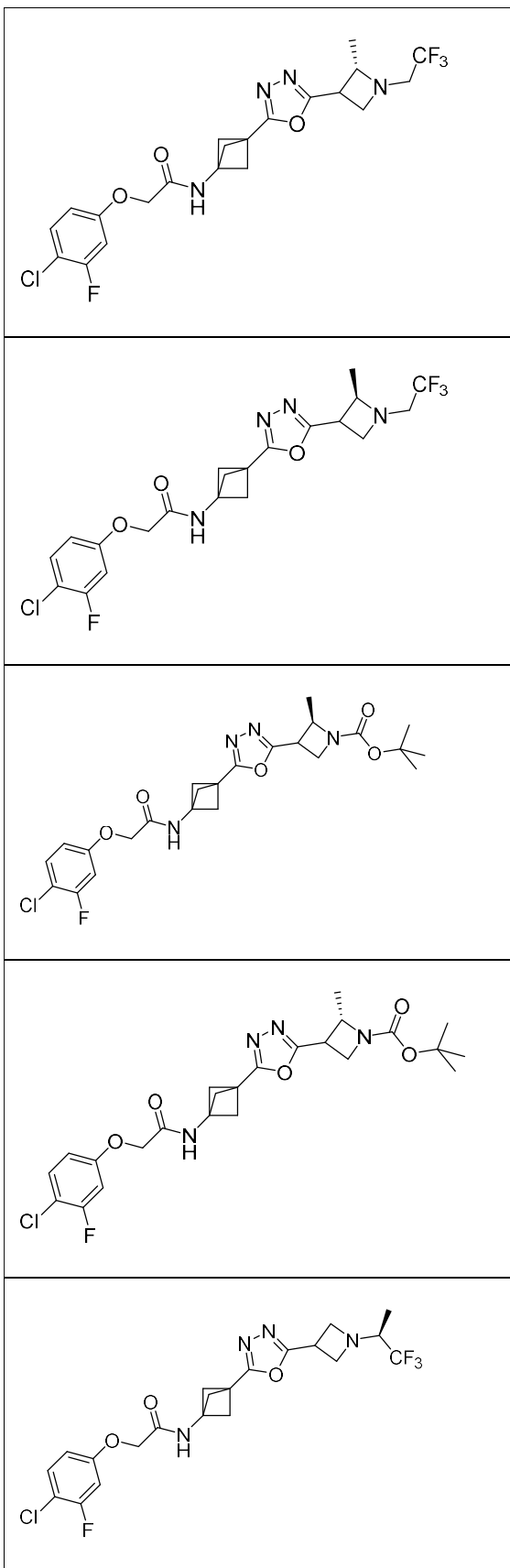
Tabla 2

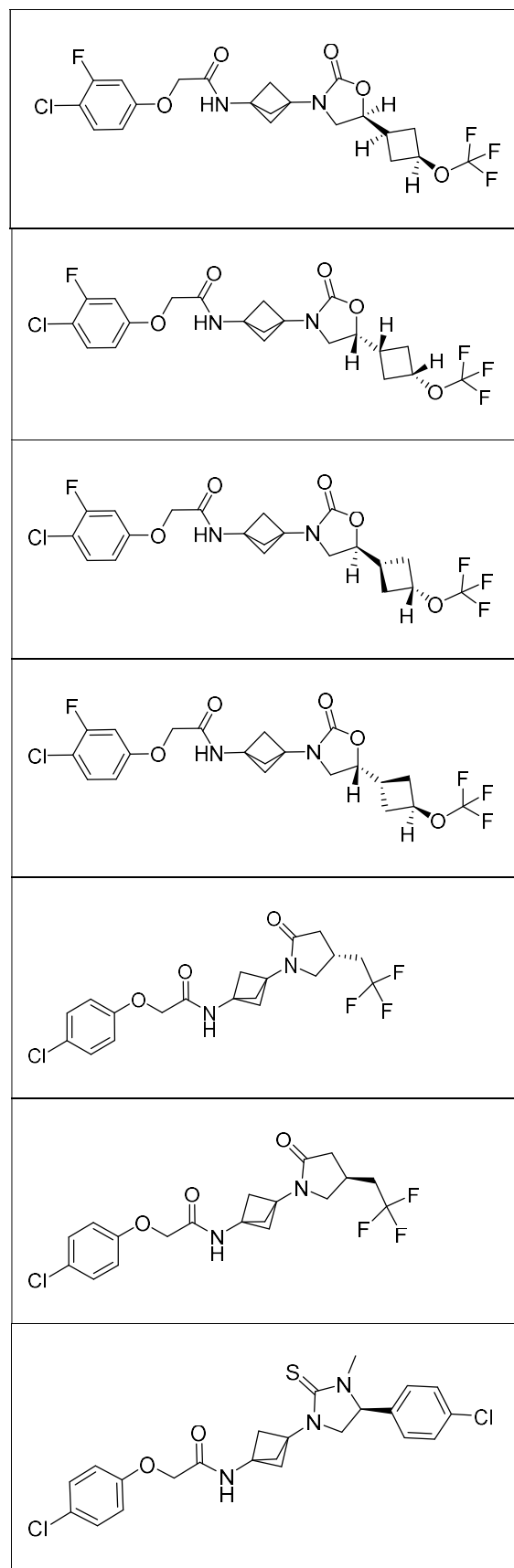
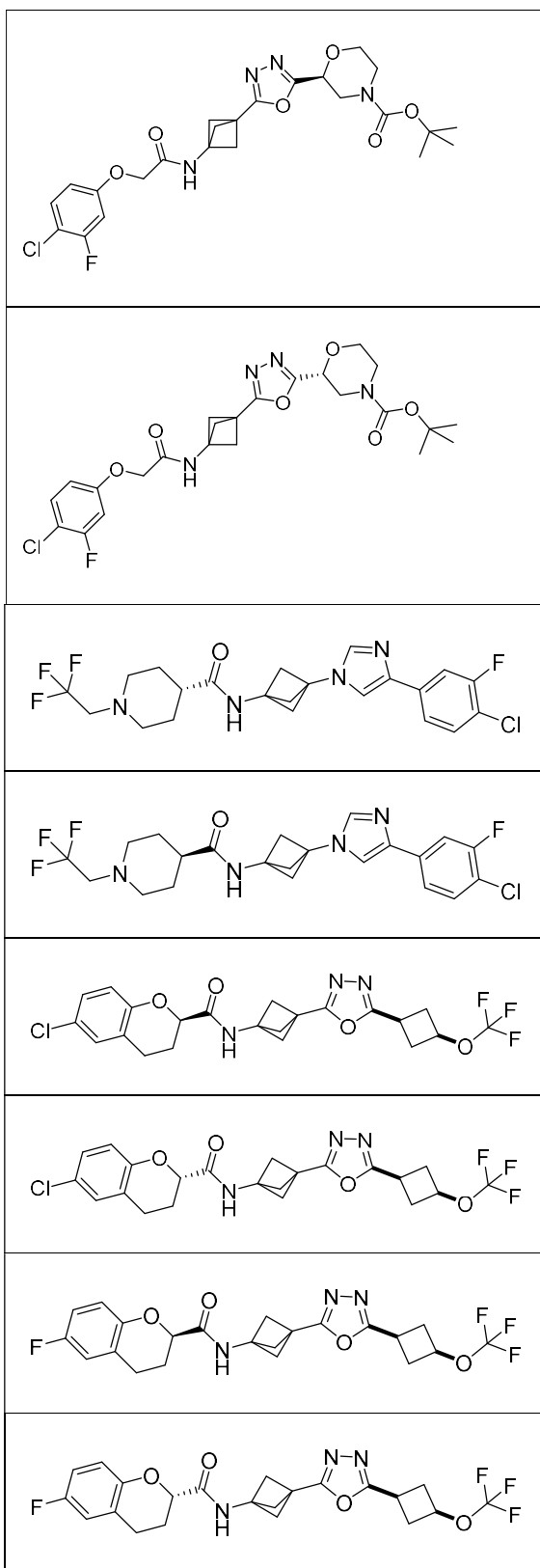


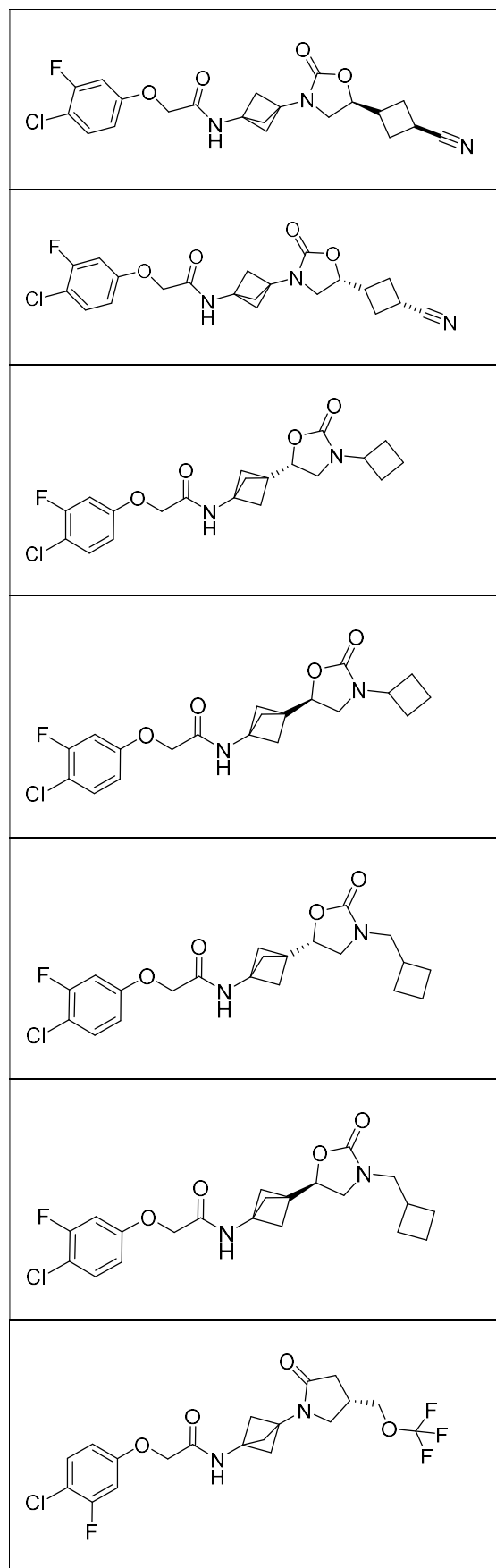
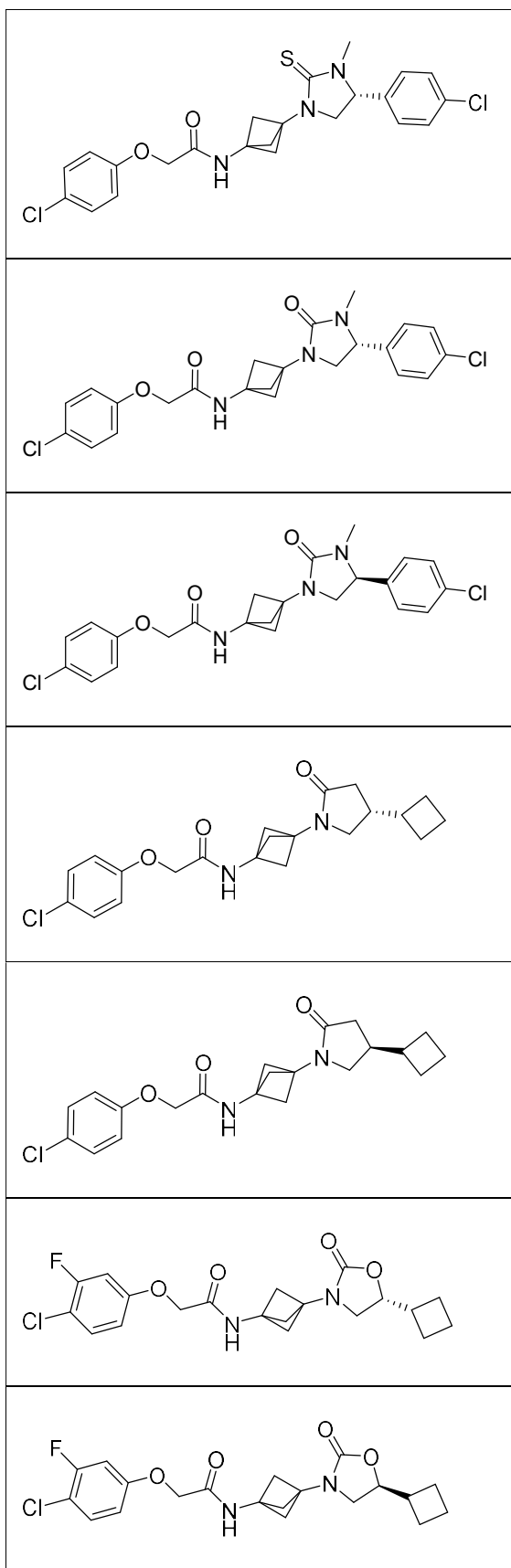


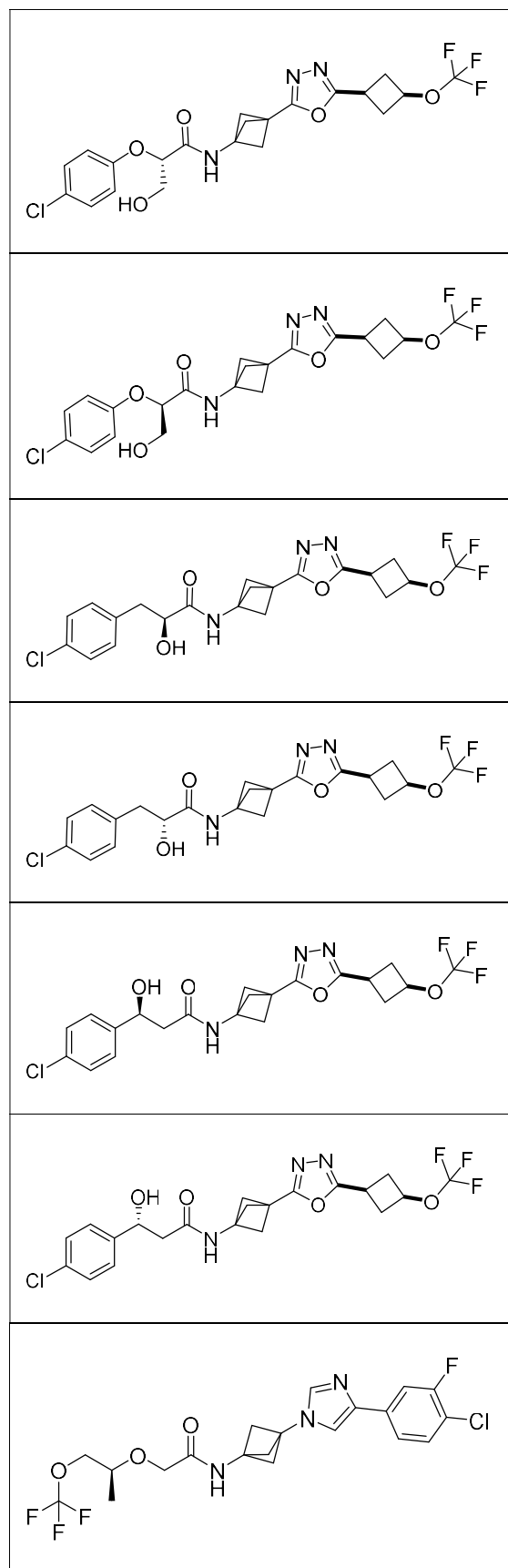
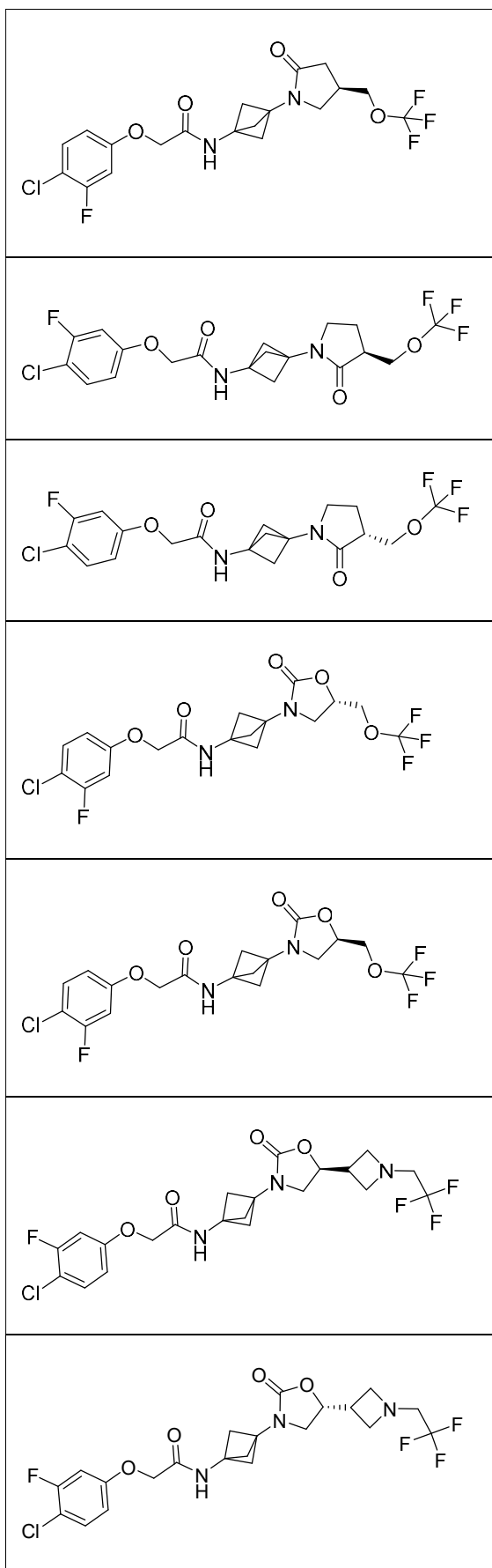


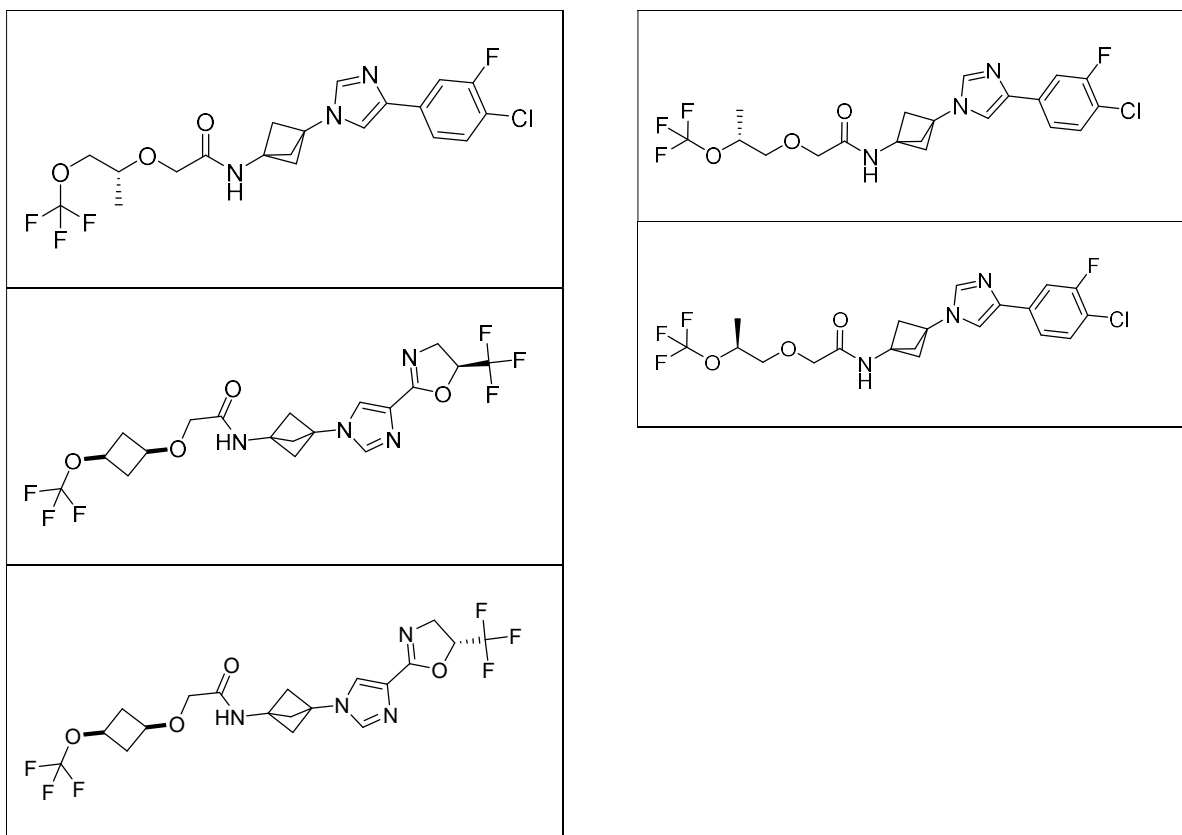






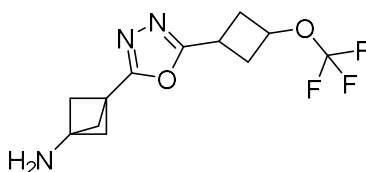






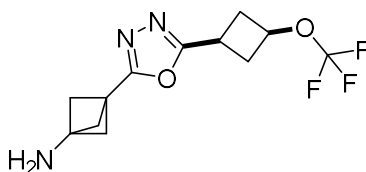
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido o un profármaco de este.

[00173] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto con la estructura



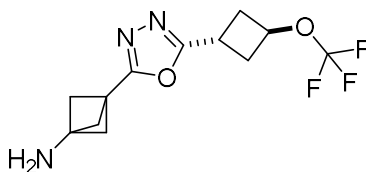
o una sal, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de este. En determinadas modalidades, la sal es sal de HCl.

[00174] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto con la estructura



o una sal de este. En determinadas modalidades, la sal es sal de HCl.

[00175] En determinadas modalidades, se proporciona un compuesto con la estructura



o una sal de este. En determinadas modalidades, la sal es sal de HCl.

3. Métodos

[00176] «Tratamiento» o «tratar» es una estrategia para obtener resultados favorables o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados favorables o deseados pueden incluir uno o más de lo siguiente: a) inhibición de la enfermedad o afección (p. ej., disminución de uno o más síntomas producidos por la enfermedad o la afección y/o reducción en el grado de enfermedad o afección), b) enlentecimiento o detención en el avance de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (p. ej., estabilización de la enfermedad o afección, prevención o retraso en el empeoramiento o avance de la enfermedad o afección y/o prevención o retraso en la diseminación (p. ej., metástasis) de la enfermedad o afección) y/o c) alivio de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (p. ej., mejora del estado de enfermedad, logro de una remisión total o parcial de la enfermedad o afección, potenciamiento del efecto de otros medicamentos, retraso en el avance de la enfermedad, aumento en la calidad de vida y/o mayor supervivencia).

[00177] «Prevención» o «prevenir» significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. En algunas modalidades, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) en riesgo o con antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[00178] «Sujeto» se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un ser humano), que se haya encontrado o se encuentre en tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para terapia en humanos y/o aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero. En determinadas modalidades, el sujeto es un humano.

[00179] El término «cantidad terapéuticamente eficaz» o «cantidad eficaz» de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este significa una cantidad suficiente para lograr un tratamiento al administrarse a un sujeto, brindar un beneficio terapéutico como la mejora de síntomas o el enlentecimiento del avance de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección como se describe en la presente. Una cantidad terapéuticamente eficaz varía dependiendo del sujeto y la condición o enfermedad que se deba tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección o enfermedad, así como la forma de administración, lo cual podrá determinar fácilmente el experto en la técnica.

[00180] Los métodos descritos en la presente se pueden aplicar a poblaciones de células *in vivo* o *ex vivo*. «*In vivo*» significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o ser humano. En este contexto, los métodos descritos en la presente se pueden utilizar de forma terapéutica en un individuo. «*Ex vivo*» significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones de células *ex vivo* incluyen cultivos celulares y muestras

biológicas *in vitro*, incluidas muestras de fluidos o tejidos obtenidas de los individuos. Dichas muestras se pueden obtener con métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente se pueden utilizar con diversos fines, incluidos fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente pueden utilizarse *ex vivo* para determinar el cronograma y/o la dosificación óptimos de administración de un compuesto de la presente descripción para una afección, un tipo celular, un individuo y otros parámetros específicos. La información obtenida de dicho uso se puede utilizar con fines experimentales en la clínica para establecer protocolos para tratamiento *in vivo*. A continuación se describen otros usos *ex vivo* para los cuales pueden ser adecuados los compuestos y las composiciones que se describen en la presente o estos serán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados se pueden caracterizar de forma adicional para examinar una dosificación con seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Estas propiedades pueden analizarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

[00181] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar trastornos proliferativos celulares, incluidos trastornos proliferativos celulares cancerosos y no cancerosos. El tratamiento de trastornos proliferativos celulares puede comprender, de modo no taxativo, inhibición de la proliferación celular, incluida una rápida proliferación. Se contempla que los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar cualquier tipo de cáncer, incluidos, de modo no taxativo, carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias y tumores de células germinales. Los ejemplos de cánceres incluyen, de modo no taxativo, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer óseo,

osteosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, cáncer cerebral (p. ej., glioma del tronco cerebral, astrocitoma (p. ej., cerebelar, cerebral, etc.), tumor rabdoide/teratoide atípico, tumores embrionarios del sistema nervioso central, glioma maligno, craniofaringioma, ependimoblastoma, ependimoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, tumores parenquimales pineales de diferenciación intermedia, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y/o pineoblastoma, glioma del hipotálamo y/o la vía óptica, tumores de cerebro y médula espinal, etc.), cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide (p. ej., gastrointestinal, etc.), carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer de cuello uterino, cordoma, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumores embrionarios, cánceres del sistema nervioso central, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de Ewing, cáncer ocular (p. ej., melanoma intraocular, retinoblastoma, etc.), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor gastrointestinal (p. ej., tumor carcinoide, tumor de estroma (GIST), tumor de células del estroma, etc.), tumor de células germinales (p. ej., extracraniano, extragonadal, de ovario, etc.), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma de la vía ocular y el hipotálamo, melanoma intraocular, tumores de células de islote, sarcoma Kaposi, cáncer de riñón, tumores de células gigantes, cáncer de laringe (p. ej., linfoblástico agudo, mieloide agudo, etc.), leucemia (p. ej., mieloide, mieloide aguda, linfoblástica aguda, linfocítica crónica, mielógena crónica, mielógena múltiple, de células pilosas, etc.), cáncer de cavidad oral y/o labios, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., no microcítico, microcítico, etc.), linfoma (p. ej., relacionado con SIDA, Burkitt, de linfocitos T cutáneo, Hodgkin, no Hodgkin, del sistema nervioso central primario, de linfocitos T cutáneo, macroglobulinemia de Waldenström, etc.), histiocitoma fibroso maligno óseo y/u osteosarcoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, síndrome de

neoplasia endócrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (p. ej., trastornos mieloproliferativos, crónicos, etc.), cáncer de la cavidad nasal y/o los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral; cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo; osteosarcoma y/o histiocitoma fibroso maligno óseo; cáncer de ovario (p. ej., cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de potencial maligno bajo, etc.), cáncer pancreático (p. ej., tumores de células del islote, etc.), papilomatosis, cáncer de la cavidad nasal y/o los senos paranasales, cáncer paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumores parenquimales pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, cáncer de células transicionales, carcinoma del tracto respiratorio con gen NUT en el cromosoma 15, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, sarcoma (p. ej., familia de tumores Ewing, Kaposi, de tejido blando, de útero, etc.), síndrome de Sézary, cáncer de piel (p. ej., distinto a melanoma, melanoma, de células Merkel, etc.), cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con sitio primario oculto, tumores metastásicos, cáncer de estómago, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y/o carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer renal de células transicionales, pelvis y/o uréter (p. ej., tumor trofoblástico, carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer de uretra, cáncer uterino, de endometrio, sarcoma uterino, etc.), cáncer vaginal, glioma de hipotálamo y/o la vía óptica y/o glioma de hipotálamo, cáncer de vulva, tumor de Wilms y similares. Los ejemplos de trastornos proliferativos celulares no cancerosos incluyen, de modo no taxativo, fibroadenoma, adenoma, papiloma intraductal, adenoma de pezón, adenosis, enfermedad fibroquística o cambios en las mamas, trastorno

proliferativo de células plasmáticas (PCPD, por su sigla en inglés), restenosis, aterosclerosis, artritis reumatoide, miofibromatosis, hamartoma fibroso, trastornos proliferativos linfocíticos granulares, hiperplasia benigna de la próstata, enfermedades de cadena pesada (HCD, por su sigla en inglés), trastornos linfoproliferativos, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, escleroderma, cirrosis hepática, nefropatía de IgA, glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulonefritis membranoproliferativa, hemangiomas, trastornos proliferativos intraoculares vasculares y no vasculares y similares.

[00182] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar lesiones pulmonares y/o inflamación pulmonar.

[00183] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizar para tratar cáncer, síndromes precancerosos y enfermedades/lesiones asociadas con vías de respuesta proteica sin plegamiento activadas, como enfermedad de Alzheimer, dolor neuropático, lesión de médula espinal, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, diabetes, síndrome metabólico, trastornos metabólicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, y enfermedades priónicas relacionadas, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis en órganos, enfermedades hepáticas crónicas y agudas, esteatosis hepática, enfermedad de hígado graso, fibrosis hepática, enfermedades pulmonares agudas y crónicas, fibrosis pulmonar, enfermedades renales agudas y crónicas, fibrosis renal, encefalopatía traumática crónica (ETC), neurodegeneración, demencias, demencias frontotemporales, tauopatías, enfermedad de Pick, enfermedad de Neimann-Pick, amiloidosis, alteración cognitiva,

aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en trasplante de órganos y transporte de órganos para trasplante.

[00184] En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizar para tratar o disminuir la gravedad de cáncer, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, diabetes de tipo 1, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias o degeneración macular relacionada con la edad.

[00185] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar dolor neuropático.

[00186] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar o disminuir la gravedad de angiogénesis/enfermedades oculares. En determinadas modalidades, la enfermedad ocular incluye pérdida vascular (p. ej., edema o neovascularización para cualquier enfermedad vascular retiniana inflamatoria u oclusiva, como rubeosis del iris, glaucoma neovascular, terigión, incisiones para filtrado de glaucoma con vascularización, papiloma conjuntival), neovascularización coroidal (p. ej., degeneración macular relacionada con la edad (DMA) neovascular, miopía, uveítis previa, traumatismo o idiopático), edema macular (p. ej., edema macular posquirúrgico, edema macular como resultado de uveítis, incluida inflamación coroidal y/o retiniana, edema macular como resultado de diabetes, y edema macular edema como resultado de enfermedad oclusiva retinováscular (es decir, oclusión de venas retinianas centrales y ramificadas)), neovascularización retiniana debida a diabetes (p. ej., oclusión de venas retinianas, uveítis, síndrome isquémico ocular de enfermedad de la arteria carótida, oclusión de arterias retinianas u oftálmicas, retinopatía de células falsiformes, otras retinopatías neovasculares oclusivas o isquémicas, retinopatía de la prematuridad o enfermedad de Eale) y trastornos genéticos (p. ej., síndrome de VonHippel-Lindau). En

determinadas modalidades, la degeneración macular neovascular relacionada con la edad es degeneración macular húmeda relacionada con la edad. En determinadas modalidades, la degeneración macular neovascular relacionada con la edad es degeneración macular relacionada con la edad y el paciente se caracteriza como un individuo con mayor riesgo de desarrollar degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

[00187] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar infecciones virales (p. ej., para prevenir el inicio de la síntesis de proteínas virales). Los ejemplos de virus que pueden tratarse utilizando los compuestos descritos en la presente incluyen, de modo no taxativo, picornaviridae (p. ej., poliovirus), reoviridae (p. ej., rotavirus), togaviridae (p. ej., virus de encefalitis, virus de fiebre amarilla, virus de rubéola, etc.), ortomixoviridae (p. ej., virus de influenza), paramixoviridae (p. ej., virus sincicial respiratorio, virus de sarampión, virus de paperas, virus de parainfluenza, etc.), rabdoviridae (p. ej., virus de rabia), coronaviridae, bunyaviridae, flaviviridae, filoviridae, arenaviridae, bunyaviridae y retroviridae (p. ej., virus linfotróficos de linfocitos T humanos (HTLV, por su sigla en inglés), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) , etc.), papovaviridae (p. ej., virus de papiloma), adenoviridae (p. ej., adenovirus), herpesviridae (p. ej., virus de herpes simple) y poxviridae (p. ej., virus de viruela). En determinadas modalidades, la infección viral es provocada por virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y/o VIH.

[00188] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar trastornos asociados con infecciones virales. Estos trastornos incluyen, de modo no taxativo, síntomas neurológicos (p. ej., encefalitis, meningoencefalitis, parálisis, mielopatía, neuropatía, meningitis aséptica, hemiparesia, demencia, disfagia, falta de coordinación muscular, alteración en la visión, coma, etc.), síntomas de atrofia (p. ej., infiltración celular inflamatoria, infiltración perivascular de los

vasos sanguíneos, desmielinización, necrosis, gliosis reactiva, etc.), síntomas de gastroenteritis (p. ej., diarrea, vómitos, cólicos, etc.), síntomas de hepatitis (náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, niveles elevados de enzimas hepáticas (p. ej., AST, ALT, etc.), ictericia, etc.), síntomas de fiebre hemorrágica (p. ej., cefalea, fiebre, escalofríos, dolor corporal, diarrea, vómitos, mareos, confusión, comportamiento atípico, faringitis, conjuntivitis, enrojecimiento facial, enrojecimiento del cuello, hemorragia, insuficiencia de órganos, etc.), síntomas oncogénicos (p. ej., sarcomas, leucemias y similares, así como neoplasias «extrañas», p. ej., sarcoma Kaposi, leucoplasia capilar oral, linfomas, etc.), síntomas de inmunodeficiencia (p. ej., infecciones oportunistas, atrofia, neoplasias extrañas, enfermedad neurológica, fiebre, diarrea, erupciones cutáneas, etc.), lesiones (p. ej., verrugas (p. ej., verrugas comunes, verrugas planas, verrugas palmoplantares profundas hiperqueratóticas, verrugas palmoplantares superficiales de tipo mosaico, etc.)), epidermodisplasia, lesiones de mucosa, úlceras y síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, escalofríos, cefalea, dolor muscular, dolor óseo, dolor articular, faringitis, tonsilitis, sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía, bronconeumonía, náuseas, vómitos, mayor salivación, sarpullido, máculas, linfadenopatía, artritis, úlceras, fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, inquietud, ansiedad, coma, muerte, etc.).

[00189] En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar trastornos caracterizados por síntesis no deseada y/o acumulación anómala de una o más proteínas mutantes y/o de tipo salvaje. Se contempla que los compuestos descritos en la presente pueden inhibir el inicio de la traducción y, de esa forma, reducir la carga en la maquinaria de plegamiento proteico, para así reducir la gravedad del trastorno. Los trastornos asociados con síntesis no deseada y/o acumulación anómala de una o más proteínas mutantes y/o de tipo salvaje incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de Tay-Sachs, fibrosis cística, fenilcetonuria, enfermedad de Fabry,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, angiopatía congofílica, trastornos priónicos (es decir, encefalopatías espongiformes transmisibles como enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, kuru, insomnio familiar fatal, prurito lumbar, encefalopatía espongiforme bovina, etc.) y similares.

[00190] Se contempla que los compuestos y las composiciones que se describen en la presente tienen la capacidad de inhibir la muerte de células neuronales, como en la enfermedad priónica. Generalmente, el método incluye administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en la presente a un paciente que lo necesite.

[00191] En algunas modalidades, el trastorno es una enfermedad neurodegenerativa. El término «enfermedad neurodegenerativa» hace referencia a una enfermedad o una afección en la que la función del sistema nervioso de un sujeto se ve alterada. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, p. ej., enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (EEB), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada con VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar de tipo 3), esclerosis múltiples, atrofia de sistemas múltiples, narcolepsia, neuroborreliosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria de la anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelar (tipos múltiples

con diversas características), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, resistencia a la insulina o tabes dorsal.

[00192] Otras modalidades incluyen el uso de los compuestos descritos en la presente en terapia. Algunas modalidades incluyen su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

[00193] En otras modalidades, se proporcionan los compuestos descritos en la presente para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia o ELA.

[00194] En otras modalidades, se proporciona el uso de los compuestos descritos en la presente para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad neurodegenerativa.

[00195] En otras modalidades, se proporciona el uso de los compuestos descritos en la presente para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia o ELA.

4. Kits

[00196] En la presente también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o profármacos de este y un envasado adecuado. En determinadas modalidades, un kit incluye adicionalmente instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este, y una etiqueta y/o

instrucciones de uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones descritas en la presente.

[00197] En la presente también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o profármacos de este en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un matraz, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsita intravenosa.

5. Composiciones farmacéuticas y modos de administración

[00198] Los compuestos que se proporcionan en la presente se administran generalmente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en la presente, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o profármacos de estos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, rellenos y diluyentes sólidos inertes, diluyentes, incluida solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, mejoradores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes. Estas composiciones se elaboran de una forma conocida en la técnica farmacéutica. Remitirse, p. ej., a Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[00199] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una única dosis o en múltiples dosis. La composición farmacéutica se puede administrar utilizando diversos métodos que incluyen, por ejemplo, vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En

determinadas modalidades, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

[00200] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las formas en que se pueden incorporar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elíxires, manitol, dextrosa o solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares.

[00201] La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos descritos en la presente. La administración puede ser, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármacos de este, el ingrediente activo suele diluirse mediante un excipiente y/o colocarse en un portador en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente actúa como diluyente, este puede encontrarse en forma de material sólido, semisólido o líquido, lo cual actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, pastillas, polvos, grageas, sobrecitos, sellos, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en medio líquido), ungüentos, por ejemplo, con hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

[00202] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos,

tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes como benzoatos de metil y propilhidroxi, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

[00203] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de este pueden formularse de modo de brindar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo tras la administración al sujeto mediante los procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro por liberación controlada de fármaco para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución con depósitos recubiertos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Otra formulación para uso en los métodos descritos en la presente utiliza dispositivos de suministro transdérmico («parches»). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos en la presente en cantidades controladas. En la técnica se conocen la construcción y el uso de parches transdérmicos para administración de agentes farmacéuticos. Dichos parches se pueden producir para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

[00204] Para preparar las composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de formulación previa sólida con una mezcla homogénea de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco de estos. Al hacer referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, el

ingrediente activo puede dispersarse de manera uniforme en toda la composición, de modo tal que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

[00205] Los comprimidos o las píldoras de los compuestos descritos en la presente pueden estar recubiertos o estar formados de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que brinde la ventaja de una acción prolongada, o para protección contra las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden incluir un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o retrasar su liberación. Se pueden utilizar diversos materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, los cuales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[00206] Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables o mezclas de estos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para un efecto local o sistémico. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse utilizando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una máscara facial o un respirador de presión positiva intermitente. Las soluciones, suspensiones o composiciones en polvo pueden

administrarse preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de forma adecuada.

6. Dosificación

[00207] El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto que recibe la terapia. Por ejemplo, una dosificación puede expresarse como un número en miligramos de un compuesto descrito en la presente por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Pueden ser adecuadas dosis de entre alrededor de 0,1 y 150 mg/kg. En algunas modalidades, puede ser adecuado alrededor de 0,1 y 100 mg/kg. En otras modalidades, puede ser adecuada una dosificación de entre 0,5 y 60 mg/kg. En algunas modalidades, puede ser adecuada una dosificación de alrededor de 0,0001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, de alrededor de 0,001 a alrededor de 50 mg de compuesto por kg de peso corporal o de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg de compuesto por kg de peso corporal. Es muy útil realizar una normalización en función del peso corporal del sujeto al ajustar las dosis entre sujetos de tamaños muy distintos, como sucede al utilizar el fármaco en niños y adultos o al convertir una dosis eficaz en un sujeto no humano, como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

7. Síntesis de los compuestos

[00208] Los compuestos pueden elaborarse utilizando métodos descritos en la presente y modificaciones habituales de estos, que serán evidentes en función de la descripción en la presente y métodos conocidos en la técnica. Además de la información en la presente, se

pueden utilizar métodos sintéticos convencionales y conocidos. La síntesis de compuestos típicos descritos en la presente puede lograrse como se describe en los siguientes ejemplos. En caso de estar disponibles, los reactivos y materiales iniciales pueden adquirirse comercialmente, p. ej., a través de Sigma Aldrich u otros proveedores químicos.

[00209] Se observará que cuando se indican las condiciones típicas o preferidas del proceso (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones del proceso, salvo que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar según los reactivos o solventes particulares que se utilicen, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

[00210] Asimismo, se pueden requerir grupos protectores convencionales para prevenir las reacciones no deseadas de algunos grupos funcionales. En la técnica se conocen grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares. Por ejemplo, se describen diversos grupos protectores en Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, y referencias allí citadas.

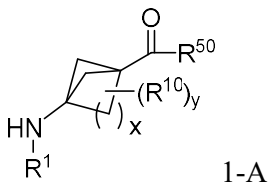
[00211] Adicionalmente, los compuestos de la presente descripción pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como diastereómeros o enantiómeros individuales o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Se incluyen en el alcance de la presente descripción todos dichos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas), salvo que se indique lo contrario. Es posible preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas), por ejemplo, con reactivos estereoselectivos o materiales de partida ópticamente activos conocidos en la técnica. De forma alternativa, las mezclas

racémicas de dichos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

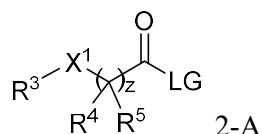
[00212] Los materiales iniciales de las reacciones posteriores son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de estos. Por ejemplo, muchos de los materiales iniciales se encuentran disponibles a través de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Emka-Chemce o Sigma (San Luis, Missouri, EUA). Otros pueden prepararse a través de ciertos procedimientos o modificaciones obvias de estos, según la descripción en la bibliografía estándar, como Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, tomos 1 a 15 (John Wiley & Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, tomos 1 a 5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, tomos 1 a 40 (John Wiley & Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley & Sons, 5ª edición, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Síntesis general

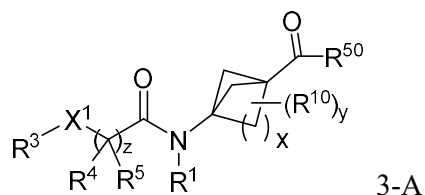
[00213] En determinadas modalidades, se proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula I, que comprende acoplamiento de un compuesto de la fórmula 1-A:



con un compuesto de la fórmula 2-A:



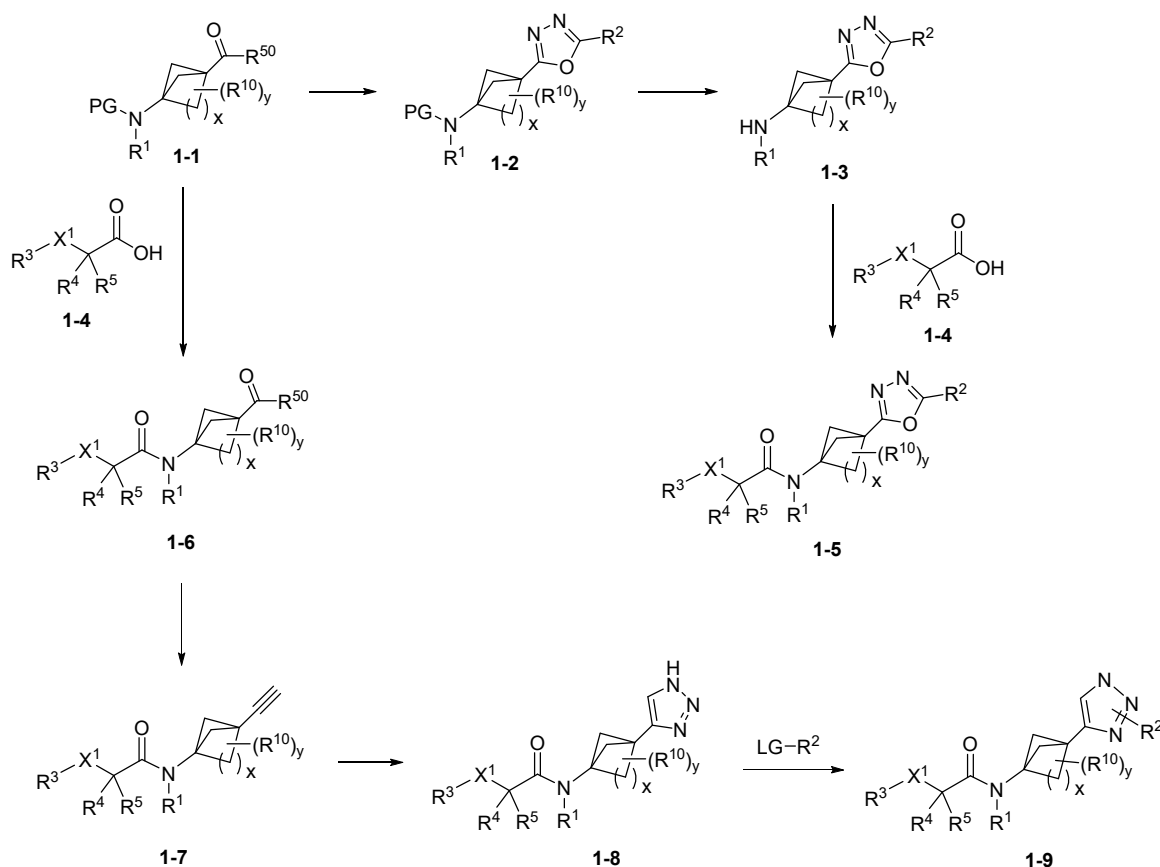
en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la fórmula 3-A:



y acoplamiento de un compuesto de la fórmula 3-A con un reactivo adecuado en combinación con un ácido de la fórmula $R^2-C(O)_2H$ en condiciones de reacción para formar anillos (cuando L es un anillo) o condiciones de reacción para acoplamiento, opcionalmente en combinación con reducción (cuando L es heteroalquileo), para proporcionar el compuesto de la fórmula I, en el que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , x, y, z y X^1 son acorde a la definición en la presente, R^{50} es H, $-NHNH_2$ o un grupo saliente y LG es un grupo saliente (p. ej., alcoxi C_{1-6} o halo). Asimismo, los compuestos de la fórmula I en los que L es heteroalquileo pueden proporcionarse mediante acoplamiento de un compuesto de la fórmula 3A con un compuesto funcionalizado de manera adecuada de la fórmula R^2-OH (p. ej., cuando L comprende un O), opcionalmente en combinación con una etapa de reducción.

[00214] La siguiente reacción representada en el esquema I ilustra un método general que puede utilizarse para la síntesis de los compuestos descritos en la presente. En el esquema, I, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , x, y y X^1 son acorde a la definición en la presente, R^{50} es H o un grupo saliente, PG es un grupo protector y LG es un grupo saliente (p. ej., alcoxi C_{1-6} o halo).

Esquema I



[00215] Con respecto al esquema I, el compuesto **1-2** puede prepararse mediante reacción del compuesto **1-1**, en el que R^{50} es $-NHNH_2$, con un reactivo adecuado en condiciones de reacción para formar anillos con un ácido carboxílico sustituido de forma adecuada, para proporcionar el oxadiazol **1-2**. La desprotección del compuesto **1-2** proporciona el compuesto **1-3**, seguido por acoplamiento con un compuesto sustituido de forma adecuada de la fórmula **1-4** para proporcionar el compuesto **1-5**. En determinadas modalidades, el compuesto **1-3** se convierte en una sal (p. ej., la sal de HCl) antes de acoplarse a un compuesto de la fórmula **1-4** correctamente sustituido. El compuesto de la fórmula I, en el que L es triazol, puede prepararse a partir del compuesto **1-1**, en el que R^{50} es hidrógeno. La desprotección del compuesto **1-1** y el acoplamiento con el compuesto **1-4** en

condiciones de reacción para formar enlaces amida estándar proporcionan el compuesto **1-6**. El acoplamiento suele utilizar un reactivo adecuado, como carbodiimida (p. ej., N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diciclopentilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N-t-butil-N-metilcarbodiimida (BMC), N-t-butil-N-etilcarbodiimida (BEC), 1,3-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)carbodiimida (BDDC), etc.), anhídridos (p. ej., anhídridos simétricos, mixtos o cíclicos), un éster activado (p. ej., derivados de éster activado con fenilo, éster activado p-hidroxámico, hexafluoroacetona (HFA), etc.), acilazoles (acilimidazoles que utilizan CDI, acilbenzotriazoles, etc.), acil azidas, haluros ácidos, sales de fosfonio (HOBt, PiBOP, HOAt, etc.), sales de aminio/uronio (p. ej., sales de tetrametil aminio, sales de bispirrolidino aminio, sales de bispiperidino aminio, sales de imidazolio uronio, sales de pirimidinio uronio, sales de uronio derivadas de N,N,N'-trimetil-N'-fenilurea, reactivos de acoplamiento de aminio/uronio a base de morfolino, sales de uronio antimoniató, etc.), un reactivo de organofósforo (p. ej., derivados de ácido fosfínico y fosfórico, como anhídrido propilfosfónico), reactivos de organoazufre (p. ej., derivados de ácido sulfónico), un reactivo de acoplamiento de triazina (p. ej., 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4 metilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4 metilmorfolinio, etc.), reactivos de acoplamiento de piridinio (p. ej., reactivo de Mukaiyama, reactivos de acoplamiento de tetrafluoroborato de piridinio, etc.) y similares (remitirse, p. ej., a El-Faham, et ál. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557–6602; Han, et ál. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467). La conversión del compuesto **1-6** en un intermedio de acetileno **1-7** permite la formación de triazol utilizando condiciones de reacción estándar de química clic. El triazol **1-8** puede funcionalizarse con un resto R² en condiciones de reacción para acoplamiento estándar, para proporcionar el compuesto **1-9**.

[00216] Los materiales iniciales y reactivos adecuados (es decir, diaminas, ésteres y ácidos) pueden adquirirse o prepararse con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

EJEMPLOS

[00217] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades específicas de la descripción. Los expertos en la técnica deben observar que las técnicas descritas en los ejemplos a continuación representan técnicas que funcionan de forma correcta en la práctica de la descripción y, por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos específicos de ponerla en práctica. No obstante, los expertos en la técnica, en función de la presente descripción, deben observar que se pueden realizar diversos cambios en las modalidades específicas descritas y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin alejarse del espíritu y alcance de la descripción.

Métodos experimentales generales

[00218] Todos los solventes utilizados se encuentran comercialmente disponibles y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron generalmente sin utilizar solventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno.

[00219] Espectroscopía por NMR: Se realizó espectroscopía por resonancia magnética nuclear (NMR, por su sigla en inglés) ^1H utilizando un Bruker Avance III equipado con una sonda BBFO de 300 MHz a 300 MHz o uno de los siguientes instrumentos: un instrumento Bruker Avance 400 equipado con sonda DUAL 400 MHz S1, un instrumento Bruker Avance 400 equipado con sonda 6 S1 400 MHz 5 mm ^1H - ^{13}C ID, un instrumento Bruker Avance III 400 con nanobay y equipado con sonda Broadband BBFO 5 mm directa, un espectrómetro Bruker Mercury Plus 400 NMR equipado con una sonda Bruker 400 BBO, todos a 400 MHz. Todos los solventes deuterados contenían típicamente

tetrametilsilano al 0,03 % a 0,05 % v/v, lo cual se utilizó como señal de referencia (configurada a δ 0,00 para ^1H y ^{13}C). En algunos casos, se realizó la espectroscopía por resonancia magnética nuclear (NMR) ^1H utilizando un instrumento Bruker Advance 400 a 400 MHz, con el solvente indicado a aproximadamente temperatura ambiente, salvo que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de la NMR fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los cambios químicos característicos (δ) se indican en partes por millón, utilizando las abreviaturas convencionales para indicar los picos principales: p.ej., s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; br, amplio.

[00220] Cromatografía de capa fina: Al utilizar cromatografía de capa fina (TLC, por su sigla en inglés), se hace referencia a TLC con gel de sílice, utilizando placas de gel de sílice F254 (Merck), R_f es la distancia recorrida por el compuesto dividida entre la distancia recorrida por el solvente en una placa de TLC. Se realizó cromatografía en columna utilizando un sistema de cromatografía ultrarrápida automática en cartuchos de gel de sílice o, en el caso de cromatografía de fase inversa, en cartuchos C18. De forma alternativa, se realizó cromatografía de capa fina (TLC) en Alugram® (gel de sílice 60 F254) de Mancherey-Nagel y se utilizó generalmente UV para visualizar las manchas. En algunos casos también se utilizaron métodos de visualización adicionales. En estos casos, la placa de TLC se elaboró con yodo (generado mediante adición de aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de gel de sílice y mezcla a fondo), ninhidrina (comercialmente disponible a través de Aldrich) o Magic Stain (generado mediante mezcla a fondo de 25 g de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 5 g de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce(IV)(NO}_3)_6$ en 450 mL de agua y 50 mL de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto.

[00221] Cromatografía líquida - espectrometría de masa y análisis de HPLC: Se realizó análisis HPLC en el sistema de HPLC Shimadzu 20AB con un detector de matriz

de fotodiodos y una columna Luna-C18(2) 2,0×50 mm, 5 µm a una velocidad de flujo de 1,2 mL/min, con un gradiente de solvente de fase móvil A (MPA, H₂O+TFA al 0,037 % (v/v)): fase móvil B (MPB, ACN+TFA al 0,018 % (v/v)) (0,01 min, 10 % de MPB; 4 min, 80 % de MPB; 4,9 min, 80 % de MPB; 4,92 min, 10 % de MPB; 5,5 min, 10 % de MPB). Se detectó LCMS a 220 y 254 nm o se utilizó detección por dispersión lumínica evaporativa (ELSD, por su sigla en inglés), así como ionización por electroaspersión positiva (MS). Se realizó HPLC semipreparativa con condiciones ácidas o neutras. Ácidas: Luna C18 100×30 mm, 5 µm; MPA: HCl/H₂O=0,04 %, o ácido fórmico/H₂O=0,2 % (v/v); MPB: ACN Neutras: Waters Xbridge 150×25, 5 µm; MPA: NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O; MPB: ACN Gradiente para ambas condiciones: 10 % de MPB a 80 % de MPB en 12 min a una velocidad de flujo de 20 mL/min, luego 100 % de MPB en 2 min, 10 % de MPB en 2 min, detector UV. Se realizó análisis SFC en el sistema analítico de SFC Thar, con un detector UV/Vis y series de columnas quirales que incluyeron AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 e IC-3, columna de 4,6×100 mm, 3 µm a una velocidad de flujo de 4 mL/min, con un gradiente de solventes de fase móvil A (MPA, CO₂): fase móvil B (MPB, MeOH+IPAm al 0,05 % (v/v)) (0,01 min, 10 % de MPB; 3 min, 40 % de MPB; 3,5 min, 40 % de MPB; 3,56 a 5 min, 10 % de MPB). Se realizó SFC preparativa en el sistema de SFC preparativa Thar 80, con un detector UV/Vis y una serie de columnas preparativas quirales, incluidas AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H e IC-H, columna de 30×250 mm, 5 µm a una velocidad de flujo de 65 mL/min, con un gradiente de solvente de fase móvil A (MPA, CO₂): fase móvil B (MPB, MeOH+NH₃H₂O al 0,1 % (v/v)) (0,01 min, 10 % de MPB; 5 min, 40 % de MPB; 6 min, 40 % de MPB; 6,1 a 10 min, 10 % de MPB). También se recopilieron datos de LC-MS utilizando un sistema UPLC-MS AcquityTM equipado con detector de PDA y acoplado a un espectrómetro de masa de cuadrúpolo individual Waters en modo alterno de ionización por electroaspersión negativa y positiva. La columna utilizada fue Cortecs UPLC C18, 1,6 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando a partir de 95

% de A (A: ácido fórmico al 0,1 % en agua) y finalizando en 95 % de B (B: ácido fórmico al 0,1 % en MeCN) durante 2,0 min con un tiempo de procesamiento total de 2,5 min. La temperatura de la columna se ubicó en 40 °C, con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

[00222] Procedimiento general A, acoplamiento de T3P: A un matraz con amina (1 eq) y ácido carboxílico (1,5 eq) en DMF o EtOAc (0,1 M a 0,2 M) se le agregó *N*-metilimidazol, diisopropiletilamina o trietilamina (3,0 a 5,0 eq), seguido por solución de T3P (1,5 a 3,0 eq., 50 % en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 4 h, tras lo cual se agregó una solución de NaOH 1M, seguida por EtOAc. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida en sílice o HPLC de fase inversa, para proporcionar el producto deseado.

[00223] Los siguientes compuestos se elaboraron utilizando el procedimiento general A y se utilizaron para elaborar compuestos descritos en la presente: (3-(2-(3,4-difluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo y *N*-[1-[[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *tert*-butilo.

[00224] Procedimiento general B, formación de hidrazida: A una suspensión de éster metílico (1 eq) en EtOH (0,25 a 0,1 m) se le agregó hidrato de hidrazina (3 a 5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, lo cual generalmente provocó la cristalización del producto de la solución. Este sólido se recogió mediante retiro del sobrenadante. En caso de no haber cristalización del producto, se concentró la solución y el producto bruto era suficientemente puro para uso en etapas posteriores.

[00225] Procedimiento general C, formación de oxadiazol: A una solución de hidrazida (1 eq) y ácido carboxílico (1,5 eq) en EtOAc o MeCN (0,1M) se le agregó NEt_3 (5 eq), seguido por solución de T3P (3 eq). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C en un matraz cerrado durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 y EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa.

[00226] Procedimiento general D, cloruro de acilo: A un matraz con ácido carboxílico (1 eq.) y DMF (0,05 eq) en DCM (0,1 M-0,2 M) se le agregó cloruro de oxalilo (1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se utilizó directamente.

[00227] O: La solución de ácido (1 eq.) en SOCl_2 (0,5 M) se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para brindar el producto bruto que se utilizó de forma directa.

[00228] Procedimiento general E, α -bromocetona: A una solución de cloruro de acilo (1 eq.) en MeCN (0,1 M) y THF (0,1 M) se le agregó TMSCHN_2 (1,5 eq.) en DCM (0,1 M) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó HBr ac. (1,1 eq., solución al 48 %), tras lo cual se agregó H_2O , seguido por EtOAc. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó directamente o se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida en sílice o para proporcionar el producto deseado.

[00229] Procedimiento general F, alquilación de bromocetona: A un matraz con amina primaria (1 eq.) y α -bromocetona (1 eq.) en MeCN (0,1 M-0,2 M) se le agregó Na_2CO_3 (4

eq). La mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C durante 2 h, se enfrió hasta TA y se agregó H₂O, seguido por EtOAc. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó directamente o se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida en sílice o para proporcionar el producto deseado.

[00230] Los siguientes compuestos se elaboraron utilizando el procedimiento general F y se utilizaron para elaborar compuestos descritos en la presente:

N-(3-((2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, 2-(3,4-difluorofenoxi)-*N*-(3-((2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida, *N*-(3-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(2-fluoro-4-

(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi) ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)amino)biciclo [1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-((2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi) ciclobutoxi)acetamida y *N*-(3-((2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)acetamida.

[00231] Procedimiento general G, formilación: A una solución de Ac₂O (2 eq.) en ácido fórmico (0,1 M) se le agregó amina secundaria (1 eq.) en DCM (0,1 M) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, tras lo cual se agregó NaHCO₃ sat., seguido por EtOAc. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó directamente o se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida en sílice o para proporcionar el producto deseado.

[00232] Los siguientes compuestos se elaboraron utilizando el procedimiento general G y se utilizaron para elaborar compuestos descritos en la presente:

N-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)formamido) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(4-fluoro fenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi) acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)formamido) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetil)formamido) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluoro metoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)formamido) biciclo [1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi) acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-

(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi) ciclobutoxi)acetamida, 2-(3,4-difluorofenoxi)-*N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil) etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida, (3-((2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo [1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo, *N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil) formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluoro metoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil) forma mido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi) ciclobutoxi)acetamida, *N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)formamido) biciclo [1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida y *N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-((6-(trifluoro metil)piridin-3-il)oxi)acetamida.

[00233] Procedimiento general H, ciclación de formiato: A una solución de amina terciaria (1 eq.) en AcOH (0,1 M) se le agregó CH₃COONH₄ (5 eq.) y luego se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 15 h, tras lo cual se agregó NaHCO₃ sat., seguido por EtOAc. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando p-HPLC.

[00234] El siguiente compuesto se elaboró utilizando el procedimiento general H y se utilizó para elaborar compuestos descritos en la presente: (3-(4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

INTERMEDIO 1

3-[[2-(4-clorofenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo

[00235] Preparado utilizando el procedimiento general A y utilizando sal trifluoroacética de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (255 mg, 1,0 mmol), ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (224 mg, 1,2 mmol), *N*-metilimidazol (246 mg, 3,0 mmol) y T3P (382 mg, 1,2 mmol) en DMF (2 mL). LC-MS m/z : = 310,1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 6,89 - 6,96 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,66 - 3,74 (m, 3 H), 2,36 - 2,47 (m, 6 H).

INTERMEDIO 2

3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo

[00236] Preparado utilizando el procedimiento general A y utilizando sal trifluoroacética de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,06 g, 4,14 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acético (1,02 g, 4,97 mmol), DIPEA (1,61 g, 12,4 mmol) y T3P (1,58 g, 4,97 mmol) en DMF (8,3 mL). ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 7,33 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,76 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,64 - 6,71 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,44 (s, 6 H).

INTERMEDIO 3

2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00237] Preparado utilizando el procedimiento general B y utilizando 3-[[2-(4-clorofenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (270 mg, 0,87

mmol), hidrato de hidrazina (131 mg, 2,6 mmol) en EtOH (3,5 mL). LC-MS m/z : = 310,1 $[M+H]^+$.

INTERMEDIO 4

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00238] Preparado utilizando el procedimiento general B y utilizando 3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,46 g, 4,5 mmol), hidrato de hidrazina (669 mg, 13,3 mmol) en EtOH (18 mL). LC-MS m/z : = 328,1 $[M+H]^+$.

INTERMEDIO 5

3-*cis*-hidroxiciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo

[00239] Una mezcla de 3-oxociclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (70,0 g, 411 mmol) en MeOH (700 mL) se agregó NaBH₄ (15,6 g, 411 mmol) a -30 °C en N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 0,5 h y se inactivó mediante adición de con hielo con NH₄Cl sat. (700 mL) lentamente a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar la fase acuosa que se extrajo con EtOAc (3 × 300 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. Se aisló como una mezcla de diastereómeros en favor del producto *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,23-4,04 (m, 1H), 2,79 (br s, 1H), 2,60-2,43 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo

[00240] A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación y cubierto con papel de aluminio en un baño de agua se le agregaron AgOTf (134,3 g, 523 mmol), Selectfluor (92,6 g, 261 mmol), KF (40,5 g, 697 mmol) y 3-*cis*-hidroxíciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (30,0 g, 174 mmol) en N₂. Luego se agregaron EtOAc (1000 mL), 2-fluoropiridina (50,7 g, 523 mmol) y TMSF₃ (74,3 g, 523 mmol) por goteo de forma sucesiva, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C mediante un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h, se filtró a través de un tapón de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MTBE (800 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con CuSO₄ 1N (3 × 300 mL) y los compuestos orgánicos se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,60-4,48 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 3H), 2,52-2,37 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico

[00241] A una solución de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (24,0 g, 100,0 mmol) en DCM (250 mL) se le agregó TFA (77,0 g, 675 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con H₂O (3 × 30 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,39 (s, 1H), 4,74 (quin, *J* = 7,44 Hz, 1 H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H).

INTERMEDIO 6

3-*cis*-(benciloxi)ciclobutanol

[00242] Una mezcla de 3-benciloxiciclobutanona (100,0 g, 567 mmol) en MeOH (1000 mL) se agregó NaBH₄ (21,5 g, 567 mmol) a -30 °C en N₂ durante 2 h. La mezcla de

reacción se agitó a -30 °C durante 0,5 h y se inactivó mediante adición de hielo y NH₄Cl sat. (600 mL) lentamente a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar la fase acuosa que se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de diastereómeros en favor del producto *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,18 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,83 (quin, *J* = 7,17 Hz, 1H), 3,56 (quin, *J* = 6,95 Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H).

2-(3-*cis*-(benciloxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo

[00243] A una mezcla de 3-*cis*-(benciloxi)ciclobutanol (19,7 g, 110 mmol), 2-bromoacetato de *terc*-butilo (32,3 g, 165 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (1,9 g, 5,5 mmol) y agua (10 mL) en tolueno (400 mL) se le agregó NaOH (66,3 g, 1,6 mol) en agua (120 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h y se inactivó mediante adición de agua helada (120 mL) y se extrajo con MTBE (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se utilizó directamente. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,65 (dtd, *J* = 9,26, 6,28, 6,28, 3,31 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

2-(3-*cis*-hidroxiciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo

[00244] A una solución de 2-(3-*cis*-(benciloxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (27,0 g, 92,4 mmol) en MeOH (350 mL) se le agregó Pd/C (3,0 g, Pd sobre carbono al 10 % en peso) en N₂. La mezcla de reacción se desgasificó al vacío se purgó con H₂ tres veces y se agitó en H₂ (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para brindar el producto bruto, que se

utilizó de forma directa. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,94-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (quin, $J = 6,89$ Hz, 1H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,80 (br d, $J = 6,39$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo

[00245] A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación y cubierto con papel de aluminio en un baño de agua se le agregaron AgOTf (57,2 g, 222 mmol), Selectfluor (39,4 g, 111 mmol), KF (17,2 g, 297 mmol) y 2-(3-*cis*-hidroxíciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (15,0 g, 74,2 mmol) en N_2 . Luego se agregaron EtOAc (600 mL), 2-fluoropiridina (21,6 g, 222 mmol) y TMSCF_3 (31,6 g, 222 mmol) por goteo de forma sucesiva, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C mediante un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h, se filtró a través de un tapón de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MTBE (800 mL) y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,35-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ácido 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acético

[00246] A una solución de 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (11,5 g, 42,6 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó TFA (30,8 g, 270 mmol) en N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 mL), se lavó con H_2O (3×30 mL), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se utilizó directamente. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,26-4,19 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 2H).

INTERMEDIO 7

***N*-metoxi-*N*-metil-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00247] A una solución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (1,6 g, 7,7 mmol) en EtOAc (50 mL) se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4,47 mL, 25,7 mmol), seguido por T3P (2,4 g, 7,7 mmol, 50 % en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó 10 min y se agregó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (500 mg, 5,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 4 h, se inactivó mediante adición de NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta fue suficientemente pura y se utilizó de forma directa. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 4,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (td, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,83 (dtd, *J* = 9,8, 6,6, 3,2 Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H).

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetaldehído

[00248] A una solución enfriada de *N*-metoxi-*N*-metil-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida (100 mg, 0,39 mmol) en THF (3,9 mL) a -78 °C se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (0,78 mL, 0,78 mmol, 1 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, se inactivó mediante adición de EtOAc anhidro (1,0 mL) y NH₄Cl sat. (3 mL) y luego se retiró del baño de enfriamiento y se dejó agitar durante 15 min. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El aldehído bruto se usó inmediatamente y sin purificación adicional.

INTERMEDIO 8

1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina(3-(hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00249] A una solución de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1.0 eq) en 2-propanol (1.0 M) se le agregó $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,0 eq.) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C y se filtró. La torta de filtración se lavó con 2-propanol y se secó a presión reducida para brindar el producto deseado. LC-MS: m/z : 242,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutano-1-carbonil)hidrazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00250] A una suspensión de ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutano-1-carboxílico (1,1 eq.; relación de 8:1 a 10:1 de *cis*- a *trans*-) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidro (1,1 M) se le agregó TEA (4,0 eq) y T3P (2,0 eq., 50 % en EtOAc) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 h y luego se enfrió hasta 0 °C y se agregó (3-(hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (275 g, 1,14 mol, 1 eq.) a la mezcla de reacción en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25 °C. La reacción se inactivó mediante adición de NaHCO_3 sat. La mezcla se agitó adicionalmente a 40 °C durante 10 min y se filtró de forma inmediata. La torta de filtración se lavó con agua y se secó a presión reducida a 45 °C. El producto bruto se utilizó de forma directa. LC-MS: m/z : 408,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00251] A una suspensión de (3-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutano-1-carbonil)hidrazina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 eq.) en MeCN (0,25 M) se le agregaron K₂CO₃ (en polvo, 325 mesh, 5.0 eq.) [nota: se puede utilizar Cs₂CO₃ en lugar de K₂CO₃ en polvo], tamices moleculares de 4 Å (1:1 p/p), y cloruro de p-toluenosulfonilo (TsCl) (2,5 eq.) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 80 °C, se agitó durante 3 h y se enfrió hasta 25 °C y filtró la mezcla. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN (0,6 M) a 70 °C y se agregó agua (0,4 M) en la solución en una porción. La mezcla se agitó durante 15 min a 20 °C y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se disolvió en diclorometano. La solución se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en diclorometano (1 M) a 20 °C y se agregó hexano (0,3 M) a la solución en una porción. La mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se lavó mediante hexano y se secó a presión reducida para brindar el producto deseado. LC-MS: *m/z*: 390,1 [M+H]⁺.

Sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo [1.1.1] pentan-3-amina

[00252] A (3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 eq) se agregó a HCl (20 eq, 4 M en EtOAc) en una porción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla diastereomérica 8:1 a 10:1 de 1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina con prevalencia de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina. El residuo bruto se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 290,0 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 9

N*-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**N*-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00253] A una solución de *N*-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (430 mg, 1.39 mmol) en DCM (5,0 mL) a 0 °C se le agregó DMP (649 mg, 1,53 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta 15 °C y se agitó durante 12 h. Luego se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,30-2,20 (m, 2H).

***N*-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00254] A una solución de *N*-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (240 mg, 0.78 mmol) en MeOH (5,0 mL) a 0 °C se le agregó K₂CO₃ (324 mg, 2,34 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (210 mg, 1,09 mmol) y la mezcla se calentó hasta 15 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se concentró a presión reducida para retirar el MeOH. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,80 (br s, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 1H).

EJEMPLO 1

2-(4-clorofenoxi)-N-[3-(5-tetrahidrofuran-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-

biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00255] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-clorofenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (20 mg, 0,06 mmol), ácido tetrahydro-3-furoico (11 mg, 0,1 mmol), NEt₃ (33 mg, 0,32 mmol) y T3P (62 mg, 0,19 mmol) en EtOAc (0,5 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,26-7,22 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,00-3,57 (m, 4H), 2,59-2,47 (m, 6H), 2,36-2,29 (m, 2H). LC-MS m/z: = 390,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2

2-(4-clorofenoxi)-N-[3-(5-tetrahidrofuran-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-

biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00256] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-clorofenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (20 mg, 0,06 mmol), ácido tetrahydro-2-furoico (11 mg, 0,1 mmol), NEt₃ (33 mg, 0,32 mmol) y T3P (62 mg, 0,19 mmol) en EtOAc (0,5 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,27-7,23 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,00-3,89 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 2H). LC-MS m/z: = 390,2 [M+H]⁺.

[00257] EJEMPLO 3

2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[5-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-

biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00258] Se disolvieron 2-(4-clorofenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (200 mg, 0,65 mmol), ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (131 mg, 0,71 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y trietilamina (NEt₃) (0,45 mL, 3,23 mmol) en EtOAc (2,6 mL) y se agregó solución de T3P (0,58 mL, 1,94 mmol, 50 % en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 °C durante la noche, se enfrió hasta TA y se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. ac. (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando prep-HPLC de fase inversa para suministrar el producto deseado como un aceite transparente. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,33-7,29 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,67 (s, 6H). LC-MS m/z: = 458,20 [M+H]⁺.

[00259] De forma alternativa, se agitó una mezcla de ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (50 mg, 0,27 mmol), ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (50 mg, 0,27 mmol), NEt₃ (123 mg, 1,21 mmol) y T3P (185 mg, 0,29 mmol, 50 % de pureza) en DCM (1 mL) a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (70 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. A la reacción se le agregó NaHCO₃ sat. ac. (4 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL, 3 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 4

2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-

biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00260] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (25 mg, 0,08 mmol), ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (16 mg, 0,12 mmol), NEt₃ (41 mg, 0,40 mmol) y T3P (77 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (0,8 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,33-7,29 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,77 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H). LC-MS *m/z*: = 402,11 [M+H]⁺.

EJEMPLO 5

2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-[5-(ciclobutoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-

biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (25 mg, 0,08 mmol), ácido 2-(ciclobutoxi)acético (16 mg, 0,12 mmol), NEt₃ (41 mg, 0,40 mmol) y T3P (77 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (0,8 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,34-7,30 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H). LC-MS *m/z*: = 404,21 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-

1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00261] Se disolvieron ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (138 mg, 0,75 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*), 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (164 mg, 0,50 mmol) y NEt₃ (0,35 mL, 2,5 mmol) en MeCN (4,0 mL) y se agregó solución de T3P (0,45 mL, 1,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 72 h y se diluyó con solución de NaHCO₃ saturada (10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice y luego mediante HPLC de fase inversa, para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,88 (dddt, *J* = 9,8, 7,3, 4,8, 2,5 Hz, 2H), 2,71-2,66 (m, 8H). LC-MS *m/z*: = 476,27 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-(3,3-difluoro-1-metil-propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00262] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 4,4-difluoro-2-metil-butanoico (26 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,0 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,03 (tdd, *J* = 56,3, 5,3, 4,0 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,50 (dddddd, *J* = 21,6, 14,6, 13,4, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LC-MS *m/z*: = 430,18 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-(1-ciclopropiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00263] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 2-ciclopropilpropanoico (21 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,0 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,34 (dq, *J* = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,67-0,53 (m, 2H), 0,40-0,34 (m, 1H), 0,29-0,23 (m, 1H). LC-MS *m/z*: = 406,27 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-[(*trans*)-2-metilciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00264] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido *trans*-2-metilciclopropanocarboxílico (18 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,0 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,85 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (ddd, *J* = 8,6, 6,1, 4,9 Hz, 1H). LC-MS *m/z*: = 392,15 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-(1-fluorociclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00265] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (19 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,0 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H). LC-MS *m/z*: = 396,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 11

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00266] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 2-ciclopropilacético (18 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,0 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,21-1,11 (m, 1H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 2H). LC-MS *m/z*: = 392,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 12

N-[3-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida

Etapas 1: *N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo

[00267] Preparado utilizando el procedimiento general B y utilizando 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (241 mg, 1,0 mmol), hidrato de hidrazina (150 mg, 3,0 mmol) en EtOH (5,0 mL).

Etapas 2: *N*-[1-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo

[00268] Preparado con el procedimiento general C y utilizando *N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo (30 mg, 0,12 mmol), ácido 4-cloro-3-fluoro-benzoico (33 mg, 0,19 mmol), NEt₃ (63 mg, 0,62 mmol) y T3P (119 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,2 mL).

Etapas 3: Ácido 2,2,2-trifluoroacético de 1-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina

[00269] Se disolvió *N*-[1-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo (35 mg, 0,09 mmol) en CH₂Cl₂ (0,9 mL) a TA y se agregó ácido trifluoroacético (105 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró. El producto bruto se utilizó directamente.

Etapas 4: *N*-[3-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida

[00270] Preparado utilizando el procedimiento general A y utilizando sal trifluoroacética de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (35 mg, 0,09 mmol), ácido 2-*cis*-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (23 mg, 0,11 mmol), NEt₃ (27 mg, 0,27 mmol) y T3P (34 mg, 0,27 mmol) en EtOAc (0,9 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,36 (quinteto, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quinteto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,34-2,26 (m, 2H). LC-MS *m/z*: = 476,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 13

3-[5-[3-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[00271] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 1-*terc*-butoxicarbonilazetidina-3-carboxílico (37 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,2 mL). ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,27-4,23 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,48 (s, 9H). LC-MS *m/z*: = 437,2 [M+H - *t*-Bu]

EJEMPLO 14

3-[5-[3-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[00272] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (39 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg,

0,61) y T3P (117 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,2 mL). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LC-MS $m/z = 451,2$ $[\text{M}+\text{H} - t\text{-Bu}]$

EJEMPLO 15

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00273] Se disolvió 3-[5-[3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (34 mg, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 (0,7 mL) a temperatura ambiente, seguido por enfriamiento de la mezcla de reacción hasta 0 °C. Posteriormente, se agregó ácido trifluoroacético (118 mg, 1,03 mmol) por goteo. Tras 4 h, la reacción se inactivó mediante adición de NaHCO_3 sat. y la mezcla de reacción bifásica resultante luego se diluyó adicionalmente con NaHCO_3 sat. y CH_2Cl_2 . Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente transformación sin purificación adicional.

[00274] El residuo bruto se disolvió en EtOAc (0,9 mL). Luego se agregaron H_2O (0,5 mL) y NaHCO_3 (29 mg, 0,34 mmol) en secuencia y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, se agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (19 mg, 0,08 mmol). Luego de 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 sat. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. ^1H

NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,37 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06-3,94 (m, 3H), 3,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H). LC-MS m/z : = 475,30 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00275] Se disolvió 3-[5-[3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (0,7 mL) a temperatura ambiente, seguido por enfriamiento de la mezcla de reacción hasta 0 °C. Posteriormente, se agregó ácido trifluoroacético (128 mg, 1,12 mmol) por goteo. Tras 4 h, la reacción se inactivó mediante adición de NaHCO₃ sat. y la mezcla de reacción bifásica resultante luego se diluyó adicionalmente con NaHCO₃ sat. y CH₂Cl₂. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente transformación sin purificación adicional.

[00276] El residuo bruto se disolvió en EtOAc (0,9 mL). Luego se agregaron H₂O (0,5 mL) y NaHCO₃ (32 mg, 0,38 mmol) en secuencia y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Posteriormente, se agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (21 mg, 0,08 mmol). Luego de 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,9

Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (dq, $J = 9,7, 7,2$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,18 (dt, $J = 14,3, 9,5, 4,8$ Hz, 2H), 3,07 (td, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 9,3, 7,4$ Hz, 1H), 2,86 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,38 (dddd, $J = 13,0, 9,7, 7,7, 6,8$ Hz, 1H), 2,26 (dddd, $J = 13,1, 8,0, 6,4, 5,3$ Hz, 1H). LC-MS m/z : = 489,34 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 17

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00277] Se disolvió 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol) en EtOAc (1,2 mL) a temperatura ambiente, seguido por adición de NEt_3 (62 mg, 0,61 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (19 mg, 0,18 mmol). Tras 30 min, el consumo del material inicial se había completado en el análisis de HPLC y se agregó T3P (233 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C en un matraz cerrado durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de $NaHCO_3$ y EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. ^1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,16 (s, 4H). LC-MS m/z : = 378,24 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 18

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-(2,2-difluorociclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00278] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (22 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (62 mg, 0,61 mmol) y T3P (233 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,2 mL). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,95 (ddd, *J* = 11,5, 10,0, 7,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,25 (dtd, *J* = 12,3, 8,1, 5,4 Hz, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H). LC-MS *m/z*: = 414,12 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 19 y 20

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[1-(2-ciclobutiltriazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[1-(1-ciclobutiltriazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

Etapas 1: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida

[00279] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (900 mg, 3,02 mmol) y 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (813 mg, 4,23 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó K₂CO₃ (1,25 g, 9,07 mmol) a 20°C en N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice(PE:MTBE = 1:0 a 3:1) para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,82 (br s, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,67 (ddd, *J* = 8,88, 2,85, 1,19 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 2,43 - 2,47 (m, 6 H), 2,19 (s, 1 H).

Etapas 2: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[1-(1H-triazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00280] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-*fenoxi*)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (80 mg, 0,27 mmol) y CuSO₄ (0,4 mg, 0,003 mmol) en t-BuOH (3 mL) y H₂O (1 mL) se le agregó TMSN₃ (33 mg, 0,29 mmol), ácido benzoico (3 mg, 0,027 mmol) y ascorbato de sodio (1 mg, 0,005 mmol) a 20 °C en N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 32 h, se enfrió hasta 20 °C y se vertió en agua helada (5 mL) y extrajo con EtOAc (3 × 2 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto 2-(4-cloro-3-fluoro-*fenoxi*)-*N*-[1-(1H-triazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil] acetamida se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z: = 337,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: 2-(4-cloro-3-fluoro-*fenoxi*)-*N*-[1-(2-ciclobutiltriazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-*fenoxi*)-*N*-[1-(1-ciclobutiltriazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00281] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-*fenoxi*)-*N*-[1-(1H-triazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (71 mg, 211 μmol) y bromociclobutano (43 mg, 316 μmol, 30 uL), en DMF (1 mL) se le agregó Cs₂CO₃ (206 mg, 633 μmol) a 20 °C en N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h, se vertió en agua helada (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 1 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 1 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para brindar 2-(4-cloro-3-fluoro-*fenoxi*)-*N*-[1-(2-ciclobutiltriazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida, como el isómero de elusión en primer lugar. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41 (s, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 6,90 (br s, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,71 (br d, *J* = 9,16 Hz, 1 H), 5,06 (quin, *J* = 8,28 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 2,64 - 2,76 (m, 2 H), 2,45 - 2,55 (m, 8 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391,3 [M+H]⁺.

[00282] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(1-ciclobutiltriazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida como el isómero de elusión en segundo lugar. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (s, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 6,94 (br s, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,29, 2,76 Hz, 1 H), 6,70 (br d, *J* = 8,91 Hz, 1 H), 5,03 (quin, *J* = 8,47 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,59 (br t, *J* = 8,66 Hz, 4 H), 2,53 (s, 6 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 391,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 21

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(5-ciclopentil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

Etapas 1: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-(hidroximetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00283] A una solución de 3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (795 mg, 2,43 mmol) en THF (30 mL) se le agregó LiBH₄ (159 mg, 7,28 mmol) a 0 °C en N₂ y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,33 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,68 (ddd, *J* = 8,88, 2,79, 1,13 Hz, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,74 (br d, *J* = 3,76 Hz, 2 H), 2,10 (s, 6 H).

Etapas 2: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00284] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (450 mg, 1,50 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se le agregó DMP (669 mg, 1,58 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 10 °C durante 5 h. La solución de reacción se inactivó con adición de NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 9,68 (s, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 6,87 (br s, 1 H), 6,75 - 6,78 (m, 1 H), 6,68 - 6,70 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 2,44 (s, 6 H).

Etap 3: (E)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-((hidroxiimino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00285] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (500 mg, 1,68 mmol) en EtOH (3 mL) se le agregó NH₂OH.HCl (210 mg, 3,02 mmol) y NaOAc (234 mg, 2,86 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con adición de NaHCO₃ sat. (10 mL) a 0 °C y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,50 (s, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,85 (br s, 1 H), 6,73 - 6,79 (m, 1 H), 6,64 - 6,71 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 2,50 (s, 1 H) 2,34 (s, 4 H). LC-MS *m/z*: = 313,3 [M+H]⁺.

Etap 4: Cloruro de (Z)-3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)-*N*-hidroxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carbimidoilo

[00286] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[(E)-hidroxiiminometil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (50 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó NCS

(23 mg, 0,18 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 5: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-ciclopentil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00287] A una solución de cloruro de (1Z)-3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil] amino]-N-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboximidoilo (56 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 mL) se le agregaron por goteo vinilciclopentano (19 mg, 0,19 mmol) y NEt₃ (23 mg, 0,22 mmol) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (0,2 mL) a 0 °C y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,33 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,88 (br s, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 10,25, 2,76 Hz, 1 H), 6,69 (br d, *J* = 8,82 Hz, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 2,94 (dd, *J* = 16,87, 10,25 Hz, 1 H), 2,58 (dd, *J* = 16,76, 8,60 Hz, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H), 1,54 - 1,74 (m, 5 H) 1,31 - 1,42 (m, 1 H), 1,14 - 1,29 (m, 1 H).

LC-MS *m/z*: = 407,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 22

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00288] A una solución de cloruro de (Z)-3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-N-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboximidoilo (56 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 mL) se le agregaron por goteo etilciclopentano (18 mg, 0,19 mmol) y NEt₃ (23 mg, 0,22 mmol) a 0

°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se agregó a un tubo cerrado y luego se agitó a 70 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (0,2 mL) a 0 °C y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,34 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,25, 2,76 Hz, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,50 (s, 6 H), 2,08 (br d, *J* = 8,60 Hz, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 6 H). LC-MS *m/z*: = 405,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 23

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(5-ciclobutil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00289] A una solución de (E)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-((hidroxiimino)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (50 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se le agregaron vinilciclobutano (131 mg, 1,60 mmol), *t*-BuOCl (35 mg, 0,32 mmol), NaI (48 mg, 0,32 mmol) y 2,6-lutidina (0,037 mL, 0,32 mmol) a 20°C y luego se agitó la mezcla a 20°C durante 48 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat. (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó en Na₂SO₄ y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante prep-TLC para proporcionar el producto deseado. LC-MS *m/z*: = 393,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 24

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(5-ciclobutilisoxazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00290] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(5-ciclobutil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (20 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se le agregó DDQ (23,1 mg, 0,1 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 12 h en O₂. La reacción se enfrió, se filtró en un tapón de celite y se lavó con EtOAc (2 x 5 mL). El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,34 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,29, 2,76 Hz, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,61 (quin, *J* = 8,56 Hz, 1 H), 2,51 (s, 6 H), 2,33 - 2,43 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 1,91 - 2,11 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 391,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 25

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00291] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (45 mg, 0,14 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (17 mg, 0,16 mmol), NEt₃ (56 mg, 0,55) y T3P (87,5 mg, 0,27 mmol) en EtOAc (2 mL). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,23, 2,82 Hz, 1 H), 6,69 (ddd, *J* = 8,88, 2,79, 1,13 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,72 (quin, *J* = 8,41 Hz, 1 H), 2,65 (s, 6 H), 2,38 - 2,53 (m, 4 H), 1,95 - 2,23 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 392,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 26

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(3-ciclobutilisoxazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

Etapas 1: Ciclobutanocarbaldehído oxima

[00292] A una solución de ciclobutanocarbaldehído (500 mg, 5,94 mmol) en EtOH (20 mL) se le agregó NaOAc (829 mg, 10,1 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (744 mg, 10,7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar ciclobutanocarbaldehído oxima que se utilizó para la siguiente etapa de forma directa. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 - 1,93 (m, 4 H) 1,95 - 2,03 (m, 5 H) 2,06 - 2,12 (m, 9 H) 2,13 - 2,23 (m, 5 H) 2,24 - 2,33 (m, 2 H) 2,97 - 3,20 (m, 2 H) 3,72 (q, $J=7,06$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J=6,39$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=6,39$ Hz, 3 H).

Etapas 2: Cloruro *N*-hidroxiciclobutanocarbimidoil

[00293] A una solución de ciclobutanocarbaldehído oxima (200 mg, 2,02 mmol) en DMF (8 mL) se le agregó NCS (323 mg, 2,42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La solución de reacción se utilizó en la siguiente etapa de forma directa.

Etapas 3: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(3-ciclobutilisoxazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00294] A una solución de cloruro de *N*-hidroxiciclobutanocarboximidoilo (73 mg, 0,54 mmol) en DMF (3,5 mL) se le agregaron 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (80 mg, 0,27 mmol) y NEt_3 (41 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,83 - 2,06 (m, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,23 - 2,35 (m, 2 H) 2,46 (s, 6 H) 3,51 (quin, $J=8,38$ Hz, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 6,62 (dd, $J=8,93$, 1,65 Hz, 1 H) 6,70 (dd, $J=10,14$, 2,87 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,26 (t, $J=8,60$ Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 391,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 27**2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(4-ciclobutiloxazol-2-il)-3-****biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida**

[00295] A una mezcla de 3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (0,1 g, 0,32 mmol) en DMPU (5 mL) se le agregó 2-bromo-1-ciclobutil-etanona (113 mg, 0,64 mmol) a 20 °C en N₂. La mezcla se agitó a 150 °C durante 5 h y se vertió en agua helada (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL x 5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,66 - 6,72 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,41 (quin, *J* = 8,41 Hz, 1 H), 2,59 (s, 6 H) 2,25 - 2,36 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 391,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 28**N-[1-[1-(4-clorofenil)triazol-4-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(ciclobutoxi)acetamida****Etapas 1: 3-[[2-(ciclobutoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo**

[00296] A una mezcla de ácido 2-(ciclobutoxi)acético (967 mg, 7,43 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le agregaron T3P (6,45 g, 10,13 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt₃ (3,42 g, 33,78 mmol) a 0 °C en N₂. Tras 1 h, se agregó sal HCl de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,2 g, 6,76 mmol) a la solución a 0 °C y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 7-8 con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,89 (s, 1 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,47 - 2,48 (m, 1 H), 2,41 (s, 6 H), 2,17 - 2,27 (m, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 1,68 - 1,79 (m, 1 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H).

Etapas 2: 2-(ciclobutoxi)-N-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00297] A una mezcla de 3-[[2-(ciclobutoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (0,7 g, 2,76 mmol) en THF (20 mL) se le agregó LiBH_4 (120 mg, 5,53 mmol) a 0 °C en N_2 y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 0:1) para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (s, 1 H), 3,90 - 4,04 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,22 (s, 1 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 2,05 - 2,09 (m, 6 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 1 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H).

Etapas 3: 2-(ciclobutoxi)-N-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida

[00298] A una mezcla de 2-(ciclobutoxi)-N-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (0,35 g, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le agregó reactivo de Dess-Martin (692 mg, 1,63 mmol) a 0 °C en N_2 , luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla se ajustó a pH = 7-8 con NaHCO_3 sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió con MTBE, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (s, 1 H), 3,87 - 4,13 (m, 1 H), 3,79

(s, 3 H), 2,41 (s, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 1,97 (d, $J = 7,78$ Hz, 3 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H), 1,26 (s, 8 H), 1,20 (s, 5 H).

Etap 4: 2-(ciclobutoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida

[00299] A una mezcla de 2-(ciclobutoxi)-*N*-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil) acetamida (300 mg, 1,34 mmol) en MeOH (6 mL) se le agregó K₂CO₃ (557 mg, 4,03 mmol) y 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (361 mg, 1,88 mmol) a 20 °C en N₂ y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,86 (s, 1 H), 3,96 (quin, $J = 7,22$ Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 2,41 (s, 6 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 2,16 (s, 1 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 1,73 (q, $J = 10,14$ Hz, 1 H), 1,44 - 1,61 (m, 1 H).

Etap 5: *N*-[1-[1-(4-clorofenil)triazol-4-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(ciclobutoxi) acetamida

[00300] A una mezcla de 2-(ciclobutoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (50 mg, 0,23 mmol) y 1-azido-4-cloro-benceno (53 mg, 0,34 mmol) en t-BuOH (1 mL) y H₂O (2 mL) se le agregaron ascorbato de sodio (0,9 mg, 0,0046 mmol), ácido benzoico (3 mg, 0,023 mmol) y CuSO₄ (364 mg, 0,0023 mmol) a 20 °C y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 3,99 (quin, $J = 7,18$ Hz, 1 H),

3,81 (s, 2 H), 2,54 (s, 6 H), 2,17 - 2,31 (m, 2 H), 1,89 - 2,06 (m, 2 H), 1,75 (q, $J = 10,04$ Hz, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 373,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 29

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-(3-cianociclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00301] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (0,07 g, 0,21 mmol) y ácido 3-cianociclobutano carboxílico (32 mg, 0,26 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó T3P (272 mg, 0,43 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt_3 (86 mg, 0,85 mmol) a 20 °C en N_2 . La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Luego, se agregaron NEt_3 (108 mg, 1,07 mmol) y p-TsCl (81 mg, 0,43 mmol) a la solución a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para brindar el producto deseado. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (t, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,79 (dd, $J = 10,25, 2,76$ Hz, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,80 (quin, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 3,16 - 3,39 (m, 1 H), 2,82 - 2,91 (m, 4 H), 2,64 - 2,71 (m, 6 H). LC-MS m/z : = 417,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 31

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

Etapas 1: Metanosulfonato de 3-cianociclobutilo

[00302] A una solución de 3-hidroxíciclobutanocarbonitrilo (0,2 g, 2,06 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se le agregó MsCl (283 mg, 2,47 mmol) y NEt_3 (312 mg, 3,09 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (60 mL) y luego se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3×20 mL) y salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4 , se

filtró y concentró a presión reducida para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,00 - 4,90 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,96 - 2,67 (m, 5H).

Etapas 2: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00303] A una solución de 3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (500 mg, 1,53 mmol) en THF (10 mL) se le agregó LiBH_4 (99 mg, 4,58 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 20 h y la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (60 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,9, 10,4$ Hz, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,10 (s, 6H). LC-MS m/z : = 300,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-formilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00304] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (370 mg, 1,23 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le agregó DMP (549 mg, 1,30 mmol) a 0 °C en N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h y se inactivó la mezcla de reacción con NaHCO_3 sat. (60 mL) a 0 °C y extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,8, 10,2$ Hz, 1H), 6,68 (ddd, $J = 1,2, 2,8, 8,9$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 6H).

Etapla 4: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00305] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (450 mg, 1,51 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (406 mg, 2,12 mmol) y K₂CO₃ (626, 4,53 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h, se filtró y concentró a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,75 (dd, *J* = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,67 (ddd, *J* = 1,2, 2,8, 8,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 6H), 2,19 (s, 1H). LC-MS *m/z*: = 294,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 32

***N*-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida**

[00306] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (120 mg, 0,408 mmol), TMSN₃ (70 mg, 0,612 mmol), ascorbato de sodio (0,2 mg, 0,008 mmol), CuSO₄ (1 mg, 0,008 mmol) y ácido benzoico (5 mg, 0,041 mmol) en t-BuOH (0,5 mL) y H₂O (1 mL) a 80 °C durante 40 h en N₂ en un recipiente a presión. A la mezcla de reacción se le agregó H₂O (60 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 mL × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,69 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 2,6, 11,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,47 (s, 6H). LC-MS *m/z*: = 337,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 33

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-((*trans*)-3-cianociclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00307] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(1H-triazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,118 mmol), *cis*-(3-cianociclobutil) metanosulfonato (41 mg, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (32 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 mL) a 100 °C durante 13 h en un recipiente a presión. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 5,43 - 5,29 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,50 (s, 6H). LC-MS *m/z*: = 416,6 [M+H]⁺.

EJEMPLO 34

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(1-((*trans*)-3-cianociclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

Etapas 1: 3-azidociclobutanocarbonitrilo

[00308] Se agitó una solución de PPh₃ (405 mg, 1,54 mmol) y DIAD (312 mg, 1,54 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C durante 0,5 h. A la solución se agregó por goteo una solución de 3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (100 mg, 1,03 mmol) y DPPA (340 mg, 1,24 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se calentó hasta 25 °C y luego se agitó a 25 °C durante 15 h. A la mezcla de reacción se le agregó H₂O (2 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 mL) para brindar una solución de 3-azidociclobutanocarbonitrilo en THF (4 mL) y EtOAc (2 mL).

Etapla 2: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(1-((*trans*)-3-cianociclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00309] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (40 mg, 0,13 mmol), ascorbato de sodio (1 mg, 0,005 mmol), CuSO₄ (1 mg, 0,002 mmol), ácido benzoico (3 mg, 0,03 mmol) y 3-azidociclobutanocarbonitrilo (49 mg, 0,408 mmol, solución anterior en THF y EtOAc) en t-BuOH (0,5 mL) y H₂O (1 mL) a 80 °C durante 40 h en un tubo cerrado. A la mezcla de reacción se le agregó H₂O (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-TLC (PE:EtOAc = 1:2) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,70 (td, *J* = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 5,29 - 5,15 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,52 (s, 6H). LC-MS *m/z*: = 416,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 35

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(1-((*cis*)-3-cianociclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

Etapla 1: 3-yodociclobutanocarbonitrilo

[00310] Se agitó una mezcla de (3-cianociclobutil)metanosulfonato (300 mg, 1,71 mmol) y NaI (769 mg, 5,14 mmol) en DMF (2 mL) a 110 °C durante 15 h. A la mezcla de reacción se le agregó H₂O (60 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar 3-yodociclobutanocarbonitrilo. ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 4H), 3,00 - 2,91 (m, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 1H).

Etapla 2: 3-azidociclobutanocarbonitrilo

[00311] Se agitó una mezcla de 3-yodociclobutanocarbonitrilo (300 mg, 1,45 mmol) y NaN₃ (188 mg, 2,90 mmol) en DMF (2 mL) a 80 °C durante 15 h en N₂. A la mezcla de reacción se le agregó H₂O (8 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 4 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 mL) para brindar 3-azidociclobutanocarbonitrilo como un líquido amarillo en EtOAc.

Etapla 3: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(1-((*cis*)-3-cianociclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00312] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (60 mg, 0,204 mmol), ascorbato de sodio (2 mg, 0,008 mmol), CuSO₄ (1 mg, 0,004 mmol), ácido benzoico (5 mg, 0,041 mmol) y 3-azidociclobutanocarbonitrilo (74 mg, 0,612 mmol) en t-BuOH (0,5 mL) y H₂O (1 mL) a 80 °C durante 40 h en un tubo de microondas. A la mezcla de reacción se le agregó H₂O (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se separó mediante SFC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,9, 11,0 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 1,2, 2,9, 8,9 Hz, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 4H), 2,44 (s, 6H). LC-MS *m/z*: = 416,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 36

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-((*cis*)-3-cianociclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00313] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(1H-triazol-4-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (120 mg, 0,35 mmol), 3-yodociclobutanocarbonitrilo (110 mg, 0,53 mmol) y Cs₂CO₃ (348 mg, 1,07 mmol) en DMF (2 mL) a 80 °C durante 15 h en N₂. A la mezcla se le agregó H₂O (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 5,12 - 4,97 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 3H), 2,51 (s, 6H). LC-MS *m/z*: = 416,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 37

N-(3-(5-((4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-ciclobutoxiacetamida

Etapas 1: 2-ciclobutoxiacetato de *terc*-butilo

[00314] A una solución de ciclobutanol (20 g, 277 mmol) en THF (400 mL) se le agregó NaH (12,20 g, 305 mmol, 60 % de pureza) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se le agregó 2-bromoacetato de *terc*-butilo (59,5 g, 305 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h y se inactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl sat. (600 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con salmuera (300 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar 2-(ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo.

Etapas 2: Ácido 2-(ciclobutoxi)acético

[00315] A una solución de 2-(ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (20 g, 107 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL) se le agregó TFA (48,98 g, 429 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h y a la mezcla de reacción se le agregó NaHCO₃ sat. a 0 °C hasta pH = 9 y luego se extrajo con MTBE (3 × 200 mL). La capa de agua se ajustó hasta pH = 3 con HCl 2M, luego se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida para brindar ácido 2-(ciclobutoxi)acético. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,11 - 4,00 (m, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H).

Etapas 3: 3-(2-(ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo

[00316] Se agitó una mezcla de ácido 2-(ciclobutoxi)acético (879 mg, 6,76 mmol), T3P (5,37 g, 8,44 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt₃ (2,85 g, 28,2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo, sal de HCl (1 g, 5,63 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h y se inactivó la mezcla de reacción con NaHCO₃ sat. (120 mL) y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 0:1) para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,89 (s, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254,3 [M+H]⁺.

Etapas 4: 2-(ciclobutoxi)-N-(3-(hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00317] A una mezcla de 3-[[2-(ciclobutoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (200 mg, 0,79 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (403 mg, 7,90 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h y se concentró a presión reducida para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 3,99 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,71 (q, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,61 - 1,59 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H). LC-MS m/z : = 254,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetimidamida

[00318] A una mezcla de NH_4Cl (2,30 g, 43,0 mmol) en tolueno (15 mL) se le agregó AlMe_3 (2,5 M, 8,60 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se le agregó 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetato de etilo (1,0 g, 4,30 mmol) en tolueno (5 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (60 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 :MeOH (60 mL, v:v = 10:1) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró a presión reducida para brindar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 4,98 (s, 2H). LC-MS m/z : = 203,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 6: N-(3-(5-((4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-ciclobutoxiacetamida

[00319] Se agitó una mezcla de 2-(ciclobutoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (50 mg, 0,197 mmol), 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamidina (80 mg, 0,394 mmol) y K_2CO_3 (54,56 mg, 0,394 mmol) en MeOH (3 mL) a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC

(TFA) para proporcionar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,9, 10,6$ Hz, 1H), 6,76 (ddd, $J = 1,1, 2,8, 8,9$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,77 (br d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 1H). LC-MS m/z : = 421,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 38

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-(ciclobutilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00320] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 0,31 mmol) y ácido 2-ciclobutilacético (42 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (5 mL) se le agregó T3P (388 mg, 0,62 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt_3 (124 mg, 1,22 mmol) a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y se agregó T3P (194 mg, 0,61 mmol, 50 % en EtOAc) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se ajustó hasta pH = 7-8 con NaHCO_3 sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (t, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,77 (dd, $J = 10,23, 2,82$ Hz, 1 H), 6,69 (ddd, $J = 8,85, 2,82, 1,25$ Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 2,76 (sept, $J = 7,76$ Hz, 1 H), 2,63 (s, 6 H), 2,09 - 2,22 (m, 2 H), 1,85 - 1,98 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 406,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 39**2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-(4-ciclobutilimidazol-1-il)-1-****biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida****Etapas 1: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[(2-ciclobutil-2-oxo-etil)amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida**

[00321] A una mezcla de *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida•HCl (300 mg, 934,07 μ mol) y 2-bromo-1-ciclobutil-etanona (330 mg, 1,87 mmol) en CH₃CN (10 mL) se le agregó Na₂CO₃ (396 mg, 3,74 mmol) a 20 °C en N₂. La mezcla se calentó hasta 40 °C, se agitó durante 7 h y se le agregó agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 100:0 a 10:1) para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 6,80 (br s, 1 H), 6,74 - 6,77 (m, 1 H), 6,67 (ddd, J = 8,93, 2,87, 1,21 Hz, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 3,23 - 3,32 (m, 1 H), 2,15 - 2,32 (m, 7 H), 2,13 (s, 6 H), 1,81 - 2,10 (m, 4 H). LC-MS m/z : = 381,2 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-(4-ciclobutilimidazol-1-il)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00322] Se absorbieron 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[(2-ciclobutil-2-oxo-etil)amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 105,03 μ mol) y NEt₃ (15 mg, 157,55 μ mol, 21,93 μ L) en un tubo de microondas en formamida (6,78 g, 150,53 mmol, 6,00 mL) en N₂. El tubo cerrado se calentó a 100 °C durante 30 min en microondas. La reacción se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,96 (d, J = 1,54 Hz, 1 H), 7,54 - 7,57 (m, 1 H), 7,39 (t, J = 8,71 Hz,

1 H), 6,95 (dd, $J = 11,03, 2,87$ Hz, 1 H), 6,84 (ddd, $J = 8,99, 2,92, 1,32$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,61 (quin, $J = 8,54$ Hz, 1 H), 2,71 (s, 6 H), 2,38 - 2,47 (m, 2 H), 2,08 - 2,28 (m, 3 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 390,4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 40

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

Etapas 1: *N*-[1-(acetamidocarbamoil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida

[00323] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 0,31 mmol) y ácido acético (22 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó T3P (388 mg, 0,62 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt_3 (124 mg, 1,22 mmol) a 20 °C, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y se ajustó hasta pH = 7-8 con $NaHCO_3$ sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. LC-MS m/z : = 370,1 $[M+H]^+$.

Etapas 2: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00324] A una mezcla de *N*-[1-(acetamidocarbamoil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida (90 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le agregó NEt_3 (99 mg, 0,97 mmol) y p-TsCl (93 mg, 0,49 mmol) a 25 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h y se ajustó hasta pH = 7-8 con $NaHCO_3$ sat. y se concentró. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,34 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dt, *J* = 8,93, 1,27 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,64 (s, 6 H), 2,54 (s, 3 H). LC-MS *m/z*: = 352,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 41

***N*-[1-[5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-*cis*-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

Etapas 1: Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

[00325] A una mezcla de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (500 mg, 2,07 mmol) en THF (10 mL) y agua (2 mL) se le agregó LiOH•H₂O (173 mg, 4,14 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y se le agregó agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (5 mL). La fase orgánica combinada se ajustó hasta pH = 2 mediante HCl (2M) y se extrajo con CH₂Cl₂:MeOH (3 × 10 mL, v:v = 3:1) y lavó con salmuera (10 mL); se secó en Na₂SO₄, filtró y concentró a presión reducida para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,54 (s, 1 H), 2,05 (s, 6 H), 1,34 (s, 9 H).

Etapas 2: *N*-[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo

[00326] A una mezcla de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (50 mg, 0,22 mmol) y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetohidrazida (48 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (5 mL) se le agregó T3P (420 mg, 0,66 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt₃ (89 mg, 0,88 mmol) a 20 °C en N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h y se vertió en

NaHCO₃ sat. (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

Etapa 3: *N*-[1-[5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo

[00327] A una mezcla de *N*-[1-[[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo (94 mg, 0,22 mmol) y NEt₃ (89 mg, 0,88 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le agregó p-TsCl (83 mg, 0,44 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y se vertió en NaHCO₃ ac. (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:MTBE = 100: 1 a 0: 1) para brindar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J* = 10,36, 2,87 Hz, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 5,05 (s, 1 H), 2,53 (s, 6 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 5: 1-[5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina

[00328] Se agitó una mezcla de *N*-[1-[5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo (64 mg, 0,16 mmol) en HCl/EtOAc (5 mL) a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C para brindar el producto deseado como la sal de HCl.

Etapas 6: *N*-[1-[5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-*cis*-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida

[00329] A una mezcla de ácido *cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (44 mg, 0,2 mmol) y 1-[5-[(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1] pentan-3-amina (53 mg, 0,15 mmol, HCl) en DMF (5 mL) se le agregó HATU (117 mg, 0,31 mmol) y DIEA (132 mg, 1,03 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y se vertió en agua helada (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (4 x 5 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (t, *J* = 8,66 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,86 (dd, *J* = 10,29, 2,51 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,66 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,34 (t, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 2,83 (dd, *J* = 6,84, 3,20 Hz, 2 H), 2,65 (s, 6 H), 2,28 (d, *J* = 6,53 Hz, 2 H). LC-MS *m/z*: = 506,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 42

***N*-[1-[[4-cloro-3-fluoro-benzoil)amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(ciclobutoxi)acetamida**

[00330] A una solución de ácido 4-cloro-3-fluoro-benzoico (83 mg, 0,474 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó Et₃N (160 mg, 1,58 mmol), T3P (502 mg, 0,79 mmol, 50 % en EtOAc) y 2-(ciclobutoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil] acetamida (100 mg, 0,395 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró a presión reducida para brindar el producto deseado. LC-MS *m/z*: = 410,2 [M+H]⁺.

***N*-[1-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(ciclobutoxi)acetamida**

[00331] A una solución de *N*-[1-[(4-cloro-3-fluoro-benzoil)amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(ciclobutoxi)acetamida (130 mg, 0,317 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se le agregó Et₃N (128,39 mg, 1,27 mmol) y TsCl (121 mg, 0,634 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h, se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 10 mL, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 7,55 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,99 (quin, *J* = 7,25 Hz, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 2,68 (s, 6 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 1,90 - 2,05 (m, 4 H), 1,75 (q, *J* = 10,29 Hz, 1 H), 1,48 - 1,62 (m, 1 H). LC-MS *m/z*: = 392,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 43

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(5-((*cis*)-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00332] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 0,31 mmol) y ácido *cis*-3-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (62 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó T3P (388 mg, 0,61 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt₃ (123 mg, 1,22 mmol) en un tubo cerrado. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (10 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-((*cis*)-3-

(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida.

El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00333] La mezcla de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-((*cis*)-3-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (150 mg, 0,31 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (120 mg, 0,63 mmol), NEt₃ (127 mg, 1,26 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (10 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,38 (t, *J* = 8,71 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 11,03, 2,87 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, *J* = 8,93, 2,87, 1,21 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,78 (quin, *J* = 9,10 Hz, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 2,46 - 2,70 (m, 10 H). LC-MS *m/z*: = 460,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 44

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-*trans*-[3-(trifluorometil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00334] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 0,31 mmol) y ácido *trans*-3-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (62 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó T3P (388 mg, 0,61 mmol, 50 % en EtOAc) y NEt₃ (124 mg, 1,22 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y se ajustó hasta pH = 7-8 con NaHCO₃ sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión

reducida para brindar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[[[3-(trifluorometil) ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]-3-iciclo[1.1.1]pentanil]acetamida.

[00335] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[[[*trans*-3-(trifluorometil) ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (130 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le agregó NEt₃ (110 mg, 1,09 mmol) y p-TsCl (104 mg, 0,54 mmol) a 25 °C y luego se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. La mezcla se ajustó hasta pH = 7-8 con NaHCO₃ sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,38 (t, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 10,92, 2,76 Hz, 1 H), 6,77 - 6,86 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,84 (quin, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 2,67 (t, *J* = 7,91 Hz, 4 H), 2,59 (s, 6 H). LC-MS *m/z*: = 460,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 45

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[5-(trifluorometoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

Etapas 1: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[[[2-(trifluorometoxi)acetil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00336] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 305,12 μmol) y ácido 2-(trifluorometoxi)acético (52 mg, 366,15 μmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó T3P (388 mg, 610,24 μmol, 362,93 μL, 50 % en EtOAc) y Et₃N (123 mg, 1,22 mmol, 169,88 uL) a 25 °C en N₂. La mezcla se calentó hasta 80 °C, se agitó durante 15 h y se inactivó mediante NaHCO₃ sat. (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó

con salmuera (5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (br s, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 10,16, 2,76 Hz, 1 H), 6,69 (dd, *J* = 9,03, 1,76 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,38 - 4,44 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 6 H). LC-MS *m/z*: = 454,1 [M+H]⁺.

Etapla 2: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-(trifluorometoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00337] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[[[2-(trifluorometoxi)acetil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 220,37 μmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le agregó NEt₃ (89 mg, 882 μmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (84 mg, 441 μmol) a 25 °C en N₂ y luego se agitó la reacción durante 15 h. La mezcla se inactivó mediante NaHCO₃ sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (t, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,23, 2,82 Hz, 1 H), 6,70 (dd, *J* = 8,85, 1,69 Hz, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 2,69 (s, 6 H). LC-MS *m/z*: = 436,3 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 46 a 48

[00338] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

Ejemplo	LC/MS (m/z, [M=H]⁺)
46	422,00
47	391,30
48	404,20

EJEMPLO 49

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-(3-(trifluorometoxi)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

4-(trifluorometoxi)butanoato de bencilo

[00339] A una solución de AgOTf (2,65 g, 10,30 mmol) en EtOAc (25 mL) se le agregó ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (2,74 g, 7,72 mmol), KF (897 mg, 15,5 mmol), 4-hidroxibutanoato de bencilo (1,0 g, 5,15 mmol) en un matraz envuelto en papel de aluminio en N₂. A la mezcla se le agregó 2-fluoropiridina (1,00 g, 10,3 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (1,46 g, 10,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,47-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,05 (quin, *J* = 6,7 Hz, 2H).

4-(trifluorometoxi)butanohidrazida

[00340] A una solución de 4-(trifluorometoxi)butanoato de bencilo (200 mg, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se le agregó hidrato de hidrazina (0,38 mL, 7,63 mmol) y la solución se calentó hasta 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida para brindar un residuo que se utilizó de forma directa. LC-MS: m/z : 187,1 $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(4-(trifluorometoxi)butanoil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00341] A una solución de 4-(trifluorometoxi)butanohidrazida (120 mg, 0,64 mmol) en THF (5 mL) se le agregaron ácido 3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (182 mg, 0,58 mmol), HATU (270 mg, 0,71 mmol) y DIEA (0,34 mL, 1,93 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo, que se purificó mediante prep-TLC. LC-MS: m/z : 482,3 $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-(3-(trifluorometoxi)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00342] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(4-(trifluorometoxi)butanoil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (120 mg, 0,25 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó NEt₃ (0,14 mL, 0,10 mmol) y TsCl (95 mg, 0,50 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (6 mL) y se extrajo con DCM (3 × 6 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a

presión reducida para brindar un residuo, que se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: m/z : 464,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (t, $J = 8,60$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 10,25, 2,76$ Hz, 1H), 6,70 (dt, $J = 8,88, 1,41$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 5,95$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 7,39$ Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,23 (quin, $J = 6,73$ Hz, 2H).

EJEMPLOS 50 a 60

[00343] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

Ejemplo	LC/MS (m/z , $[M+H]^+$)
50	486,10
51	458,30
52	484,40
53	506,10
55	450,30
56	458,90
57	407,30
58	427,30
59	409,3
60	423,3

EJEMPLOS 61 Y 62

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[4-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

cloruro de *cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonilo

[00344] A una solución de ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (2,0 g, 10,9 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y DMF (79 mg, 1,1 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó (COCl)₂ (4,14 g, 32,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida para brindar cloruro de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonilo como una mezcla de diastereómeros en la que prevalece la configuración *cis*, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-bromo-1-(3-*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etanona

[00345] A una solución de cloruro de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonilo (2,5 g, 12,3 mmol) en CH₃CN (20 mL) y THF (20 mL) se le agregó TMSCHN₂ (2 M, 6,17 mL) por goteo a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a 25 °C durante 1 h. Se agregó HBr (7,5 g, 37,0 mmol, 5,0 mL, 40 % en agua) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para brindar 2-bromo-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etanona como una mezcla de diastereómeros en la que prevalece la configuración *cis*, que se utilizó directamente sin purificación adicional. ¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,78 - 4,86 (m, 0,2 H), 4,57 - 4,70 (m, 1 H), 4,07 - 4,11 (m, 1 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 3,10 - 3,26 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 2,43 - 2,58 (m, 2 H).

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00346] A una solución de sal de HCl de *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida (1,2 g, 3,74 mmol) y 2-bromo-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etanona (1,95 g, 7,47 mmol) en CH₃CN (20 mL) se le agregó Na₂CO₃ (1,58 g, 14,95 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-((2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (como una mezcla de aprox. 5:1 de diastereómeros en la que prevalece la configuración *cis*). El producto se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS m/z = 465,3 [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-((2-oxo-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00347] A una solución de ácido fórmico (4,88 g, 106 mmol, 4 mL) se le agregó Ac₂O (703 mg, 6,88 mmol) a 0 °C y luego se agregó una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-((2-oxo-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (0,8 g, 1,72 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se ajustó el pH hasta 8-9 con NaHCO₃ sat. (20 mL) a 0 °C y extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida como una mezcla de diastereómeros en la que prevalece la configuración *cis*. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS *m/z* = 493,3 [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00348] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi) ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (0,78 g, 1,58 mmol) en CH₃COOH (8 mL) se le agregó CH₃COONH₄ (476 mg, 6,17 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h y la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (50 mL) a 0 °C y extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC HPLC (Nano-micro Kromasil C18 100 mm x 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: MeCN, gradiente: B% en A: 30 % a 55 % durante 10 min) para brindar una mezcla de diastereómeros 3:1. Este material se purificó adicionalmente mediante SFC. Condiciones de SFC: Chiralcel OJ 250 mm x 30 mm, 10 µm; fase móvil: A: CO₂, B: NH₄OH al 0,1 % en MeOH, gradiente: B% en A: 17 % a 17 % durante 4 min.

[00349] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,99 (d, *J* = 0,88 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8,71 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 0,66 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 11,03, 2,87

Hz, 1 H), 6,84 (ddd, $J = 8,99, 2,81, 1,21$ Hz, 1 H), 4,73 (quin, $J = 7,50$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,10 (tt, $J = 10,12, 7,63$ Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 2,62 (s, 6 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 474,1 $[M+H]^+$

[00350] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7,92 (d, $J=0,88$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J = 8,71$ Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,95 (dd, $J = 10,80, 2,87$ Hz, 1 H), 6,84 (ddd, $J = 8,93, 2,87, 1,21$ Hz, 1 H), 4,98 (quin, $J = 6,78$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 2,63 - 2,70 (m, 2 H), 2,62 (s, 6 H), 2,50 - 2,58 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 474,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 63

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida
(3-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00351] A una solución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (1,00 g, 4,67 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)carbamato de *terc*-butilo (926 mg, 4,67 mmol), HATU (1,95 g, 5,14 mmol) y DIEA (2,44 mL, 14,0 mmol) a 20 °C. Luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3×50 mL); la fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtró y concentró a presión reducida para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (br s, 1H), 4,31 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (br s, 6H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Sal de HCl de *N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida

[00352] A una solución de (3-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00353] (500 mg, 1,27 mmol) en EtOAc (10 mL) se le agregó EtOAc/HCl (10 mL, 4 M) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h, luego se concentró a presión reducida para brindar un residuo, que se utilizó de forma directa. LC-MS: $m/z = 295,1$ $[M+H]^+$.

***N*-(3-((2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00354] A una mezcla de -2-bromo-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etanona (1,04 g, 3,99 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*), sal HCl de *N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (1,2 g, 3,63 mmol) en CH₃CN (10 mL) se le agregó Na₂CO₃ (1,54 g, 14,51 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LC-MS: $m/z = 475,2$ $[M+H]^+$.

***N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00355] Se agregó ácido fórmico (3,2 mL, 84 mmol) por goteo a Ac₂O (630 µL, 6,75 mmol) a 0 °C. Tras la adición, se agregó *N*-(3-((2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (800 mg, 1,69 mmol) en DCM (2 mL) por goteo a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla

resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. (10 mL) a 0 °C, se ajustó hasta pH = 8-9 y extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para brindar el compuesto deseado. LC-MS: m/z = 503,2 [M+H]⁺.

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00356] A una solución de *N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (800 mg, 1,59 mmol) en AcOH (8 mL) se le agregó acetato de amonio (491 mg, 6,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. (20 mL) a 0 °C, se ajustó hasta pH = 8-9 y se extrajo con EtOAc (3 × 12 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante prep-HPLC. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,62 (quin, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (quin, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 2H). LC-MS: m/z = 484,4 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 64 Y 65

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[1-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

((3-yodociclobutoxi)metil)benceno

[00357] Se agitó una mezcla de (3-*cis*-benciloxiciclobutil) metanosulfonato (1,0 g, 3,90 mmol) y NaI (1,75 g, 11,7 mmol) en MeCN (10 mL) a 80 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar (3-yodociclobutoxi)metil)benceno, que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

((3-azidociclobutiloxi)metil)benceno

[00358] Se agitó una mezcla de ((3-yodociclobutoxi)metil)benceno (1,0 g, 3,47 mmol) y NaN₃ (451 mg, 6,94 mmol) en DMF (10 mL) a 80 °C durante 15 h y a la mezcla de reacción se le agregó H₂O (60 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 × 20 mL) para brindar ((3-azidociclobutoxi)metil)benceno. El EtOAc y la solución se utilizaron de forma directa.

***N*-(3-(1-(3-(benciloxi)ciclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida**

[00359] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida (0,4 g, 1,36 mmol), ascorbato de sodio (5,0 mg, 0,027 mmol), CuSO₄ (2 mg, 0,013 mmol), ácido benzoico (16 mg, 0,136 mmol) y ((3-azidociclobutoxi)metil)benceno (414 mg, 2,04 mmol en EtOAc) en *t*-BuOH (2 mL) y H₂O (4 mL) a 80 °C durante 15 h en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 0:1) para proporcionar *N*-(3-(1-(3-

(benciloxi)ciclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida. LC-MS: m/z : = 497,7 $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(1-(3-hidroxiciclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00360] A una solución de *N*-(3-(1-(3-(benciloxi)ciclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida (0,6 g, 1,21 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó BCl_3 (4,8 mL, 4,83 mmol, 1 M en DCM) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con DCM:i-PrOH (3 × 60 mL, v:v = 3:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MTBE:MeOH = 1:0 a 3:1) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(1-(3-hidroxiciclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida. LC-MS: m/z : = 407,2 $[M+H]^+$.

Carbonoditioato de O-(3-(4-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil) S-metilo

[00361] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(1-(3-hidroxiciclobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (180 mg, 0,44 mmol) en DMF (4,0 mL) se le agregó DBU (80 mg, 0,53 mmol) a 0 °C. Tras 0,5 h, se agregó CS_2 (134 mg, 1,77 mmol) a la mezcla a 0 °C y esta se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó a la mezcla MeI (314 mg, 2,21 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó

mediante prep-TLC (PE:EtOAc = 1 : 1) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: m/z : = 497,2 $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[1-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00362] A una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (103 mg, 0,362 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó piridina; fluoruro ácido (683 mg, 4,83 mmol, 70 %) a t -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h y se le agregó carbonoditioato de O-(3-(4-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclobutil) S-metilo (60 mg, 0,172 mmol) en DCM (2 mL) a -78 °C. La mezcla luego se agitó a 0 °C durante 1 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante H₂O (30 mL) y extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (3 × 10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (neutro) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante SFC para brindar:

[00363] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[1-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,82 - 6,64 (m, 2H), 5,20 - 5,03 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,52 (s, 6H). LCMS: m/z : = 475,3 $[M+H]^+$.

[00364] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H),

4,73 (quin, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,62 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 6H). LC-MS: $m/z = 475,3$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO 66

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo

[00365] A una solución de 3-*cis*-hidroxíciclobutanocarboxilato de metilo (400 mg, 3,07 mmol) en CH₃CN (5 mL) se le agregó CuI (117 mg, 0,61 mmol), la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agregó una solución de ácido 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acético (657 mg, 3,69 mmol) en CH₃CN (5 mL) por goteo durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, se diluyó con H₂O (10 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para brindar 3-(difluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ácido 3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutanocarboxílico

[00366] A una solución de 3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (480 mg, 2,66 mmol) en THF (10 mL) se le agregó LiOH•H₂O (447 mg, 10,66 mmol) y H₂O (2 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 5 mL) y se ajustó el pH de la capa acuosa hasta 3 con HCl (2 N). La mezcla ácida se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y

concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutanocarboxílico, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00367] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-*cis*-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (100 mg, 0,31 mmol) en THF (10 mL) se le agregó ácido 3-(difluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (61 mg, 0,37 mmol), HATU (139 mg, 0,37 mmol) y DIEA (0,16 mL, 0,92 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para el producto del título, que se utilizó directamente. LC-MS *m/z*: = 476,3 [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00368] A 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-(3-*cis*-(difluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó TEA (0,12 mL, 0,84 mmol) y *p*-TsCl (80 mg, 0,42 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con DCM (3 × 10 mL); la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para brindar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el compuesto deseado, que se separó adicionalmente mediante prep-TLC (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,97 (br s, 1

H), 6,78 (dd, $J = 10,23, 2,82$ Hz, 1 H), 6,70 (br d, $J = 8,78$ Hz, 1 H), 5,99 - 6,41 (m, 1 H), 4,70 (quin, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,25 - 3,39 (m, 1 H), 2,78 - 2,88 (m, 2 H), 2,66 (s, 6 H), 2,57 - 2,63 (m, 2 H). LC-MS $m/z = 458,3$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO 67

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

***O*1-bencil *O*3-etil azetidina-1,3-dicarboxilato**

[00369] A una mezcla de clorhidrato de etil azetidina-3-carboxilato (2,0 g, 12,1 mmol) en THF (20 mL) y H₂O (20 mL) se le agregó NaOH ac. (4 M, 3,0 mL) a 0°C, seguido por CbzCl (2,06 g, 12,1 mmol) por goteo y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 1:1) para brindar *O*1-bencil *O*3-etil azetidina-1,3-dicarboxilato. LC-MS $m/z = 264,1$ $[M + H]^+$.

ácido 1-benciloxycarbonilazetidina-3-carboxílico

[00370] A una mezcla de *O*1-bencil *O*3-etil azetidina-1,3-dicarboxilato (0,5 g, 1,90 mmol) en THF (2,5 mL) y H₂O (2,5 mL) se le agregó LiOH.H₂O (159 mg, 3,80 mmol) a 0 °C y luego se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con MTBE (2 x 10 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH = 2-3 con HCl 2 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en

Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-benciloxicarbonilazetidina-3-carboxílico.

3-clorocarbonilazetidina-1-carboxilato de bencilo

[00371] A una mezcla de ácido 1-benciloxicarbonilazetidina-3-carboxílico (0,5 g, 2,13 mmol) y DMF (16 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó (COCl)₂ (809 mg, 6,38 mmol) a 0 °C y luego se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-clorocarbonilazetidina-1-carboxilato de bencilo.

3-(2-diazoacetil)azetidina-1-carboxilato de bencilo

[00372] A una mezcla de 3-clorocarbonilazetidina-1-carboxilato de bencilo (640 mg, 2,52 mmol) en THF (5 mL) y MeCN (5 mL) se le agregó TMSCHN₂ (2 M, 3,15 mL) a 0 °C y luego se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 0:1) para proporcionar 3-(2-diazoacetil)azetidina-1-carboxilato de bencilo. LC-MS m/z: = 260,0 [M + H]⁺.

3-(2-bromoacetil)azetidina-1-carboxilato de bencilo

[00373] A una mezcla de 3-(2-diazoacetil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 1,74 mmol) en THF (10 mL) se le agregó HBr (421 mg, 2,08 mmol, 40 % en H₂O) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(2-bromoacetil)azetidina-1-carboxilato de bencilo. LC-MS m/z : = 312,0, 314,0 [M + H]⁺.

3-[2-[[3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]amino]acetil]azetidina-1-carboxilato de bencilo

[00374] A una mezcla de sal HCl de *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida (0,9 g, 2,80 mmol) y 3-(2-bromoacetil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (1,05 g, 3,36 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregó Na₂CO₃ (1,19 g, 11,21 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 0:1) para proporcionar 3-[2-[[3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]amino]acetil]azetidina-1-carboxilato de bencilo. LC-MS m/z : = 516,2, 518,2 [M + H]⁺.

3-[2-[[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-formil-amino]acetil]azetidina-1-carboxilato de bencilo

[00375] A una solución de ácido fórmico (102 mg, 2,13 mmol) se le agregó Ac₂O (871 mg, 8,53 mmol) a 0 °C. A esto se le agregó una solución de 3-[2-[[3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]amino]acetil]azetidina-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 2,13 mmol) por goteo en DCM (3 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 7-8 con NaHCO₃ sat., se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[2-[[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-formil-amino]acetil]azetidina-1-carboxilato de bencilo.

3-[1-[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]imidazol-4-il]azetidina-1-carboxilato de bencilo

[00376] A una solución de 3-[2-[[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-formil-amino]acetil]azetidina-1-carboxilato de bencilo (950 mg, 1,75 mmol) en AcOH (10 mL) se le agregó acetato de amonio (673 mg, 8,73 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 7-8 con NaHCO₃ sat., se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 × 50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para proporcionar 3-[1-[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-3-biciclo [1.1.1]pentanil]imidazol-4-il]azetidina-1-carboxilato de bencilo. LC-MS m/z: = 525,2, 527,2 [M + H]⁺.

N-[3-[4-(azetidin-3-il)imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida

[00377] A una solución de 3-[1-[1-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]imidazol-4-il]azetidina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,19 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó Pd(OH)₂ (10 %). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con H₂. La mezcla de reacción se agitó en H₂ (30 psi) a 25 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[3-[4-(azetidin-3-il)imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida. LCMS m/z: = 391,1, 393,2 [M + H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00378] A una solución de *N*-[3-[4-(azetidin-3-il)imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida (80 mg, 0,20 mmol) en THF (2 mL) se le agregó DIEA (106 mg, 0,82 mmol), seguido por trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (71 mg, 0,31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h y luego se diluyó con H₂O (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (neutra) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. LCMS *m/z*: = 473,2 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, *J* = 1,13 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8,60 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,75 - 6,80 (m, 2 H), 6,69 (ddd, *J* = 8,88, 2,79, 1,25 Hz, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 2 H), 3,81 - 3,89 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,08 (q, *J* = 9,49 Hz, 2 H), 2,59 - 2,65 (m, 6 H).

EJEMPLOS 68 y 69

2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[4-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

2-(4-clorofenoxi)-*N*-(3-((2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00379] A una solución de sal de HCl de *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(4-clorofenoxi)acetamida (0,6 g, 1,98 mmol) y 2-bromo-1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)

ciclobutil]etanona (1,03 g, 3,96 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) en CH₃CN (20 mL) se le agregó Na₂CO₃ (839 mg, 7,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 h y luego se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y H₂O (20 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-[[2-oxo-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]etil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (relación de 3:1 de *cis* a *trans*). LC-MS *m/z*: = 446,9 [M+H]⁺.

2-(4-clorofenoxi)-*N*-(3-(*N*-(2-oxo-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00380] A una solución de ácido fórmico (3,17 g, 68,9 mmol) se le agregó Ac₂O (457 mg, 4,48 mmol) a 0 °C y se agregó una solución de 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-[[2-oxo-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]etil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (500 mg, 1,12 mmol) en DCM (2,5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL). El pH se ajustó hasta 8-9 mediante adición de NaHCO₃ sat. (20 mL) a 0 °C y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[formil-[2-oxo-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]etil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (relación de 3:1 de *cis* a *trans*), que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: = 475,3 [M+H]⁺.

2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[4-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00381] A una solución de 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[formil-[2-oxo-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi) ciclobutil]etil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (360 mg, 0,76 mmol) en AcOH (4 mL) se le agregó formiato de amonio (228 mg, 2,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. (30 mL) a 0 °C y se ajustó el pH = 8-9. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado (relación de 3:1 de *cis* a *trans*). Los diastereómeros individuales se separaron mediante SFC para brindar:

[00382] 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[4-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,48 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 2,67 (s, 6 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 456,3 [M+H]⁺.

[00383] 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[4-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,96 (d, *J* = 1,13 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, 2 H), 4,66 - 4,78 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,99 - 3,15 (m, 1 H), 2,68 - 2,81 (m, 2 H), 2,62 (s, 6 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 456,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 70

***N*-[3-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

***N*-(3-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00384] A una mezcla de 2-bromo-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)etanona (152 mg, 0,60 mmol) y *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida, sal de HCl (200 mg, 0,60 mmol) en CH₃CN (20 mL) se le agregó Na₂CO₃ (256 mg, 2,42 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) a 0 °C y EtOAc (5 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado, que se utilizó de forma directa. LC-MS *m/z*: = 465,1 [M+H]⁺.

***N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00385] Se agregó ácido fórmico (0,53 mL, 13,98 mmol) por goteo a Ac₂O (0,10 mL, 1,12 mmol) a 0 °C, tras lo cual se agregó una solución de *N*-(3-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (130 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 mL) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (10 mL) y EtOAc (10 mL) a 0 °C y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se

filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, que se utilizó de forma directa. LC-MS m/z : = 492,9 $[M+H]^+$.

***N*-[3-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00386] A una solución de *N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (130 mg, 0,26 mmol) en AcOH (1,0 mL) se le agregó formiato de amonio (81 mg, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 8 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (10 mL) a 0 °C y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante prep-TLC (EtOAc, 3 veces) para brindar *N*-[3-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, , CDCl₃): δ 7,62 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (quin, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 6H), 2,28 (dtd, *J* = 3,5, 6,9, 10,1 Hz, 2H). LC-MS m/z : = 474,3.

EJEMPLOS 71 y 72

2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00387] A una solución de ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (60 mg, 0,35 mmol) en DMF seco (1 mL) se le agregó HATU (161 mg, 0,42 mmol) a 25 °C. Tras 15 min, se agregaron sal de HCl de 3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-

il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (115 mg, 0,35 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y DIEA (0,25 mL, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se diluyó mediante adición de agua helada (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC para brindar 2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[3-[5-[*cis*-3-(trifluorometoxi) ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,08 - 6,99 (m, 3H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 4,71 (quin, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,33 (tt, *J* = 7,7, 10,2 Hz, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,66 (s, 6H). LC-MS: *m/z* = 442,2 [M+H]⁺

[00388] 2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06 - 7,01 (m, 3H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 5,00 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,91 - 2,74 (m, 4H), 2,65 (s, 5H), 2,67 - 2,64 (m, 1H). LC-MS: *m/z* = 442,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 73

***N*-[1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

***N*-[1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo**

[00389] Se disolvieron *N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo (80,0 mg, 0,33 mmol), ácido 5-fluoropiridina-3-carboxílico (70,2 mg, 0,50 mmol) y NEt₃ (0,23 mL, 1,66 mmol) en EtOAC (2,5 mL) y se agregó una solución de T3P

(300 μ L, 0,99 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa.

Sal de TFA de 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina

[00390] Se disolvió *N*-[1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil] carbamato de *tert*-butilo (60,0 mg, 0,17 mmol) en DCM (2,0 mL), se enfrió hasta 0 °C y se agregó TFA (20 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA, se agitó durante 4 h y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó de forma directa.

***N*-[1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00391] Se disolvieron sal de ácido 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina trifluoroacético (60,0 mg, 0,17 mmol), ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (42,8 mg, 0,20 mmol) y NEt₃ (70 μ L, 0,50 mmol) en EtOAc (1,0 mL) y se agregó solución de T3P (63,6 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 443,6 [M+H]⁺.

EJEMPLO 74

2-(4-clorofenoxi)-*N*-prop-2-inil-*N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00392] A una solución de 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (4,2 mg, 0,01 mmol) en THF (0,5 mL) a TA se le agregó NaH (0,2 mg, 0,01 mmol). La reacción se agitó durante 10 min, se le agregó bromuro de propargilo (1,1 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se trató con solución de NH₄Cl (5 mL) y EtOAc (5 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado. LC-MS, *m/z* = 496,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 75

3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]propanamida

3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbaldehído

[00393] Se disolvió *N*-metoxi-*N*-metil-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxamida (2,46 g, 10,83 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió hasta - 78 °C. Se agregó DIBAL-H (3,08 g, 21,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con solución de tartrato de potasio y sodio saturado (100 mL) y EtOAc (100 mL) y la emulsión resultante se agitó a TA durante 8 h. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄

anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó de forma directa.

(*E*)-3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]prop-2-enoato de etilo

[00394] Se suspendió NaH (534 mg, 13,4 mmol) en THF (45,0 mL) a 0 °C. A esto se le agregó fosfonoacetato de trietilo (2,65 ml, 13,4 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó hasta formar una solución transparente y se agregó 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbaldehído (1,87 g, 11,1 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y la TLC (20 % de EtOAc/hex, KMnO₄) no mostró material inicial y a mostró un nuevo punto menos polar. La mezcla de reacción se trató con solución de NH₄Cl (25 mL) y EtOAc (25 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (0-->15% de EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado.

3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]propanoato de etilo

[00395] Se disolvió (*E*)-3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]prop-2-enoato de etilo (63,0 mg, 0,26 mmol) en EtOH (2,6 mL) y se agregó paladio sobre carbono (6,3 mg, 10 % en peso). Se burbujeó gas de H₂ a través de la mezcla de reacción durante 1 h. La TLC (20 % de EtOAc/hex, KMnO₄) mostró ausencia de material inicial y un nuevo punto de producto. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó de forma directa.

Ácido 3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]propanoico

[00396] Se disolvió 3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]propanoato de *cis*-etilo (57,0 mg, 0,24 mmol) en MeOH (1,0 mL), se agregó NaOH 1M (1,0 mL, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C. La mezcla se trató con solución de HCl (1M, 10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se utilizó de forma directa.

3-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]propanamida

A una solución de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (45,0 mg, 0,16 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) en EtOAc (1,0 mL) se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (80 µL, 0,47 mmol), seguido por solución de T3P (74,2 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó 10 min y se le agregó ácido *cis*-3-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]propanoico (49,5 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NH₄Cl (10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 443,58 [M+H]⁺.

EJEMPLO 76

5-cloro-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida

ácido 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico:

[00397] A una mezcla de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (1,0 g, 6,09 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NCS (976 mg, 7,31 mmol) a 25 °C y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 5-6 mediante adición de HCl 1N y se agregó EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico.

5-cloro-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida

[00398] A una mezcla de sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (120 mg, 0,368 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y ácido 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (80 mg, 0,405 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó HATU (154 mg, 0,405 mmol) y DIEA (95 mg, 0,736 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS m/z: = 470,1 [M + H]⁺

[00399] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1 H), 7,13 (br d, *J* = 8,41 Hz, 1 H), 7,06 (br s, 1 H), 6,79 (br d, *J* = 8,41 Hz, 1 H), 5,12 (br dd, *J* = 10,67, 6,78 Hz, 1 H), 4,70 (quin, *J* = 7,50 Hz, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,26 - 3,47 (m, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 2,61 (s, 6 H).

EJEMPLO 77

***N*-[3-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-
(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

(3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00400] Se agitó una mezcla de (3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,82 mmol), CuI (45 mg, 0,241 mmol) y TMSN₃ (833 mg, 7,24 mmol) en DMF (10 mL) y MeOH (2 mL) a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y EtOAc (100 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 0:1) para brindar (3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 2,38 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[00401] Se agitó una mezcla de (3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,0 mmol), ácido (4-cloro-3-fluoro-fenil)borónico (696 mg, 4,0 mmol), Cu(OAc)₂ (72 mg, 0,39 mmol) y piridina (316 mg, 4,0 mmol) en THF (10 mL) a 60 °C en O₂ durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (60 mL) y EtOAc (60 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE =

1:0 a 0:1) para proporcionar (3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS m/z : = 379,1, 381,1 $[M+H]^+$.

3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[00402] Se agitó una mezcla de (3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,527 mmol) en HCl/EtOAc (20 mL) a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1, 2, 3-triazol-4-il) biciclo [1.1.1] pentan-1-amina, sal de HCl, que se utilizó de forma directa. LCMS m/z : = 279,1, 281,1 $[M+H]^+$.

***N*-[3-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00403] A una solución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (119 mg, 0,558 mmol) en DMF (3 mL), se le añadieron HATU (212 mg, 0,558 mmol) y DIEA (196 mg, 1,52 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y se le agregó 3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina, sal de HCl (160 mg, 0,507 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y EtOAc (30 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante prep-HPLC (NH₄HCO₃) para proporcionar *N*-[3-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,3, 9,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,34 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H),

3,84 (s, 2H), 3,73 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,35 - 2,21 (m, 2H). LC-MS m/z : = 475,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 78

***N*-[3-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

Sal de HCl de 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina

[00404] Se agitó una mezcla de 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (350 mg, 0,923 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 20 mL) a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se utilizó de forma directa.

***N*-[3-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00405] A una solución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (74 mg, 0,35 mmol) en DMF (5 mL), se le añadieron HATU (132 mg, 0,35 mmol) y DIEA (123 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h y se le agregó 3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2H-1, 2, 3-triazol-4-il) biciclo [1.1.1] pentan-1-amina, sal de HCl (100 mg, 0,317 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y EtOAc (30 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante prep-TLC (neutra) para proporcionar *N*-[3-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[*cis*-3-*cis*-

(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (dd, $J = 2,4$, 9,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,34 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,36 - 2,25 (m, 2H). LC-MS m/z : = 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 79

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00406] A una solución de 3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (4,0 g, 12,2 mmol) en THF (20 mL) se le agregó LiBH_4 (2,66 g, 122 mmol) en tres partes a 0 °C y se calentó la mezcla de reacción hasta 20 °C y agitó a durante 16 h. La reacción se vertió en hielo y se agregó DCM. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para brindar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. LC-MS m/z : = 300,1, 302,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida

[00407] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidroximetil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (2,0 g, 6,67 mmol) y Dess-Martin (2,27 mL, 7,34 mmol) en DCM (50 mL) a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL) y DCM. Se separaron las capas y la capa acuosa se

extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida

[00408] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-formil-3-biciclo[1.1.1]pentanil) acetamida (1,70 g, 5,71 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (1,54 g, 7,99 mmol) y K₂CO₃ (2,37 g, 17,13 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y EtOAc (30 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-(1-etinil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)acetamida.

***N*-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida**

[00409] Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (700 mg, 2,38 mmol), TMSN₃ (824 mg, 7,15 mmol), ascorbato de sodio (9,44 mg, 0,05 mmol), CuSO₄ (7,61 mg, 0,05 mmol) y PhCOOH (58 mg, 0,48 mmol) en *t*-BuOH (3 mL) y H₂O (6 mL) a 80 °C durante 6 h en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se diluyó con solución de H₂O (10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. (5 mL), salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-

il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida. LC-MS m/z : = 337,3, 339,3 $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(3-oxociclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00410] A una solución de *N*-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida (600 g, 1,78 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (581 mg, 1,78 mmol) y 3-bromociclobutanona (400 mg, 2,67 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3×20 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-(3-oxociclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida. LC-MS m/z : = 405,1, 407,1 $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(3-*cis*-hidroxiciclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00411] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-(3-oxociclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (500 mg, 1,24 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó NaBH_4 (42 mg, 1,11 mmol) a -20 °C y la mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-TLC (EtOAc al 100 %) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-(3-*cis*-hidroxiciclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida.

Carbonoditioato de O-(3-*cis*-(4-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutil) S-metilo

[00412] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (180 mg, 0,44 mmol) en DMF seco (2 mL) se le agregó DBU (81 mg, 0,53 mmol) a 0 °C. Tras 30 min, se agregó CS₂ (135 mg, 1,77 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otros 30 min. En este momento, se agregó MeI (314 mg, 2,21 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl sat. (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-TLC (PE:EtOAc = 2:1) para proporcionar el producto deseado. LC/MS m/z: = 497,1, 499,1 [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00413] A una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (86 mg, 0,30 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó piridina•HF (0,52 mL, 4,02 mmol, 70 %) a -78 °C. Tras 30 min se agregó carbonoditioato de O-(3-*cis*-(4-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)ciclobutil) S-metilo (50 mg, 0,1 mmol) como solución en DCM (1 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (4 mL) y se extrajo con DCM (3 × 4mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar el compuesto del título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,71 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,74 (quin, *J* = 8,2

Hz, 1H), 4,58 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 4H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,50 (s, 5H). LC-MS m/z : = 475,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLOS 80, 81 y 82.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

2-*trans*-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo

[00414] A una solución de AgOTf (11,23 g, 43,70 mmol) en EtOAc (80 mL) se le agregó 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diaziabicyclo[2,2,2]octano;ditetrafluoroborato (7,74 g, 21,85 mmol), KF (3,39 g, 58,27 mmol) y 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (2,1 g, 14,57 mmol) a 25 °C. Tras la mezcla, se agitaron 2-fluoropiridina (4,24 g, 43,70 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (6,21 g, 43,70 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 5:1) para proporcionar 2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (relación de 1:3 de *cis* a *trans*).

ácido 2-*trans*-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxílico

[00415] A una solución de 2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,86 g, 4,05 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (10 mL) se le agregó LiOH.H₂O (510 mg, 12,16 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó hasta TA y agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 10 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH = 1-2 mediante adición de HCl 2N a 0 °C y se extrajo con DCM:MeOH (6 × 10 mL, v:v = 10:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido *trans*-2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxílico (relación de 1:5 de *cis* a *trans*). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,99 (dd, $J = 10,80, 6,17$ Hz, 1 H),

3,81 (dd, $J = 10,80, 7,28$ Hz, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 1,68 (dt, $J = 8,54, 4,44$ Hz, 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 0,98 - 1,08 (m, 1 H).

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-(3-(2-(2-*trans*-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00416] A una solución de ácido 2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxílico (0,2 g, 1,09 mmol), 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil] acetamida (324 mg, 0,99 mmol) y TEA (400 mg, 3,95 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó T3P (2,51 g, 3,95 mmol, 50 % en EtOAc) en un tubo cerrado. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h y la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (5 mL) a 0 °C, H₂O adicional (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado. LC-MS m/z : = 494,2 [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00417] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[[[2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (300 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le agregó POCl₃ (466 mg, 3,04 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) a 0 °C y se ajustó hasta pH = 8-9 mediante adición de NaHCO₃ sat. (10 mL). Se agregó EtOAc (10 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄

anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Nano-micro Kromasil C18 100 mm x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: MeCN, gradiente: B% en A: 45%-65% durante 10 minutos) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (racémico) (80). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (t, $J = 8,72$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 10,98, 2,82$ Hz, 1 H), 6,83 (ddd, $J = 8,91, 2,82, 1,19$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14 (dd, $J = 10,92, 6,53$ Hz, 1 H), 4,00 (dd, $J = 10,92, 7,53$ Hz, 1 H), 2,57 (s, 6 H), 2,24 - 2,32 (m, 1 H), 1,92 (dq, $J = 13,46, 6,68$ Hz, 1 H), 1,42 (dt, $J = 8,94, 5,25$ Hz, 1 H), 1,28 (dt, $J = 8,91, 5,71$ Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00418] El producto se separó mediante SFC quiral (Chiralcel OD-H 250 mm x 30 mm, 5 μ m, 40 °C; fase móvil: A: CO₂, B: 0.1 % NH₄OH en EtOH, gradiente: B% en A: 30 %-30 %, Flujo: 65 g/min, Presión 100 bar) para proporcionar:

[00419] Enantiómero 1 (pico 1 en SFC) como el isómero de elución en primer lugar (81). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 8,91 (s, 1 H), 7,38 (t, $J = 8,72$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 10,92, 2,76$ Hz, 1 H), 6,83 (ddd, $J = 8,91, 2,82, 1,19$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14 (dd, $J = 10,92, 6,53$ Hz, 1 H), 4,00 (dd, $J = 10,92, 7,53$ Hz, 1 H), 2,57 (s, 6 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 1,92 (dq, $J = 13,19, 6,69$ Hz, 1 H), 1,42 (dt, $J = 8,91, 5,27$ Hz, 1 H), 1,28 (dt, $J = 8,94, 5,69$ Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: ee=100 %.

[00420] Enantiómero 2 (pico 2 en SFC) como el isómero de elución en segundo lugar (82). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (t, $J = 8,72$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 10,92, 2,89$ Hz, 1 H), 6,83 (ddd, $J = 8,97, 2,82, 1,25$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14 (dd, $J = 10,92, 6,53$ Hz, 1 H), 4,00 (dd, $J = 10,92, 7,53$ Hz, 1 H), 2,57 (s, 6 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 1,42 (dt, $J = 8,91, 5,27$ Hz, 1 H), 1,28 (dt, $J = 8,94, 5,69$ Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: ee=100 %.

EJEMPLO 83

2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]acetato de *terc*-butilo

[00421] A una mezcla de 6,6-difluorobiciclo[3,1,0]hexan-3-ol (100 mg, 0,745 mmol), 2-bromoacetato de *terc*-butilo (218,14 mg, 1,12 mmol), sulfato ácido:tetrabutilamonio (12 mg, 0,037 mmol) en tolueno (2 mL) y H₂O (0,1 mL) se le agregó por goteo una solución de NaOH (447 mg, 11,18 mmol) en H₂O (0,5 mL) a 0 °C y luego se agitó la mezcla a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar 2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]acetato de *terc*-butilo.

ácido 2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]acético

[00422] A una mezcla de 2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]acetato de *terc*-butilo (80 mg, 0,322 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (0,2 mL) a 0 °C y luego se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]acético.

2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00423] A una mezcla de ácido 2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]acético (49,56 mg, 0,257 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó HATU (98 mg, 0,257 mmol), tras 20 min se agregaron a la mezcla DIEA (103 mg, 0,795 mmol) y sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-

(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (70 mg, 0,214 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (neutra) para proporcionar 2-[(6,6-difluoro-3-biciclo[3,1,0]hexanil)oxi]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. LC-MS *m/z*: = 464,4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (br s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,70 (quin, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 4,23 (quin, *J* = 6,90 Hz, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 3,85 (d, *J* = 4,02 Hz, 2 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 2,61 (d, *J* = 2,51 Hz, 6 H), 2,26 - 2,47 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 1,85 (br dd, *J* = 14,12, 5,84 Hz, 1 H).

EJEMPLOS 84 y 85

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*trans*-(difluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*cis*-(difluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de etilo

[00424] A una solución de 2-formilciclopropanocarboxilato de etilo (2,0 g, 14,1 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó una solución de BAST (5,29 g, 23,92 mmol) en DCM (4 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (30 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se

filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de etilo (*cis:trans* = 1:2.).

Ácido 2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico

[00425] A una solución de 2-(difluorometil)ciclopropanocarboxilato de etilo (1,8 g, 10,97 mmol) en THF (20 mL) y H₂O (20 mL) se le agregó LiOH.H₂O (1,38 g, 32,90 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 10 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH = 1-2 mediante adición de HCl 2 N a 0 °C y se extrajo con DCM:MeOH (7 × 10 mL, v:v = 10:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (bruto, *cis:trans* = 1:2).

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(2-(2-(difluorometil)ciclopropanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00426] A una solución de ácido 2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (399 mg, 2,93 mmol) y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (800 mg, 2,44 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó T3P (6,21 g, 9,76 mmol, 50 % en EtOAc) y TEA (988 mg, 9,76 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (20 mL) a 0 °C, H₂O adicional (20 mL) y EtOAc (20 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 0:1) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-

[[[2-(difluorometil)ciclopropanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (*cis:trans* = 1:2.). LC-MS *m/z*: = 446,0 [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*trans*-(difluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*cis*-(difluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00427] A una solución de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[[[2-(difluorometil)ciclopropanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (300 mg, 0,67 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TEA (136 mg, 1,35 mmol), seguido por TsCl (128 mg, 0,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h, se diluyó con NaHCO₃ sat. (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado (*cis:trans* = 1:2 en NMR), que se separó mediante SFC (fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₄OH en MeOH) para proporcionar

[00428] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[*trans*-2-(difluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida, como el isómero de elución en primer lugar. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (t, *J* = 8,82 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 11,03, 2,87 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, *J* = 8,99, 2,81, 1,21 Hz, 1 H), 5,71 - 6,05 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,57 (s, 6 H), 2,49 (dt, *J* = 8,71, 5,35 Hz, 1 H), 2,01 - 2,17 (m, 1 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 428,1 [M+H]⁺.

[00429] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[*cis*-2-(difluorometil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida, como el isómero de elución en segundo lugar. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,39 (t, *J* = 8,71 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 10,91, 2,76

Hz, 1 H), 6,83 (ddd, $J = 8,93, 2,87, 1,21$ Hz, 1 H), 5,52 - 5,87 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,58 (s, 6 H), 2,49 - 2,56 (m, 1 H), 1,95 - 2,09 (m, 1 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 428,1 $[M+H]^+$

EJEMPLOS 86 y 87

2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

3-(hidrometil)ciclobutanocarboxilato de metilo

[00430] Se agitó una mezcla de 3-(hidroximetil)ciclobutanocarbonitrilo (1,0 g, 9,00 mmol), HCl concentrado (12 M, 6 mL) y MeOH (6 mL) a 85 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 7 mediante adición de NaHCO₃ sat. y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de metilo.

3-((trifluorometoxi)metil)ciclobutanocarboxilato de metilo

[00431] A una mezcla de AgOTf (4,28 g, 16,65 mmol), 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano;ditetrafluoroborato (2,95 g, 8,32 mmol) y KF (1,29 g, 22,20 mmol) en EtOAc (20 mL) se le agregó 3-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de metilo (0,8 g, 5,55 mmol), 2-fluoropiridina (1,62 g, 16,65 mmol) y TMSF₃ (2,37 g, 16,65 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 10:1) para proporcionar 3-(trifluorometoximetil) ciclobutanocarboxilato de metilo.

ácido 3-((trifluorometoxi) metil) ciclobutanocarboxílico

[00432] A una mezcla de 3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarboxilato de *cis*-metilo (330 mg, 1,56 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (5 mL) se le agregó LiOH.H₂O (195,79 mg, 4,67 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Al residuo se le agregó H₂O (60 mL) y luego se extrajo con MTBE (3 x 20 mL). Las capas acuosas se ajustaron hasta pH = 1 con HCl (2M), luego se extrajeron con DCM:MeOH (3 x 20 mL, v:v = 10:1), se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarboxílico.

2-(4-clorofenoxi)-N-(3-(hidrazinacarbonil) biciclo [1.1.1] pentan-1-il) acetamida

[00433] A una mezcla de 3-[[2-(4-clorofenoxi)acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,23 mmol) en EtOH (30 mL) se le agregó hidrato de hidrazina (1,65 g, 32,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo [1.1.1] pentanil] acetamida. LC-MS m/z: = 310,1, 312,1 [M+H]⁺.

2-(4-clorofenoxi)-N-(3-(2-(3-((trifluorometoxi) metil) ciclobutanocarbonil) hidrazinacar bonil) biciclo [1.1.1] pentan-1-il) acetamida

[00434] Se agitó una mezcla de 2-(4-clorofenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (200 mg, 0,645 mmol), ácido 3-(trifluorometoximetil) ciclobutanocarboxílico (128 mg, 0,645 mmol), T3P (1,64 g, 2,58 mmol, 50 % en EtOAc)

y TEA (261,35 mg, 2,58 mmol) en EtOAc (3 mL) a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (30 mL) a 0°C y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 0:1) para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-[[[3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. LC/MS *m/z* = 490,1, 492,0 [M+H]⁺.

2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoximetil) ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00435] Se agitó una mezcla de 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[1-[[[3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (0,2 g, 0,408 mmol) y POCl₃ (313,00 mg, 2,04 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄CO₃ sat. (10 mL) y EtOAc (10 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: MTBE = 1:0 a 0:1) seguido por SFC para proporcionar:

[00436] 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,64

(quin, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,64 (s, 6H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H). LC-MS m/z : = 472,3 $[M+H]^+$.

[00437] 2-(4-clorofenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 - 7,27 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,71 (dt, $J = 1,1, 6,5, 9,3$ Hz, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,66 - 2,63 (m, 6H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H). LC-MS m/z : = 472,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 88

***N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de [3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]metilo
(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanol**

[00438] A una solución de LiAlH_4 (96 mg, 2,52 mmol) en THF (5 mL) se le agregó 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (0,5 g, 2,52 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con NH_4Cl sat. (5 mL) y se agitó durante 30 min. Se agregó EtOAc y se separaron las capas. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (3 $\times$ 5 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar (*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanol.

4-nitrofenil ((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metil) carbonato

[00439] A una mezcla de (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanol (300 mg, 1,76 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (462 mg, 2,29 mmol) y DMAP (2,15 mg, 0,02 mmol) a 20 °C. Tras 30 min, se agregó DIPEA (0,31 mL, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó

mediante agua (10 mL) y se agitó durante 30 min, tras lo cual se extrajo con DCM (3×10 mL), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante prep-TLC (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar 4-nitrofenil ((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metil) carbonato.

***N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-**

biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de [3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]metilo

[00440] A una solución de 3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (60 mg, 0,21 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) en DCM (3 mL) se le agregó 4-nitrofenil ((*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)metil) carbonato (70 mg, 0,21 mmol), Et_3N (58 μL , 0,41 mmol) y DMAP (0,25 mg, 0,002 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3×5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (neutra) para proporcionar [3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]metil *N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,01 (br s, 1H), 4,70 (quin, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (tt, $J = 7,7, 10,2$ Hz, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,62 (s, 6H). LC-MS m/z : = 486,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 89

***N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-**

biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutoxi]acetamida

3-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)ciclobutanocarboxilato de *cis*-metilo

[00441] A una mezcla de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de *cis*-metilo (10,0 g, 76,84 mmol) en THF (120 mL) se le agregó NaH (3,07 g, 76,84 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Tras 30 min, se agregó solución de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (14,99 g, 76,84 mmol) en THF (50 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó a 25 °C durante 1,5 h, tras lo cual se agregó NH₄Cl sat. (150 mL). Se agregó EtOAc (50 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 0:1) para proporcionar 3-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)ciclobutanocarboxilato de *cis*-metilo.

2-(*cis*-3-(hidroximetil)ciclobutoxi)acetato de *tert* -butilo

[00442] A una solución de 3-(2-*tert*-butoxi-2-oxo-etoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (2,0 g, 8,19 mmol) en THF (50 mL) se le agregó hidruro tri-*tert*-butoxialumínico de litio (1 M, 20,5 mL) a TA y la mezcla se calentó hasta 84 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl sat. (40 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 0:1) para proporcionar 2-(*cis*-3-(hidroximetil)ciclobutoxi)acetato de *tert*-butilo.

2-(*cis*-3-((trifluorometoxi)metil)ciclobutoxi)acetato de *tert* -butilo

[00443] Se suspendió una mezcla de AgOTf (2,99 g, 11,65 mmol), 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano;ditetrafluoroborato (2,06 g, 5,83 mmol), KF (903 mg, 15,54 mmol) y 2-[3-(hidroximetil)ciclobutoxi]acetato de *tert*-butilo (0,84 g, 3,88

mmol) en EtOAc (40 mL) en la oscuridad y se le agregaron 2-fluoropiridina (1,13 g, 11,65 mmol) y TMSCF₃ (1,66 g, 11,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h utilizando un baño de agua para mantener la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida a 20 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 0:1) para proporcionar 2-(*cis*-3-((trifluorometoxi)metil)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo.

ácido 2-(*cis*-3-((trifluorometoxi)metil)ciclobutoxi)acético

[00444] A una solución de 2-[3-(trifluorometoximetil)ciclobutoxi]acetato de *terc*-butilo (210 mg, 0,74 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (640 mg, 5,61 mmol) a 25 °C y luego se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-(*cis*-3-((trifluorometoxi)metil)ciclobutoxi)acético.

***N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-**

biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutoxi]acetamida

[00445] A una solución de ácido 2-(*cis*-3-((trifluorometoxi)metil)ciclobutoxi)acético (90 mg, 0,39 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (150 mg, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y se le agregaron sal de HCl de 3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (107 mg, 0,33 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y DIEA (157 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 6 h, tras lo cual se agregó H₂O (10 mL), seguido por EtOAc (5 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 3 mL) y salmuera (3 x 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión

reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (TFA) para proporcionar *N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1] pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutoxi]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1 H), 4,71 (quin, *J* = 7,61 Hz, 1 H), 4,13 (t, *J* = 6,50 Hz, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,32 (tt, *J* = 10,14, 7,72 Hz, 1 H), 2,80 - 2,92 (m, 2 H), 2,64 - 2,74 (m, 2 H), 2,63 (s, 6 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 500,4 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 90 y 91

2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[*cis*-2-(trifluorometoximetil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamido y 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[2-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

3-(2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo:

[00446] Se agitó una mezcla de 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acético (1,59 g, 7,43 mmol) y HATU (2,83 g, 7,43 mmol) en DMF (10 mL) durante 30 min a 0 °C, tras lo cual se agregaron sal de HCl de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (1,1 g, 6,19 mmol) y DIPEA (2,96 g, 22,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se diluyó con H₂O (50 mL) y EtOAc (20 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 5 mL), salmuera (3 x 5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtAc = 100:1 a 0:1) para proporcionar 3-(2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo [1.1.1]pentano-1-carboxilato.

***N*-(3-(hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00447] A una solución de 3-(2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (500 mg, 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó hidrato de hidrazina (742,10 mg, 14,82 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-(3-(hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida.

2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)-*N*-(3-(2-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida

[00448] A una solución de *N*-(3-(hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (100 mg, 0,30 mmol, relación de 1:5 de *cis* a *trans*) y ácido *trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,30 mmol) en EtOAc (3 mL) se le agregó T3P (755 mg, 1,19 mmol, 50 % en EtOAc) y TEA (120 mg, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (10 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)-*N*-(3-(2-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida como una mezcla de diastereómeros. La mezcla de reacción bruta se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: = 504,2 [M+H]⁺.

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[2-*trans*-(trifluorometoximetil) ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00449] A una solución de 2-(*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)-*N*-(3-(2-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarbonil)hidrazinacarbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (0,14 g, 0,28 mmol) y DIPEA (180 mg, 1,39 mmol) en CH₃CN (5 mL) se le agregó TsCl (106 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (10 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Nano-micro Kromasil C18 100 mm x 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: 0,1 % TFA en agua, B: MeCN, gradiente: B% en A: 45%-65% durante 10 minutos y se separó SFC adicionalmente mediante (Chiralpak IC 250 mm x 30 mm, 5 µm, 40 °C; fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₄OH en *i*-PrOH, gradiente: B% en A: 20%-20% durante 5 minutos, Flujo: 65 g/min, Presión 100 bar:) :

[00450] 2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[*cis*-2-(trifluorometoximetil) ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida como el isómero de elución en primer lugar de la SFC. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4,34 - 4,45 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 2,81 (dtd, *J* = 9,62, 6,49, 6,49, 3,20 Hz, 2 H), 2,55 (s, 6 H), 2,49 (td, *J* = 8,32, 6,06 Hz, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 1,49 (td, *J* = 8,49, 5,51 Hz, 1 H), 1,27 - 1,35 (m, 2 H). LC-MS *m/z*: = 486,2 [M+H]⁺.

[00451] 2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[*trans*-2-(trifluorometoximetil) ciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida como el pico de elución en segundo lugar de la SFC. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4,42 (quin, *J* = 7,17 Hz, 1 H), 4,14 (dd, *J* = 10,91, 6,50 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J* = 11,03, 7,50 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,76 (quin, *J* = 6,89 Hz, 1 H), 2,80 (dtd, *J* = 9,73, 6,55, 6,55, 3,20 Hz, 2 H), 2,55 (s, 6

H), 2,19 – 2,34 (m, 3 H), 1,92 (dq, $J = 13,37, 6,64$ Hz, 1 H), 1,42 (dt, $J = 8,88, 5,26$ Hz, 1 H), 1,24 – 1,33 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 486,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 92

2-(3-clorofenoxi)-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00452] A una solución de ácido 2-(3-clorofenoxi)acético (69 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se agregaron a la solución de sal de HCl de *cis*-1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (100 mg, 0,31 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y DIEA (147 mg, 1,14 mmol) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 16 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante H₂O (8 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 3 mL) y salmuera (3 x 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 458,3 $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (s, 1H), 7,05 (dt, $J = 7,99, 0,96$ Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 8,27, 2,54$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 7,61$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,33 (tt, $J = 10,17, 7,80$ Hz, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).

EJEMPLO 93

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

3-(2-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi) acetamido) biciclo [1.1.1] pentano-1-carbonil) hidrazinacarbonil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[00453] Se suspendieron 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo [1.1.1] pentanil]acetamida (300 mg, 0,92 mmol), ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-3-fluoroazetidina-3-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) y NEt₃ (370 mg, 3,66 mmol) en EtOAc (10 mL) y se agregó T3P (2,33 g, 3,66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 16 °C durante 24 h y se inactivó mediante NaHCO₃ sat. (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LC-MS: $m/z = 529,1$ [M+H]⁺.

3-(5-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi) acetamido) biciclo [1.1.1] pentan-1-il)-1, 3, 4-oxadiazol-2-il)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[00454] A una solución de 3-(2-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi) acetamido) biciclo [1.1.1] pentano-1-carbonil) hidrazinacarbonil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) en MeCN (6 mL) se le agregó DIEA (122 mg, 0,95 mmol) y cloruro de tosilo (90 mg, 0,472 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 15 h, se inactivó mediante adición de NaHCO₃ sat. (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LC-MS: $m/z = 511,2$ [M+H]⁺.

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-(3-fluoroazetidin-3-il)-1, 3, 4-oxadiazol-2-il) biciclo [1.1.1] pentan-1-il) acetamida

[00455] A una solución de 3-(5-(3-(2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamido)biciclo [1.1.1]pentan-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (616 mg, 5,40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. LC-MS: $m/z = 411,1$ $[M+H]^+$.

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00456] A una mezcla de 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(3-(5-(3-fluoroazetidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida, sal de TFA (140 mg, 0,27 mmol) en THF (6 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (92 mg, 0,40 mmol) y DIEA (137 mg, 1,07 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H₂O (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, $m/z = 493,3$ $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,8, 10,2$ Hz, 1H), 6,69 (td, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (dd, $J = 10,1, 15,6$ Hz, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,17 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,76-2,64 (m, 6H).

EJEMPLO 94

N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]acetamida

2-(2-benciloxietoxi)acetato de *terc*-butilo

[00457] Una mezcla de 2-benciloxietanol (10,0 g, 65,7 mmol), 2-bromoacetato de *terc*-butilo (19,2 g, 98,6 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (1,1 g, 3,3 mmol) y agua (5 mL) en tolueno (200 mL) se le agregó NaOH (39,4 g, 985,6 mmol) en agua (60 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó mediante agua helada (90 mL) y luego se extrajo con MTBE (3 x 90 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida.

2-(2-hidroxietoxi)acetato de *terc*-butilo

[00458] A una solución de 2-(2-cis-(benciloxietoxi)acetato de *terc*-butilo (16,3 g, 61,2 mmol) en MeOH (320 mL) se le agregó Pd/C (2 g, 10 % en carbono) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con H₂. La mezcla se agitó en H₂ (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida.

2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo

[00459] A un matraz de reacción equipado con una barra de agitación y cubierto con papel de aluminio en un baño de agua se le agregaron AgOTf (21,9 g, 85,1 mmol), Selectfluor (15,1 g, 42,6 mmol), KF (6,6 g, 113,5 mmol), 2-(2-hidroxietoxi)acetato de *terc*-butilo (5,0 g, 28,4 mmol) y EtOAc (150 mL) a 25 °C en N₂. Luego se agregaron 2-fluoropiridina (8,3 g, 85,1 mmol) y TMSCF₃ (12,1 g, 85,1 mmol) por goteo de forma sucesiva, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se lavó con MTBE (100 mL), se filtró y el filtrado se lavó con CuSO₄ 1 N (3 x 30 mL), salmuera (20 mL) y luego se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Ácido 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]acético

[00460] A una solución de 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]acetato de *terc*-butilo (4,4 g, 17,9 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (10,1 mL, 136,0 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida.

***N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]acetamida**

[00461] A una solución de ácido 2-[2-(trifluorometoxi)etoxi]acético (69,3 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se agregaron a la solución DIEA (147 mg, 1,14 mmol) y clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (100 mg, 0,31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 14 h y luego se inactivó mediante H₂O (10 mL), tras lo cual se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 3 mL) y salmuera (3 × 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 460,4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (br s, 1H), 4,70 (quin, *J* = 7,56 Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,32 (tt, *J* = 10,15, 7,80 Hz, 1H), 2,86 (dtd, *J* = 9,76, 7,29, 7,29, 2,89 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,61 (s, 6H).

EJEMPLO 95

2-[3--*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

***trans*-[3-(2-*terc*-butoxi-2-oxo-etoxi)ciclobutil] 4-nitrobenzoato**

[00462] A una mezcla de 2-(3-hidroxiciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (2,0 g, 9,9 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (1,8 g, 10,9 mmol) en THF (40 mL) se le agregó PPh₃ (3,9 g, 14,8 mmol) a 15 °C en N₂. Luego se agregó DIAD (10,0 g, 49,4 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 15 h, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 ×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(3-hidroxiciclobutoxi)acetato de *trans-terc*-butil:

[00463] A una solución de *trans*-[3-(2-*terc*-butoxi-2-oxo-etoxi)ciclobutil] 4-nitrobenzoato (1,4 g, 4,0 mmol) en THF (10 mL), H₂O (2 mL) y MeOH (20 mL) se le agregó K₂CO₃ (559 mg, 4,0 mmol) a 15 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 3 h, se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 ×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetato de *trans-terc*-butilo:

[00464] A una mezcla de AgOTf (1,6 g, 6,2 mmol), Selectfluor (1,1 g, 3,1 mmol) y KF (483 mg, 8,3 mmol) en EtOAc (30 mL) se le agregó 2-(3-hidroxiciclobutoxi)acetato de *trans-terc*-butilo (420 mg, 2,1 mmol) a 15 °C en N₂ cubierto con papel de aluminio. Luego se agregó a la mezcla 2-fluoropiridina (605 mg, 6,2 mmol), seguido por TMSCF₃ (886 mg, 6,2 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 15 h, se filtró con gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

ácido *trans*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético:

[00465] A una solución de 2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetato de *trans-terc*-butilo (90 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1,5 g, 13,5 mmol) a 15 °C. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 1 h, tras lo cual se concentró a presión reducida.

2-[3--*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00466] A una mezcla de ácido *trans*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (72 mg, 0,34 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó HATU (128 mg, 0,338 mmol) a 15 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se agregaron clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (100 mg, 0,31 mmol) y DIEA (159 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 486,4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,00-6,82 (m, 1H), 4,96-4,84 (m, 1H), 4,71 (quin, *J* = 7,55 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,32 (tt, *J* = 10,14, 7,72 Hz, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,57-2,45 (m, 4H).

EJEMPLO 96

***N*-[3-[2-metil-4-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

(3-(2-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *cis-terc*-butilo

[00467] A una solución de ácido *cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (1,0 g, 4,7 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)carbamato de *terc*-butilo (926 mg, 4,7 mmol), HATU (2,0 g, 5,1 mmol) y DIEA (2,4 mL, 14,0 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h, se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

***cis*-*N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00468] A una solución de *N*-[1-[[2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetil]amino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *cis-terc*-butilo (500 mg, 1,3 mmol) en EtOAc (10 mL) se le agregó EtOAc/HCl (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. LC-MS: $m/z = 295,1$ [M+H]⁺.

***cis*-*N*-(3-((2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00469] A una mezcla de 2-bromo-1-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etanona (1,0 g, 4,0 mmol), clorhidrato de *cis*-*N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (1,2 g, 3,6 mmol) en CH₃CN (10 mL) se le agregó Na₂CO₃ (1,5 g, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 h, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LC-MS: $m/z = 475,2$ [M+H]⁺.

***cis-N*-(2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)-*N*-(3-(2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida**

[00470] Se agregó cloruro de acetilo (66 mg, 0,83 mmol) por goteo a *cis-N*-(3-((2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (360 mg, 0,76 mmol) y TEA (0,64 mL, 1,9 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de NaHCO₃ (5 mL) a 0 °C, ajustó hasta pH = 8-9 y extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. LC-MS: m/z = 517,2 [M+H]⁺.

***N*-[3-[2-metil-4-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00471] A una solución de *cis-N*-(2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)etil)-*N*-(3-(2-(3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acetamida (390 mg, 0,76 mmol) en DMF (0,5 mL) y CH₃COOH (4 mL) se le agregó CH₃COONH₄ (233 mg, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de NaHCO₃ a 0 °C hasta pH 8-9 y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 498,4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,91 (s, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 4,60 (quin, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (quin, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 6H), 2,45-2,39 (m, 3H), 2,38-2,19 (m, 4H).

EJEMPLO 97

2-[(5-cloro-3-piridil)metoxi]-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00472] A una mezcla de (5-cloro-3-piridil)metanol (35 mg, 0,24 mmol) en THF (5,0 mL) se le agregó NaH (13,0 mg, 0,33 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregó 2-bromo-N-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (90 mg, 0,22 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 14,5 h y se inactivó mediante NH₄Cl sat. (10 mL) y extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 473,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 1,38 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,31 (tt, *J* = 10,12, 7,83 Hz, 1H), 2,86 (dtd, *J* = 9,79, 7,31, 7,31, 2,95 Hz, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,61 (s, 6H).

EJEMPLO 98

5-ciclopropil-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]isoxazol-3-carboxamida

[00473] A una mezcla de ácido 5-ciclopropilisoxazol-3-carboxílico (50 mg, 0,32 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó HATU (120 mg, 0,32 mmol) en N₂, se agitó la mezcla durante 30 min, luego se agregaron a la solución clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (89 mg, 0,27 mmol) y DIEA (140 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se inactivó mediante

adición de H₂O (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 425,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,71 (quin, *J* = 7,56 Hz, 1H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,19-1,08 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 2H).

EJEMPLOS 99 y 100

(5*S*)-5-fenil-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida y (5*R*)-5-fenil-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida

[00474] A una mezcla de ácido 5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico (71 mg, 0,37 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó HATU (141 mg, 0,37 mmol) a 15 °C en N₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 min y luego se agregaron clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (110 mg, 0,34 mmol) y DIEA (87 mg, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 5 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se separó adicionalmente mediante SFC para proporcionar:

[00475] *cis*-(*R*)-5-fenil-*N*-(3-(5-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida (99) (pico 1 en SFC). LC-MS: m/z = 463,2 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,29 (m, 5H), 7,18 (br s,

1H), 5,77 (br t, $J = 9,98$ Hz, 1H), 4,81-4,63 (m, 1H), 3,79-3,53 (m, 1H), 3,42-3,19 (m, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,65 (br s, 6H).

[00476] *cis*-(*S*)-5-fenil-*N*-(3-(5-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida (100) (pico 2 en SFC). LC-MS: $m/z = 463,2$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,29 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,77 (dd, $J = 11,29, 8,91$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 7,50$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 18,01, 11,48$ Hz, 1H), 3,42-3,18 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).

EJEMPLO 101

N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirrolo[1,2-*c*]pirimidina-3-carboxamida

[00477] A una mezcla de ácido pirrolo[1,2-*c*]pirimidina-3-carboxílico (50 mg, 0,31 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (120 mg, 0,31 mmol) en N_2 , se agitó la mezcla durante 30 min, luego se agregaron a la solución clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (170 mg, 0,59 mmol) y DIEA (130 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se inactivó mediante adición de H_2O (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS: $m/z = 434,3$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 3,89$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 7,40$ Hz, 1H), 3,42-3,29 (m, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,70-2,64 (m, 1H).

EJEMPLO 102

(2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-2-carboxamida

2-((3-(5-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoil)tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*c*]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *cis*-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-*terc*-butilo

[00478] A una solución de ácido (2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-*terc*-butoxicarbonil-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-2-carboxílico (50 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (74 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregaron clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (63 mg, 0,19 mmol) y DIEA (93 mg, 0,72 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 12 h y la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H₂O (10 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 × 5 mL) y salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. LC-MS: *m/z* = 473,2 [M+H-56]⁺.

sal de TFA de (2*R*,3*aR*,6*aR*)-*N*-(3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)hexahidro-2*H*-furo[2,3-*c*]pirrol-2-carboxamida

[00479] A una solución de 2-((3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoil)tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*c*]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de (2*R*,3*aR*,6*aR*)-*terc*-butilo (140 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (616 mg,

5,4 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. LC-MS: $m/z = 429,2$ $[M+H]^+$.

(2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrofuro[2,3-*c*]pirrol-2-carboxamida

[00480] A una solución de sal de TFA de (2*R*,3*aR*,6*aR*)-*N*-(3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)hexahidro-2*H*-furo[2,3-*c*]pirrol-2-carboxamida (150 mg, 0,28 mmol) en THF (3 mL) se le agregó DIEA (179 mg, 1,4 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (96 mg, 0,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h, se inactivó mediante la adición de H₂O (10 mL) a 0 °C y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS: $m/z = 511,4$ $[M + H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,55 (dd, $J = 8,82, 6,62$ Hz, 1H), 3,32 (tt, $J = 10,17, 7,80$ Hz, 1H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 8H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H).

EJEMPLO 103

6-cloro-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

[00481] A una solución de ácido 6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (193 mg, 0,51 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se agregaron a la solución clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1

a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (138 mg, 0,42 mmol) y DIEA (203 mg, 1,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 14 h, luego se inactivó mediante adición de H₂O (8 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 × 3 mL) y salmuera (3 x 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS: $m/z = 468,3$ [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (dd, $J = 1,87, 0,77$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,70$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,48, 1,98$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 7,55$ Hz, 1H), 3,33 (tt, $J = 10,14, 7,72$ Hz, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 8H).

EJEMPLO 104

7-cloro-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-

biciclo[1.1.1]pentanil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

[00482] A una solución de ácido 7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico (50 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (97 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C en N₂, luego se agregaron a la solución clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (69 mg, 0,21 mmol) y DIEA (101 mg, 0,78 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 14 h, luego se inactivó mediante H₂O (8 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3 × 3 mL) y salmuera (3 x 3 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS: $m/z = 468,3$ [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (br s, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 8,24-8,11 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,03 (br d, $J = 6,65$ Hz, 1H), 4,72 (br t, $J = 7,47$ Hz, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 2,88 (br d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 8H).

EJEMPLO 105

2-(3-fluorofenoxi)-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00483] A una mezcla de ácido 2-(3-fluorofenoxi)acético (100 mg, 0,59 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó HATU (270 mg, 0,71 mmol) en N₂. Tras 20 min, se agregaron a la solución clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (170 g, 0,59 mmol) y DIEA (300 mg, 2,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se inactivó mediante adición de H₂O (10 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z* = 442,3 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,28 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81-6,65 (m, 3H), 4,71 (quin, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,39-3,26 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).

EJEMPLOS 106 y 107

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida y 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

clorhidrato de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo

[00484] A una mezcla de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (500 mg, 2,1 mmol) en EtOAc (15 mL) se le agregó HCl/EtOAc (15 mL, 4 M en

EtOAc). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida.

3-[[2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *cis*-metilo

[00485] A una mezcla de ácido *cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (530 mg, 2,5 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó HATU (1,1 g, 3,0 mmol) en N₂. Tras 30 min, se agregaron a la solución clorhidrato de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (440 mg, 2,5 mmol) y DIEA (1,3 g, 9,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se inactivó mediante adición de H₂O (15 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

***cis*-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00486] A una mezcla de 3-[[2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetil]amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de *cis*-metilo (450 mg, 1,3 mmol) en EtOH (10 mL) se le agregó hidrato de hidrazina (680 mg, 13,3 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida.

***cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[1-[[3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida**

[00487] A una mezcla de *cis*-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida (200 mg, 0,59 mmol) en EtOAc (2 mL) se le

agregó ácido 3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarboxílico (140 mg, 0,71 mmol), T3P (1,5 g, 2,4 mmol, 50 % en EtOAc) y Et₃N (0,24 g, 2,36 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h y se inactivó mediante adición de NaHCO₃ sat. (5 mL) a 0 °C y extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (106) y 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoximetil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (mezcla 5:1 de diastereómeros *trans*:*cis*, 107)

[00488] A una mezcla de *cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[1-[[[3-(trifluorometoximetil)ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (20 mg, 0,39 mmol) en CH₃CN (2 mL) se le agregó *p*-TsCl (180 mg, 0,97 mmol) y DIEA (25 mg, 0,19 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h y se inactivó mediante adición de NaHCO₃ sat. (7 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 7 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (7 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. Se aisló el diastereómero principal. LC-MS: *m/z* = 500,4 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (s, 1H), 4,34 (quin, *J* = 7,15 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 6,15 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,73 (quin, *J* = 6,90 Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,83 (dtd, *J* = 9,94, 6,67, 6,67, 3,20 Hz, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 6H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 4H).

EJEMPLOS 108 y 109

1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirazol-3-carboxamida y 2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirazol-3-carboxamida

1-(3-oxociclobutil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

[00489] A una solución de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (940 mg, 6,7 mmol) en DMF (50 mL) se le agregaron Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,71 mmol) y 3-bromociclobutanona (1,0 g, 6,7 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h, se inactivó mediante H₂O (90 mL) y extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Mezcla de regioisómeros. LC-MS: *m/z* = 209,1 [M+H]⁺.

1-(3-hidroxiciclobutil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

[00490] A una mezcla de 1-(3-oxociclobutil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (770 mg, 3,7 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó NaBH₄ (139 mg, 3,7 mmol) a -30 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 0,5 h y se inactivó la mezcla mediante adición de NH₄Cl sat. (30 mL) a 0 °C durante 30 min, se concentró a presión reducida para retirar MeOH y luego se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. Mezcla de regioisómeros. LC-MS: *m/z* = 211,1 [M+H]⁺.

1-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

[00491] A una mezcla de AgOTf (2,4 g, 9,4 mmol), Selectfluor (1,7 g, 4,7 mmol) y KF (729 mg, 12,6 mmol) en EtOAc (20 mL) se le agregó 1-(3-hidroxiciclobutil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (660 mg, 3,1 mmol), seguido por 2-fluoropiridina (914 mg, 9,4 mmol) y TMSCF₃ (1,34 g, 9,42 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Mezcla de regioisómeros. LC-MS: $m/z = 279,1$ [M+H]⁺.

ácido 1-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico

[00492] A una solución de 1-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (460 mg, 1,7 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (5 mL) se le agregó LiOH•H₂O (208 mg, 5,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 6 h y luego 35 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (60 mL) y se extrajo con MTBE (3 x 20 mL). Luego se ajustó lo acuoso hasta pH = 1 y se extrajo con DCM:MeOH (3 x 20 mL, v:v = 10:1). Estos compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. Mezcla de regioisómeros. LC-MS: $m/z = 251,1$ [M+H]⁺.

1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirazol-3-carboxamida y 2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirazol-3-carboxamida

[00493] A una solución de ácido 1-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]pirazol-3-carboxílico (60 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó HATU (91 mg, 0,24 mmol), DIEA (84 mg, 0,65 mmol) y clorhidrato de *cis*-1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo [1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (71 mg,

0,22 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 15 h y se inactivó mediante H₂O (30 mL) y extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar:

[00494] 1-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirazol-3-carboxamida (pico 1 de HPLC, diastereómero principal del principal isómero constitucional) LC-MS: $m/z = 522,4$ [$M + H$]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,57 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 6H), 2,70 (s, 8H).

[00495] 2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-*N*-[3-[5-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]pirazol-3-carboxamida (pico 2 de HPLC, mezcla de diastereómeros del menor isómero constitucional) LC-MS: $m/z = 522,4$ [$M + H$]⁺.

EJEMPLOS 110 y 111

(4-clorofenil)metil-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato y (4-clorofenil)metil-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato
(4-nitrofenil) carbonato de (4-clorofenil)metilo

[00496] A una solución de (4-clorofenil)metanol (3,7 g, 25,6 mmol) en DCM (35 mL) se le agregó (4-nitrofenil) carbonocloridato (6,7 g, 33,2 mmol) y DMAP (31 mg, 0,26 mmol). Tras 30 min, se agregó DIEA (4,3 g, 33,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h, se inactivó mediante adición de H₂O (35 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM

(35 mL), seguido por EtOAc (3 × 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida.

(4-clorofenil)metil-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato y (4-clorofenil)metil-*N*-[3-[5-[3-*trans*-(trifluorometoxi) ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato

[00497] A una mezcla de (4-clorofenil)metil (4-nitrofenil) carbonato (213 mg, 0,69 mmol) en DCM (1 mL) se le agregó 1-[5-[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo [1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (100 mg, 0,35 mmol), Et₃N (0,10 mL, 0,69 mmol) y DMAP (4 mg, 0,003 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h, se inactivó mediante adición de H₂O (5 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa para proporcionar:

***cis*-(3-(5-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato**

[00498] LC-MS: $m/z = 458,3$ [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,32 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 5,33 (br s, 1H), 5,07 (br s, 2H), 4,70 (quin, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,68 (q, $J = 10,0$ Hz, 2H), 2,61-2,45 (m, 6H).

***trans*-(3-(5-(3-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de 4-clorobencilo**

[00499] LC-MS: $m/z = 458,1$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 5,22 (br s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,91 (quin, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 2,85-2,64 (m, 4H), 2,46 (br s, 6H).

EJEMPLOS 112 y 113

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-*trans*-metilciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00500] Se separó la mezcla racémica de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-(2-metilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida mediante SFC quiral para proporcionar:

[00501] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-[2-metilciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (pico 1 en SFC, enantiómero 1). LC-MS: $m/z = 392,3$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,9, 10,3$ Hz, 1H), 6,72-6,63 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,61 (s, 6H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,93 (ddd, $J = 4,8, 6,1, 8,5$ Hz, 1H).

[00502] 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-[2-metilciclopropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (pico 2 en SFC, enantiómero 2). LC-MS: $m/z = 392,3$ $[M + H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,8, 10,2$ Hz, 1H), 6,69 (ddd, $J = 1,3, 2,9, 8,9$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 1,82 (td, $J = 4,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,96-0,88 (m, 1H).

EJEMPLO 114

***N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclopentoxi]acetamida**

2-ciclopent-3-en-1-iloxiacetato de *terc*-butilo

[00503] A una mezcla de ciclopent-3-en-1-ol (3,0 g, 35,7 mmol), 2-bromoacetato de *terc*-butilo (10,4 g, 53,5 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (600 mg, 1,8 mmol) y H₂O (1,5 mL) en tolueno (60 mL) se le agregó NaOH (21,4 g, 535,0 mmol) en H₂O (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h y se inactivó mediante adición de agua (30 mL) a 0 °C y se extrajo con MTBE (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(3-hidroxiciclopentoxi)acetato de *terc*-butilo

[00504] A una solución de 2-ciclopent-3-en-1-iloxiacetato de *terc*-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (40 mL) se le agregó por goteo 9-BBN (0,5 M en THF, 12,1 mL) a 0 °C durante 50 min en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 4 h. Luego se agregó una suspensión de monohidrato de perborato sódico (1,5 g, 15,1 mmol) en agua (56 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h y luego se filtró y extrajo con EtOAc (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

***cis*-[3-(2-*tert*-butoxi-2-oxo-etoxi)ciclopentil] 4-nitrobenzoato**

[00505] A una mezcla de 2-[3-hidroxiciclopentoxi]acetato de *tert*-butilo (2,8 g, 13,0 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (2,4 g, 14,2 mmol) en THF (40 mL) se le agregó PPh₃ (5,1 g, 19,4 mmol) a 20 °C en N₂. Luego se agregó DIAD (13,1 g, 64,7 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h, se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-(3-hidroxiciclopentoxi)acetato de *cis-tert*-butilo

[00506] A una mezcla de *cis*-[3-(2-*tert*-butoxi-2-oxo-etoxi)ciclopentil] 4-nitrobenzoato (3,8 g, 10,4 mmol) en THF (15 mL), H₂O (3 mL) y MeOH (30 mL) se le agregó K₂CO₃ (1,4 g, 10,4 mmol) a 20 °C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

2-[3-(trifluorometoxi)ciclopentoxi]acetato de *cis-tert*-butilo

[00507] A una mezcla de AgOTf (2,1 g, 8,3 mmol) en EtOAc (20 mL) se le agregó Selectfluor (1,5 g, 4,2 mmol), KF (0,6 g, 11,1 mmol) y 2-(3-hidroxiciclopentoxi)acetato de *cis-tert*-butilo (0,6 g, 2,8 mmol) en N₂, seguido por 2-fluoropiridina (0,8 g, 8,3 mmol) y TMSCF₃ (1,2 g, 8,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice.

ácido *cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclopentoxi]acético

[00508] A una mezcla de 2-[3-(trifluorometoxi)ciclopentoxi]acetato de *cis-terc*-butilo (100 mg, 0,35 mmol) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (1,6 g, 14,1 mmol) en una parte en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida.

N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-*biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclopentoxi]acetamida**

[00509] A una mezcla de ácido *cis*-2-[3-(trifluorometoxi)ciclopentoxi]acético (60 mg, 0,26 mmol) en DMF (1 mL) se le agregó HATU (120 mg, 0,32 mmol) en N₂. La mezcla se agitó durante 20 min, luego se agregaron a la solución sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (86 mg, 0,26 mmol relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*) y DIEA (136 mg, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se inactivó mediante adición de H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z* = 500,4 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (br s, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,31 (tt, *J* = 10,12, 7,76 Hz, 1H), 2,86 (dtd, *J* = 9,76, 7,26, 7,26, 2,82 Hz, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,14-2,05 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H).

EJEMPLO 115

2-espiro[2,3]hexan-5-iloxi-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00510] Preparado utilizando el procedimiento general A y empleando sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (50 mg, 0,15 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*), ácido 2-espiro[2,3]hexan-5-iloxiacético (36 mg, 0,23 mmol), NEt₃ (0,07 mL, 0,49 mmol) y T3P (0,27 mL, 0,46 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,5 mL). La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, $m/z = 428,2$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,05 (s, 1H), 4,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,88 (dt, $J = 7,4, 2,5$ Hz, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,21 (td, $J = 7,5, 3,8$ Hz, 2H), 0,50-0,43 (m, 4H).

EJEMPLO 116

2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]oxi-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00511] Preparado utilizando el procedimiento general A y empleando sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (75 mg, 0,23 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*), ácido 2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]oxiacético (74 mg, 0,35 mmol), NEt₃ (0,16 mL, 1,15 mmol) y T3P (0,41 mL, 0,69 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (2,3 mL). La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, $m/z = 485,4$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,01 (s, 1H), 4,71 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,26 (quinteto, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,07 (q, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,87 (dt, $J = 11,2, 6,0, 2,9$ Hz, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 117

2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]metoxi-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00512] Preparado utilizando el procedimiento general A y empleando sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (50 mg, 0,15 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*), ácido *cis*-2-[[3-(trifluorometoxi)ciclobutil]metoxi]acético (53 mg, 0,23 mmol), NEt₃ (0,11 mL, 0,77 mmol) y T3P (0,27 mL, 0,46 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,5 mL). La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 500,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 6,94 (s, 1H), 4,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,87 (qq, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 0,5 Hz, 6H), 2,54 (dtd, *J* = 12,9, 7,3, 3,0 Hz, 2H), 2,23 (dd, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 2,07 (td, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 2H).

EJEMPLO 118

N-[3-[5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida

[00513] Se disolvió *cis*-*N*-[1-[5-(1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida (16 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,8 mL). Luego se agregaron Cs₂CO₃ (25 mg, 0,08 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,01 mL, 0,05 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y luego se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 496,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,81 (q, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,85 (qd, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32-2,29 (m, 2H).

EJEMPLO 119

***N*-[3-[5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida**

[00514] Se disolvió *cis-N*-[1-[5-(1*H*-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida (48 mg, 0,12 mmol) en DMF (1,2 mL). Luego se agregaron Cs₂CO₃ (76 mg, 0,23 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,02 mL, 0,14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y luego se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 496,4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,86 (q, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,85 (dtd, *J* = 9,9, 6,7, 3,2 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 40,0 Hz, 6H), 2,34-2,27 (m, 2H).

EJEMPLO 120

2-(4-ciclopropilfenoxi)-*N*-[3-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00515] Preparado utilizando el procedimiento general A y empleando 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (50 mg, 0,17 mmol, relación de 8:1 a 10:1 de *cis* a *trans*), ácido 2-(4-ciclopropilfenoxi)acético (50 mg, 0,26 mmol), NEt₃ (0,12 mL, 0,86 mmol) y T3P (0,3 mL, 0,52 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,7 mL). La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa.

LC-MS, $m/z = 464,3$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,10-7,05 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 2H), 4,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,34 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,89 (dt, $J = 9,3, 4,2$ Hz, 1H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H).

EJEMPLO 121

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00516] Se disolvió 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-(2-metilazetidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (13 mg, 0,03 mmol) en EtOAc (0,5 mL). Luego se agregaron agua (0,5 mL), NaHCO_3 (11 mg, 0,13 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,01 mL, 0,05 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución de NaHCO_3 sat. (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, $m/z = 489,3$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 8,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

EJEMPLO 122

3-[5-[3-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[00517] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (60 mg, 0,18 mmol), ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-azetidina-3-carboxílico (59 mg, 0,27 mmol), NEt₃ (0,13 mL, 0,92 mmol) y T3P (0,65 mL, 0,55 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,8 mL). LC-MS, $m/z = 451,3$ [M-C₄H₇]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,37 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,72 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 6,6, 1,9$ Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,55 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

EJEMPLO 123

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)azetidín-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00518] Se disolvió *N*-[1-[5-(azetidín-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (45 mg, 0,09 mmol) en CHCl₃ (0,9 mL), seguido por adición de 1.1.1-trifluoropropan-2-ona (1,6 mL, 17,76 mmol). Luego se agregó NaCNBH₃ (17 mg, 0,27 mmol) como un sólido en una parte, seguido por MeOH (0,9 mL) a temperatura ambiente. Tras 1 h, se agregó 1.1.1-trifluoropropan-2-ona adicional (1,6 mL, 17,76 mmol). Tras otras 11 h, se agregó otra parte de NaCNBH₃ (17 mg, 0,27 mmol). Tras 20 h combinadas, la mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (15 mL) y EtOAc (40 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción

bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, $m/z = 489,4$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (dd, $J = 13,1, 6,2$ Hz, 2H), 3,81 (ddd, $J = 8,2, 5,9, 2,3$ Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

EJEMPLO 124

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[5-*cis*-(trifluorometoximetil)tetrahidrofuran-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00519] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido *cis*-5-(trifluorometoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxílico (39 mg, 0,18 mmol), NEt_3 (0,09 mL, 0,61 mmol) y T3P (0,44 mL, 0,37 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,2 mL). LC-MS, $m/z = 506,3$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 7,5, 5,3$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 10,3, 4,2$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 10,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,09 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H).

EJEMPLO 125

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00520] Preparado utilizando el procedimiento general C y empleando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), sal de TFA de ácido 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acético (51 mg, 0,18 mmol), NEt_3 (0,09 mL, 0,61 mmol) y T3P (0,44 mL, 0,37 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,2 mL). LC-

MS, $m/z = 457,2$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 10,2, 2,9$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,10 (t, $J = 13,1$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,35 (dt, $J = 14,4, 7,3$ Hz, 2H).

EJEMPLO 126

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00521] Preparado utilizando el procedimiento general C y empleando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 2,2,2-trifluoroacético; ácido 2-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]acético (54 mg, 0,18 mmol), NEt_3 (0,09 mL, 0,61 mmol) y T3P (0,22 mL, 0,37 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,2 mL). LC-MS, $m/z = 475,3$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7,39-7,34 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,67 (s, 6H).

EJEMPLO 127

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00522] Se disolvió 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(5-morfolin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (12 mg, 0,02 mmol) en EtOAc (0,5 mL). Luego se agregaron agua (0,5 mL), NaHCO_3 (10 mg, 0,11 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,01 mL, 0,03 mmol) en secuencia. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50 °C durante 6 h, seguido por adición de

trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.01 mL, 0.03 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 505,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,53-4,33 (m, 2H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,31-3,18 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,70 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

EJEMPLO 128

2-[5-[3-[[2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo

[00523] Preparado utilizando el procedimiento general C y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (48 mg, 0,15 mmol), ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico (51 mg, 0,22 mmol), NEt₃ (0,10 mL, 0,73 mmol) y T3P (0,52 mL, 0,44 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,5 mL). LC-MS, m/z = 467,2 [M-C₄H₇]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,64 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

EJEMPLO 129

2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[3-[5-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00524] Preparado utilizando el procedimiento general C y empleando 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)acético; ácido 2,2,2-trifluoroacético (49 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (0,09 mL, 0,61 mmol) y T3P (0,44 mL, 0,37 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,2 mL). LC-MS, *m/z* = 443,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,39-7,33 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,44-4,43 (m, 2H), 3,98 (dt, *J* = 2,1, 1,0 Hz, 2H), 3,86-3,79 (m, 4H), 2,68 (s, 6H).

EJEMPLO 130

2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-[3-[5-[1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida

[00525] Se disolvió *N*-[1-[5-(azetidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamid (45 mg, 0,11 mmol) en EtOAc (1,8 mL). Luego se agregó agua (1,0 mL), NaHCO₃ (49 mg, 0,57 mmol), y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,02 mL, 0,14 mmol) en secuencia a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C de temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. (5 mL) y EtOAc (10 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, *m/z* = 457,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,80 (tt, *J* = 55,8, 4,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 6H).

EJEMPLO 131**2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[5-(2,2-difluoro-1,1-dimetil-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida**

[00526] Preparado utilizando el procedimiento general A y utilizando 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-(hidrazinacarbonil)-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida (40 mg, 0,12 mmol), ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetil-propanoico (25 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (0,09 mL, 0,61 mmol) y T3P (0,22 mL, 0,37 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (1,2 mL). La mezcla de reacción bruta se purificó utilizando HPLC de fase inversa. LC-MS, m/z = 430,2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,95 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 1,54 (s, 6H).

EJEMPLO 132**2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[3-[metil-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]etil]amino]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida**

[00527] El compuesto del título se realizó con procedimientos similares descritos en todo el texto. LC-MS, m/z = 481,4, 483,4 [M+H]⁺.

EJEMPLO 133**2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[1-[2-[*cis*-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]etilamino]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]acetamida**

[00528] Se disolvieron N-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acetamida (258,64 mg, 0,91 mmol), 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetaldehído (120 mg, 0,61 mmol) y ácido acético (200 mg, 3,33 mmol) en DCE (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH ac.

1N (50 mL) y DCM (50 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (3 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla de material bruto se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,38-7,33 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,70 (dtd, J = 8,9, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,63-2,44 (m, 5H), 2,33-2,19 (m, 7H). LC-MS m/z = 467,36 [M+H]⁺.

[00529] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 134 a 138

Ejemplo	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	Procedimiento general
134	490,3	Procedimiento H
135	458,3	Procedimiento H
136	440,4	Procedimiento H
137	440,3	Procedimiento H
138	458,3	Procedimiento H

EJEMPLO 139

N-(3-(4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida

N-(3-((2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida

[00531] Preparado usando el procedimiento general F y utilizando 2-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etanona (403 mg, 1,51 mmol) y sal de HCl de *N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (500 mg,

1,36 mmol) en MeCN (5 mL). Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LC-MS: m/z : 447,2 $[M+H]^+$.

***N*-(3-(*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00532] Preparado usando el procedimiento general G y utilizando *N*-(3-((2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (235 mg, 0,53 mmol) en DCM (0,9 mL). LC-MS: m/z : 475,2 $[M+H]^+$.

***N*-(3-(4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00533] Preparado usando el procedimiento general H y utilizando *N*-(3-(*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (100 mg, 0,21 mmol) en AcOH (3 mL). LC-MS: m/z : 456,2 $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71-7,68 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,35 (quin, $J = 7,09$ Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quin, $J = 6,88$ Hz, 1H), 2,85 (dtd, $J = 9,86, 6,56, 6,56, 3,30$ Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,24-2,37 (m, 2H).

[00534] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 140 a 145

Ejemplo	LC-MS (m/z, [$M+H$]+)	Procedimiento general
140	454,4	Procedimiento H

141	456,2	Procedimiento H
142	454,4	Procedimiento H
143	458,0	Procedimiento H
144	458,0	Procedimiento H
145	430,1	Procedimiento A

EJEMPLO 146

***N*-(3-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

***N*-(3-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00535] Se preparó *N*-(3-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida utilizando el procedimiento general F y utilizando sal de HCl de *N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (1,0 g, 3,02 mmol) y 2-bromo-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (760 mg, 3,02 mmol) en MeCN (40 mL). Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para brindar el producto deseado. LC-MS: m/z: 465,2 [M+H]⁺.

***N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00536] Se preparó *N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida utilizando el procedimiento general G con *N*-(3-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-

2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (750 mg, 1,61 mmol) en DCM (8,0 mL).

LC-MS: m/z: 493,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida

[00537] Se preparó N-(3-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida utilizando el procedimiento general H con N-(3-(N-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (700 mg, 1,42 mmol) en AcOH (10 mL). LC-MS: m/z: 474,1 $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,9, 11,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,85 (dtd, J = 3,3, 6,6, 9,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,39-2,23 (m, 2H).

[00538] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 147 a 156

Ejemplo	LC-MS (m/z, $[M+H]^+$)	Procedimiento general
147	454,4	Procedimiento H
148	508,1	Procedimiento H
149	508,1	Procedimiento H
150	490,1	Procedimiento H
151	491,4	Procedimiento H
152	448,2	Procedimiento A
153	444,3	Procedimiento A

154	486,2	Procedimiento A
155	471,0	Procedimiento A
156	458,3	Procedimiento A

EJEMPLOS 157 y 158

6-cloro-*N*-(3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)croman-2-carboxamida

[00539] Preparado utilizando el procedimiento general A y usando sal de HCl de 3-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (77 mg, 0,23 mmol; relación 8:1 a 10:1 de *cis*- a *trans*-) y ácido 6-clorocromano-2-carboxílico (50 mg, 0,23 mmol) en EtOAc (2 mL). La purificación se logró utilizando prep-HPLC (Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM) y B: MeCN], B%: 40 % a 65 % durante 10 min) seguido por SFC quiral (Chiralpak AD-3, 150 mm x 4.6 mm, 3 µm), ; fase móvil: [A: CO₂ y B: MeOH (IPA al 0.05 %), B%: 10 % a 40 % durante 6 minutos, velocidad de flujo: 2,5 mL/min, longitud de onda: 220 nm, contrapresión del sistema: 1500 psi) para brindar:

[00540] Ejemplo 157, pico de elución en primer lugar en SFC: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (quin, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 2,8, 10,0 Hz, 1H), 3,33 (tt, *J* = 7,7, 10,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,69 (br d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 1,98 (dtd, *J* = 5,4, 10,4, 13,8 Hz, 1H). LC-MS: *m/z*: 484,2 [M + H]⁺.

[00541] Ejemplo 158, pico de elución en segundo lugar en SFC: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (quin, *J* = 7,6

Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 2,8, 10,1$ Hz, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 4H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 1,98 (tdd, $J = 5,3, 10,3, 19,0$ Hz, 1H). LC-MS: m/z : 484,2 $[M + H]^+$.

[00542] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 159 a 161

Ejemplo	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	Procedimiento general
159	468,2	Procedimiento A
160	468,2	Procedimiento A
161	465,2	Procedimiento A

EJEMPLO 162

***N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetamida**

[00543] Elaborado utilizando el procedimiento general A con sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (100 mg, 0,31 mmol), NEt₃ (155 mg, 1,53 mmol), solución T3P (117 mg, 0,37 mmol, 50 % en EtOAc) y ácido 2-[4-(trifluorometil)fenoxi]acético (81 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (1,5 mL) a 20 °C. El residuo se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa para brindar el producto deseado. LC-MS: m/z : = 492,7 $[M+H]^+$.

[00544] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 163 a 165

Ejemplo	LC-MS (<i>m/z</i> , <i>M+H</i> ⁺)	Procedimiento general
163	502,24	Procedimiento A
164	479,58	Procedimiento A
165	469,2	Procedimiento A

EJEMPLO 166

N-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxamida

[00545] Preparado utilizando el procedimiento general A y empleando sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (50 mg, 0,15 mmol), ácido 6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxílico (44 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (0,11 mL, 0,77 mmol) y T3P (58 mg, 0,18 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (0,77 mL). Se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 513,8 [*M+H*]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 7,98 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 3,37 (tt, *J* = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,78-2,69 (m, 2H),

EJEMPLO 167

3-cloro-*N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]quinolina-7-carboxamida

[00546] Preparado utilizando el procedimiento general A y empleando sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (50 mg, 0,15 mmol) y ácido 3-cloroquinolina-7-carboxílico (38 mg, 0,18 mmol), NEt₃ (0,11 mL, 0,77 mmol) y solución de T3P (58 mg, 0,18 mmol, 50 % en EtOAc) en EtOAc (0,77 mL). Se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 479,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 3,34 (qt, *J* = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 8H),

[00547] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 168 a 188

Ejemplo	LC-MS (<i>m/z</i>, [M+H]⁺)	Procedimiento general
168	479,4	Procedimiento A
169	479,3	Procedimiento A
170	452,4	Procedimiento A
171	468,3	Procedimiento A

172	469,7	Procedimiento A
173	508,7	Procedimiento A
174	493,7	Procedimiento A
175	485,2	Procedimiento A
176	469,2	Procedimiento A
177	469,1	Procedimiento A
178	453,3	Procedimiento A
179	512,3	Procedimiento A
180	452,4	Procedimiento A
181	468,3	Procedimiento A
182	479,3	Procedimiento A
183	480,2, 482,0	Procedimiento A
184	523,2, 525,1	Procedimiento A
185	502,3	Procedimiento A
186	502,4	Procedimiento A
187	445,6	Procedimiento A
188	446,6	Procedimiento A

EJEMPLO 189

6-fluoro-*N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]quinolina-2-carboxamida

[00548] Preparado de acuerdo con el procedimiento general A y utilizando sal de HCl de 1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[1.1.1]pentan-3-amina (8:1 a 10:1 con prevalencia del diastereómero *cis*) (45 mg, 0,14 mmol) y ácido 6-fluoroquinolina-2-carboxílico (40 mg, 0,21 mmol) en EtOAc (1,4 mL). Se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 463,5 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,68 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,15 (dd, *J* = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 7,59 (ddd, *J* = 9,2, 8,2, 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 3,36 (tt, *J* = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,77-2,69 (m, 2H).

[00549] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 190 a 235

Ejemplo	LC-MS (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Procedimiento general
190	523,2	Procedimiento A
191	446,8	Procedimiento A
192	485,3	Procedimiento A
193	513,2	Procedimiento A
194	486,2	Procedimiento A
195	480,3	Procedimiento A
196	497,3	Procedimiento A
197	450,2	

198	473,2	
199	493,3	
200	338,1	
201	476,2	
202	460,2	Procedimiento A
203	458,3	
204	493,3	
205	458,2	
206	493,3	
207	493,3	
208	493,3, 495,3	
209	493,3, 495,3	
210	417,3	
211	476,2	
212	460,3	
213	389,1	
214	387,4	
215	422,4	
216	409,3	
217	434,3	
218	434,3	
219	409,3, 411,4	
220	423,4	
221	451,3	
222	451,3	
223	453,3	
224	492,1	

225	496,3	
226	500,4	
227	475,3	
228	474,2	
229	472,2	
230	457,2	
231	492,0	
232	488,2	
233	431,1	Procedimiento A
234	431,2	
235	488,4	

EJEMPLO 236

***N*-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-
(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

2-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)acetato de *terc*-butilo

[00550] A una solución de 4-cloro-3-fluoro-anilina (5,0 g, 34,4 mmol) y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (7,4 g, 37,8 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó DIEA (5,33 g, 41,2 mmol) y NaI (1,0 g, 6,87 mmol) en una porción. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h, se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 ×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice LC-MS: *m/z*: 204,1 [M-*t*-Bu+H]⁺. ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,38-6,28 (m, 2H), 4,41 (br s, 1H), 3,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

ácido 2-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)acético

[00551] A una solución de 2-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)acetato de *terc*-butilo (4,0 g, 15,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le agregó TFA (5 mL) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dispersó en HCl ac. (20 mL, 6 N) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó de forma conjunta con tolueno (50 mL) dos veces, se trituro en PE:EtOAc (50 mL, v:v 1:1) y luego se filtró. La torta de filtración se secó a presión reducida para brindar el compuesto del título. LC-MS: m/z : 204,1 [M+H]⁺.

ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-*N*-nitroso-anilino)acético

[00552] A una solución de ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-anilino)acético (2,4 g, 10,0 mmol) en H₂O (20 mL) y MeCN (10 mL) se le agregó NaNO₂ (690 mg, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a 15 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar MeCN y se filtró la mezcla acuosa restante. La torta de filtración se lavó con H₂O (2 × 10 mL) y luego se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,23 (br s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,3-oxadiazol-3-ium-5-olato

[00553] Una solución de ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-*N*-nitroso-anilino)acético (1,5 g, 6,45 mmol) en Ac₂O (15 mL) se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se dispersó el residuo en agua (20 mL) y luego se filtró. La torta de

filtración se lavó con agua (2×10 mL) y luego se secó a presión reducida para brindar el producto deseado. LC-MS: m/z : 215,0 $[M+H]^+$.

***N*-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00554] A una solución de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,2,3-oxadiazol-3-ium-5-olato (50 mg, 0,23 mmol), *N*-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (71 mg, 0,23 mmol) y NEt_3 (70 mg, 0,70 mmol) en *t*-BuOH (1 mL) se le agregó 4-[7-(4-sulfonatofenil)-1,10-fenantrolin-4-il]bencenosulfonato disódico (25 mg, 0,046 mmol) seguido por una solución de CuSO_4 (7,0 mg, 0,046 mmol) en H_2O (0,5 mL) y una solución de ascorbato de sodio (92 mg, 0,46 mmol) en H_2O (0,5 mL). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 3 h, se enfrió hasta 15 °C y se diluyó con agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×5 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC y se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC para brindar el compuesto deseado. LC-MS: m/z : 474,3 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,32-2,25 (m, 2H).

[00555] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 237 a 247

Ejemplo	LC-MS (m/z, [M+H]⁺)	Procedimiento general
237	458,4	
238	481,3	
239	475,1	Procedimiento A
240	434,0	Procedimiento A
241	475,1	
242	458,1	
243	458,2	
244	459,4	
245	459,3	
246	467,2	
247	475,3	

EJEMPLO 248

***N*-(3-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)isoxazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-
(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

(*E*)-4-cloro-3-fluorobenzaldehído oxima

[00556] A una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (2,0 g, 12,6 mmol) y NH₂OH•HCl (1,05 g, 15,1 mmol) en EtOH (20 mL) a 0 °C se le agregó una solución de NaOH (757 mg, 18,9 mmol) en H₂O (5 mL) por goteo y se calentó la mezcla hasta 15 °C y agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y concentró a presión reducida

para retirar el EtOH. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×10 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo que se utilizó de forma directa. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,41 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H).

cloruro de (Z)-4-cloro-3-fluoro-*N*-hidroxibencimidoilo

[00557] A una solución de (*E*)-4-cloro-3-fluorobenzaldehído oxima (500 mg, 2,88 mmol) en DMF (5,0 mL) se le agregó una solución de NCS (423 mg, 3,17 mmol) en DMF (3,0 mL) por goteo a 0 °C y la mezcla se calentó hasta 15 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. ac. (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo que se utilizó de forma directa. LC-MS: m/z : 208,0 [M+H]⁺.

***N*-(3-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)isoxazol-5-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00558] A una solución de *N*-(3-etinilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (50 mg, 0,16 mmol) y cloruro de (Z)-4-cloro-3-fluoro-*N*-hidroxibencimidoilo (69 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó NEt₃ (25 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC. LC-MS: m/z : 475,3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (br d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 6,93 (br s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,83 (br dd, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,28 (br d, $J = 7,2$ Hz, 2H).

[00559] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 249 a 253

Ejemplo	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)
249	472,1
250	415,0
251	457,0
252	475,1
253	472,2

EJEMPLO 254

***N*-(3-(4-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-
2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

***N*-(3-imidazol-1-il-1-biciclo[1.1.1]pentanil)carbamato de *terc*-butilo**

[00560] A una mezcla de formaldehído (4,09 g, 50,4 mmol, 37 %) en MeOH (20 mL) se le agregó *N*-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 10,1 mmol) y acetato de amonio (3,89 g, 50,4 mmol). Se agregó oxalaldehído (2,93 g, 50,4 mmol) por goteo y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 7-8 con solución ac. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM:MeOH (v:v 3:1, 3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: m/z : 250,2 $[M+H]^+$.

***N*-[3-(4,5-diyodoimidazol-1-il)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo**

[00561] A una mezcla de *N*-(3-imidazol-1-il-1-biciclo[1.1.1]pentanil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,01 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó NIS (2,71 g, 12,03 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (30 mL) y Na₂S₂O₃ sat. ac. (20 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,54-1,42 (m, 9H).

***N*-[3-(4-yodoimidazol-1-il)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo**

[00562] A una mezcla de *N*-[3-(4,5-diyodoimidazol-1-il)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,60 mmol) en THF (5,0 mL) a -78 °C se le agregó *i*-PrMgCl (2 M, 0,45 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl sat. ac. (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z : 376,0 $[M+H]^+$.

***N*-[3-[4-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *terc*-butilo**

[00563] Se selló una mezcla de *N*-[3-(4-yodoimidazol-1-il)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,27 mmol), ácido [2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico (110 mg, 0,53 mmol), CsF (121 mg, 0,80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,027 mmol) y cloruro de bencil(trietil)amonio (6 mg, 0,027 mmol) en un tubo de microondas en tolueno (1 mL) y H₂O (1 mL) y se calentó hasta 110 °C durante 2 h con irradiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para proporcionar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 2,57 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

Sal de HCl de 2-[1-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)imidazol-4-il]-5-(trifluorometil)fenol

[00564] Se agitó *N*-[3-[4-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]imidazol-1-il]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,15 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 2 mL) a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para brindar un residuo que se utilizó de forma directa.

***N*-(3-(4-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00565] A una mezcla de ácido 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acético (19 mg, 0,086 mmol) en DMF (1,0 mL) a 0 °C se le agregó HATU (36 mg, 0,10 mmol), sal de HCl de 2-[1-(1-amino-3-biciclo[1.1.1]pentanil)imidazol-4-il]-5-(trifluorometil)fenol (30 mg, 0,087 mmol) y *N*-metil morfolina (26 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 40 min. Luego se diluyó la mezcla con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC. LC-MS: *m/z*: 506,2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,32 (br s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,36 (quin, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,38-2,23 (m, 2H).

[00566] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 255 a 269

Ejemplo	LC-MS (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)
255	515,1
256	488,2
257	472,2
258	503,0
259	474,1
260	504,2
261	390,2
262	462,1
263	456,1
264	474,1
265	491,1
266	511,1
267	483,1
268	483,1

269	492,1
-----	-------

EJEMPLO 270

***N*-(3-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

cloruro de 4-cloro-2,3-difluorobenzoilo

[00567] Preparado utilizando el procedimiento general D y usando ácido 4-cloro-2,3-difluorobenzoico (1,0 g, 5,19 mmol) (COCl)₂ (725 mg, 5,71 mmol) y DMF (2 mL) en THF (20 mL) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 1 h y la mezcla de reacción se utilizó de forma directa.

2-bromo-1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)etanona

[00568] Preparado utilizando el procedimiento general E y usando cloruro de 4-cloro-2,3-difluorobenzoilo TMSCHN₂ (2 M, 5,19 mL) y HBr (2,10 g, 10,4 mmol, 40 %). La mezcla se agitó durante 1 h. El producto bruto (0,8 g, 57 %) se utilizó directamente como un aceite amarillo claro. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73-7,68 (m, 1H), 8,34-7,32 (m, 1H), 4,47 (s, 2H).

***N*-(3-((2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00569] Preparado utilizando el procedimiento general F y usando 2-bromo-1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)etanona (200 mg, 0,74 mmol), sal de HCl de *N*-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (245 mg, 0,74 mmol) y Na₂CO₃ (315 mg, 2,97 mmol) en MeCN (5 mL) a 40 °C durante 1 h. El

residuo se concentró a presión reducida para brindar el compuesto del título. LC-M: $m/z = 483,2$ $[M+H]^+$.

***N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00570] Preparado utilizando el procedimiento general G y usando *N*-(3-((2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxoetil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (400 mg, 0,83 mmol), Ac₂O (483 mg, 3,31 mmol) y HCOOH (1,5 mL) en DCM (2 mL) a 1 h a 0 °C. El residuo se purificó mediante prep-TLC (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $m/z = 511,2$ $[M+H]^+$.

***N*-(3-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-1*H*-imidazol-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida**

[00571] Preparado utilizando el procedimiento general H y usando *N*-(3-(*N*-(2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxoetil)formamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida (150 mg, 0,29 mmol) y NH₄OAc (113 mg, 1,47 mmol) en AcOH (10 mL) a 110 °C durante 16 h en N₂. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (neutra) en las siguientes condiciones: columna: Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 µM; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; B%: 45 % a 75 %, 10 min para brindar el producto deseado. LC-MS: $m/z = 492,1$ $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (ddd, *J* = 2,0, 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 2,0, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,85 (dtd, *J* = 3,2, 6,8, 10,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,35-2,24 (m, 2H).

[00572] Los siguientes ejemplos ilustrados en la tabla 1 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

EJEMPLOS 271 a 277

Ejemplo	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)
271	492,1
272	520,1
273	548,2
274	462,1
275	422,4
276	476,3
277	496,4

[00573] Los datos de NMR protónica para los compuestos seleccionados se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3

Ej,	Datos de NMR protónica
159	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,09 (s, 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 6,30, 1,53 Hz, 2 H), 6,80 (br d, <i>J</i> = 8,56 Hz, 1 H), 4,71 (quin, <i>J</i> = 7,55 Hz, 1 H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 10,21, 2,75 Hz, 1 H), 3,33 (tt, <i>J</i> = 10,18, 7,73 Hz, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 4 H), 2,66 - 2,73 (m, 2 H), 2,65 (s, 6 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), LC-MS: <i>m/z</i> : 468,2 [M+H] ⁺

160	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,09 (s, 1 H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 6,30, 1,53 Hz, 2 H), 6,80 (br d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1 H), 4,71 (quin, <i>J</i> = 7,55 Hz, 1 H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 10,21, 2,75 Hz, 1 H), 3,33 (tt, <i>J</i> = 10,18, 7,73 Hz, 1 H), 2,78 - 2,96 (m, 4 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,64 (s, 6 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H)
207	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,34 (t, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (ddd, <i>J</i> = 8,99, 2,81, 1,21 Hz, 1 H), 4,53 - 4,63 (m, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,60 (t, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1 H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 8,49, 6,95 Hz, 1 H), 2,41 - 2,58 (m, 8 H), 2,10 - 2,25 (m, 3 H)
208	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,34 (t, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dt, <i>J</i> = 8,93, 1,38 Hz, 1 H), 4,54 - 4,63 (m, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,60 (t, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1 H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 8,49, 6,95 Hz, 1 H), 2,42 - 2,57 (m, 8 H), 2,10 - 2,24 (m, 3 H)
209	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,34 (t, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dt, <i>J</i> = 8,93, 1,38 Hz, 1 H), 4,82 (quin, <i>J</i> = 6,67 Hz, 1 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,62 (t, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1 H), 3,08 (t, <i>J</i> = 7,94 Hz, 1 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 2,46 - 2,53 (m, 7 H), 2,33 - 2,46 (m, 3 H)
210	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,34 (t, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dd, <i>J</i> = 9,26, 2,21 Hz, 1 H), 4,82 (quin, <i>J</i> = 6,78 Hz, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,62 (t, <i>J</i> = 8,60 Hz, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 2,46 - 2,53 (m, 7 H), 2,33 - 2,45 (m, 3 H)
218	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,33 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,77

	(dd, $J = 2,8, 10,3$ Hz, 1H), 6,68 (ddd, $J = 1,2, 2,8, 8,9$ Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,70 - 2,30 (m, 11H)
219	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,9, 10,3$ Hz, 1H), 6,69 (td, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,72 - 2,26 (m, 11H)

CONDICIONES DE SEPARACIÓN

[00574] Las condiciones de separación para los compuestos seleccionados fueron las siguientes.

[00575] Los compuestos 157 y 158 se separaron mediante SFC en las siguientes condiciones: columna: Chiralpak AD-3150 mm x 4.6 mm, 3 μm ; fase móvil: Fase móvil: A para SFC CO_2 y B para MeOH (IPA al 0,05 %), gradiente: B en A de 10 % a 40 % en 6 minutos. Velocidad de flujo: 2,5 mL/min, longitud de onda: 220 nm, contrapresión del sistema: 1500 psi.

[00576] Los compuestos 159 y 160 se separaron mediante SFC en las siguientes condiciones: columna: DAICEL Chiralpak AD-H (250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvil: A: CO_2 . B: 0,1% NH_4OH en MeOH; gradiente: B% en A 25 % 25 %, durante 5 min).

[00577] Los compuestos 208 y 209 se separaron mediante SFC en las siguientes condiciones: El residuo se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa (Nano-micro Kromasil C18 100 mm x 30 mm, 5 μm ; fase móvil: A: TFA 0,1 % en agua, B: MeCN, gradiente: B% en A: 45 % a 65 % durante 10 min) y luego mediante SFC quirál (Chiralpak

IC-H 250 mm x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: A: CO₂, B: NH₄OH al 0,1 % en IPA, gradiente: B% en A: 45 % a 45 % durante 6 min).

[00578] Los compuestos 217 y 218 se separaron mediante SFC en las siguientes condiciones: El residuo se purificó mediante SFC (Chiralpak AD-H 250 mm x 30 mm, 5 μ m, 40 °C; fase móvil: A: CO₂, B: NH₄OH al 0,1 % en MeOH, gradiente: B% en A: 35 % a 35 % durante 6 min, flujo: 70 g/min, presión 100 bar).

EJEMPLO BIOQUÍMICO 1

Ensayos bioquímicos de los compuestos

[00579] El estrés celular conduce a activación de la vía de respuesta integrada al estrés a través de una de las cuatro α cinasas del factor de iniciación eucariota 2 α y detiene la traducción global, a la vez que permite la traducción de transcripciones selectas como ATF4 (factor activador de transcripción 4) que son importantes para la respuesta al estrés celular. Durante condiciones normales, pequeños marcos de lectura abiertos (ORF, por su sigla en inglés) en la UTR 5' del ATF4 ocupan el ribosoma y evitan la traducción de la secuencia de codificación del ATF4. No obstante, durante condiciones de estrés, el ribosoma realiza un barrido que supera estos ORF corriente arriba y, preferentemente, comienza la traducción en la secuencia de codificación del ATF4. De este modo, la traducción y, por lo tanto, el nivel de proteína del ATF4 es una lectura de la activación de la vía de ISR. Por ende, una fusión de los uORF y el inicio de la secuencia de codificación del ATF con un informante celular común, como la nano-luciferasa, permite una lectura sensible y de alto rendimiento de la actividad de la vía de ISR.

[00580] Los compuestos proporcionados en la presente se analizaron en el siguiente ensayo. Se construyó el informante de nano-luciferasa del ATF4 fusionando la región sin

traducción 5' (UTR 5') de longitud completa humana y una pequeña parte de la secuencia de codificación del gen del ATF4 corriente arriba de la secuencia de codificación de nanoluciferasa (NLuc) sin el codón de inicio. De forma específica, se sintetizaron los nucleótidos +1 a +364 (con respecto al punto de inicio de la transcripción) de la variante de transcripción 2 del ATF4 (NCBI NM_182810,2), flanqueados por los puntos enzimáticos de restricción EcoRI en 5' y BamHI en 3' y se clonaron en los puntos de clonación EcoRI/BamHI del vector de lentivirus pLVX-EF1a-IRES-Puro (Clontech). Las partículas lentivirales se produjeron con inyecciones individuales de Lenti-X (VSV-G, Clontech), de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se utilizaron para transducir una línea celular de neuroglioma H4 humano (ATCC HTB-148). Se seleccionaron células H4 con 1,25 µg/mL de puomicina y se generaron líneas celulares clonales mediante dilución limitante. Se utilizó esta línea celular para generar un ensayo de respuesta integrada al estrés (ISR) para evaluar la actividad de los inhibidores de la vía de ISR mediante una lectura luminiscente. La línea celular H4 ATF4-NLuc (clon 17) se colocó en una placa a una densidad de 15000 o 2,50 células en 96 pocillos o 384 pocillos, respectivamente, en suero bovino fetal al +10 % DMEM. 24 horas más tarde, los compuestos diluidos en sulfóxido de dimetilo (DMSO) se agregaron durante 30 minutos a 37 grados Celsius, seguido por activación de la vía de ISR con 50 µM de solución acuosa de arsenita sódica otras 6 horas. Se agregó el reactivo de luciferasa Nano Glo (N1150, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leyó la señal de luminiscencia (correspondiente al nivel de traducción de ATF4 y, por lo tanto, activación de la vía de ISR) con un lector de placa estándar con funciones de detección de luminiscencia.

[00581] En la tabla 4 posterior, se proporciona la actividad de los compuestos analizados:

+++ = $IC_{50} < 1 \mu M$; ++ = $IC_{50} 1-10 \mu M$; + = $IC_{50} > 10 \mu M$.

Tabla 4

Ej..	Actividad
1	++
2	++
3	+++
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++

Ej..	Actividad
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++

Ej..	Actividad
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
55	+++
56	++
57	++
58	+++
59	++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	++
74	+++

Ej..	Actividad
75	++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	++
84	+++
85	++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+
91	+++
92	+++
93	+++
94	++
95	+++
96	+++
97	++
98	++

Ej..	Actividad
99	+
100	+++
101	++
102	++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++
114	++
115	++
116	++
117	++
118	++
119	++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++

Ej..	Actividad
125	+++
126	+++
127	+++
128	++
129	++
130	+++
131	+
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++

Ej..	Actividad
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++

Ej..	Actividad
177	+++
178	+++
179	+++
180	++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++

Ej..	Actividad	Ej..	Actividad	Ej..	Actividad	Ej..	Actividad
203	+++	222	+++	241	+++	260	+++
204	+++	223	++	242	+++	261	++
205	+++	224	+++	243	+++	262	+++
206	+++	225	+++	244	+++	263	+++
207	+++	226	+++	245	+++	264	+++
208	+++	227	+++	246	+++	265	+++
209	+++	228	+++	247	+++	266	+++
210	+++	229	+++	248	+++	267	+++
211	+++	230	+++	249	+++	268	+++
212	+++	231	+++	250	+++	269	+++
213	++	232	+++	251	+++	270	+++
214	+++	233	+++	252	+++	271	+++
215	++	234	++	253	+++	272	+++
216	+++	235	+++	254	+++	273	+++
217	++	236	+++	255	+++	274	+++
218	+++	237	+++	256	+++	275	+++
219	+	238	+++	257	+++	276	+++
220	+++	239	+++	258	+++	277	+++
221	+++	240	+++	259	+++		

[00582] En la tabla 5 a continuación de muestran datos específicos de determinados compuestos.

Tabla 5

Ej.,	IC ₅₀	Ej.,	IC ₅₀	Ej.,	IC ₅₀	Ej.,	IC ₅₀
3	0,0092	133	0,0181	161	0,0134	236	0,0215
6	0,0025	136	0,0220	162	0,0149	248	0,0282
15	0,0171	139	0,0043	163	0,0085	254	0,0053
49	0,0182	146	0,0037	166	0,0081	269	0,0075
51	0,0137	148	0,0026	167	0,0439	270	0,0011
61	0,0019	151	0,0355	169	0,0038		
70	0,0028	152	0,0382	179	0,1025		
81	0,0118	157	0,0092	189	0,0285		

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Permeabilidad de MDCKII-MDR1

[00583] La barrera hematoencefálica (BHE) separa la sangre en circulación del fluido extracelular del sistema nervioso central (SNC). Se determinaron la permeabilidad de la membrana pasiva (Papp) y el potencial de flujo saliente de sustrato de Pgp (P-glicoproteína) utilizando la línea celular MDCKII-MDR1 como modelo *in vitro* de la permeabilidad real de un compuesto a través de la BHE. Se realizó un ensayo bidireccional (apical a basolateral (A→B) y basolateral a apical (B→A)), con y sin GF120918 (un inhibidor de Pgp) utilizando células MDCKII-MDR1 previamente colocadas en placas (Corning HTS Transwell-96) obtenidas de SOLVO Biotechnology. El ensayo se procesó a 3 µM durante 90 min (minutos) en triplicado utilizando un amortiguador de transporte HBSS + HEPES 12.5 mM a pH 7.4. Tras la incubación de las muestras del donante y receptor, se retiraron los pocillos y se midieron con LC-MS/MS.

Las muestras se extrajeron mediante precipitación de proteína con acetonitrilo con un estándar interno (EI) apropiado utilizando un peso molecular y una masa conocidos. El precipitado se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm (revoluciones por minuto). Luego se recogieron los sobrenadantes, se diluyeron si era necesario y se inyectaron en el sistema LC-MS/MS. Se utilizaron pares de iones precursor/producto para el artículo de prueba y el EI para medir los artículos de prueba de forma selectiva. Los valores de Papp (permeabilidad evidente expresada en nm/seg. [nanómetros/segundo]) se calcularon de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$P_{app}(nm / seg) = \left(\frac{dQ}{dt} \right) \times \left(\frac{1}{C_0} \right) \times \left(\frac{1}{A} \right)$$

[00584] Donde dQ/dt es la tasa de permeabilidad, C_0 es la concentración inicial en la solución donante (expresada como relación de EI), A y B son las áreas de superficie del filtro (el área de superficie de la monocapa celular).

[00585] Los coeficientes de flujo saliente (CF) de monocapa se derivaron utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Coeficiente de flujo de salida:} = \left(\frac{B - AP_{app}(nm / seg)}{A - BP_{app}(nm / seg)} \right)$$

[00586] Los compuestos con un coeficiente de flujo saliente de MDCKII-MDR1 inferior o igual a 2,5 tienen probabilidad de demostrar capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

[00587] Se descubrió que los siguientes compuestos presentan un coeficiente de flujo saliente de MDCKII-MDR1 inferior o igual a 2,5: ejemplo 3, ejemplo 6, ejemplo 49,

ejemplo 61, ejemplo 70, ejemplo 81, ejemplo 133, ejemplo 139, ejemplo 146, ejemplo 166, ejemplo 169, ejemplo 189, ejemplo 236, ejemplo 248, ejemplo 254 y ejemplo 270.

[00588]

[00589] Salvo que se defina algo distinto, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente tienen el mismo significado que comprende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

[00590] Las invenciones descritas de forma ilustrativa en la presente pueden llevarse a la práctica de manera adecuada sin cualquier elemento o limitación que no se describa de forma específica en la presente. Por lo tanto, por ejemplo, los términos «que comprende», «que incluye», «que contiene», etc. deben interpretarse de modo amplio y sin limitación. De forma adicional, los términos y las expresiones que se utilizan en la presente se emplean como términos descriptivos y no taxativos y no se pretende utilizar dichos términos y expresiones para excluir ningún equivalente de las características que se ilustran y se describen o partes de estas, sino que se reconoce la posibilidad de realizar diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada.

[00591] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan de forma expresa en su totalidad mediante esta referencia, en el mismo grado que si se hubieran incorporado mediante referencias individuales. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Se debe comprender que, si bien la descripción se describió en conjunto con las modalidades anteriores, la descripción y los ejemplos precedentes pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la descripción. Otros aspectos, ventajas y modificaciones comprendidos en el alcance de la descripción resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la descripción.