

COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

RREFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 U.S.C. § 119 (e) de la solicitud provisional de los Estados Unidos número de serie 63/580,981, presentada el 6 de Septiembre de 2023, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

CAMPO

[0002] La presente divulgación se refiere en general a los moduladores de moléculas pequeñas de la proteína alfa estéril y el motivo TIR que contiene 1 (SARM1), y su uso como agentes terapéuticos.

ANTECEDENTES

[0003] Las enfermedades neurodegenerativas son una clase de trastornos neurológicos progresivos, en los que las células nerviosas funcionan mal y finalmente mueren. La degradación de las neuronas en aquellos que sufren de una enfermedad neurodegenerativa puede presentarse como una amplia variedad de síntomas, incluyendo cambios en el estado de ánimo y el comportamiento, agitación, trastornos sensoriales, dificultades motoras y cognitivas, y pérdida de memoria, que puede progresar a incapacidad para moverse o hablar, demencia y, en última instancia, la muerte.

[0004] La degeneración axonal se ha identificado como una patología importante en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. Los axones son vulnerables tanto a lesiones mecánicas (degeneración walleriana) como a enfermedades (degeneración de tipo walleriana).

[0005] En axones sanos, el extremo N de SARM1 interactúa con el dominio TIR, previniendo la dimerización TIR y la posterior escisión enzimática de NAD⁺. Sin embargo, bajo lesiones neuronales o condiciones de enfermedad, la interacción del dominio N-terminal-TIR de SARM1 se interrumpe, lo que permite que ocurra la multimerización TIR, seguida de una rápida pérdida de NAD⁺ y la degeneración axonal asociada.

DESCRIPCIÓN

[0006] En este documento se proporcionan compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, que son útiles para tratar y/o prevenir enfermedades mediadas, al menos en parte, por SARM1.

[0007] En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos que inhiben SARM1.

[0008] En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0009] En otra realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por SARM1, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0010] La divulgación también proporciona composiciones, incluidas composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, métodos de uso (o administración) y fabricación de los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, e Intermedio s de los mismos.

[0011] La divulgación proporciona además compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, o composiciones de los mismos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada, al menos en parte, por SARM1.

[0012] Además, la divulgación proporciona usos de los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, o composiciones de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada, al menos en parte, por SARM1.

[0013] La descripción en este documento establece realizaciones ejemplares de la tecnología actual. Debe reconocerse, sin embargo, que esa descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

1. Definiciones

[0014] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH₂ está unido a través del átomo de carbono. Un guión en la parte delantera o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada o una línea discontinua dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto especificado de unión

de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni implica direccionalidad o estereoquímica por el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

[0015] El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0016] La referencia a "acerca de" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término "acerca de" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "acerca de" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En algunas otras realizaciones, el término "acerca de" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, al término "sobre X" se incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "a" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia.

[0017] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificados o ramificados. Como se usa aquí, 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). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexil y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tenga un número específico de carbonos se nombre por nombre químico o se identifique por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tengan ese número de carbonos podrán abarcarse; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (es decir, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butilo (es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutilo (es decir, $-CH_2CH(CH_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-C(CH_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, $(CH_2)_2CH_3$) e isopropilo (es decir, $-CH(CH_3)_2$).

[0018] Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, un grupo heteroarilo divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo" (por ejemplo, metilenilo, etilenil y propilenilo), un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo" (por ejemplo, fenilenilo o naptilenil, o quinolinil para heteroarilenilo), respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan aquí una parte, por ejemplo, arilalquilo o aralquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual la fracción se une al resto de la molécula.

[0019] "Alquenil" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un (por ejemplo, 1-3 o 1) doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenil C₂₋₂₀), 2 a 12 átomos

de carbono (es decir, alquenil C₂₋₁₂), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenil C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenil C₂₋₆), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenil C₂₋₄). Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0020] "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un (por ejemplo, 1-3 o 1) triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₂₀), 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₁₂), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₆), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₄). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

[0021] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0022] "Alcoxialquilo" se refiere al grupo "alquil-O-alquilo".

[0023] "Alquiltio" se refiere al grupo "alquil-S-". "Alquilsulfínilo" se refiere al grupo "alquil-S(O)-". "Alquilsulfonilo" se refiere al grupo "alquil-S(O)₂-". "Alquilsulfonilalquilalquilo" se refiere a -alquil-S(O)₂-alquilo.

[0024] "Acil" se refiere a un grupo -C(O)R^y, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento. Los ejemplos de acilo incluyen, por ejemplo, formilo, acetil, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

[0025] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo -C(O)NR^yR^z como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo -NR^yC(O)R^z, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en la presente invención, o R^y y R^z se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define aquí.

[0026] "Amino" se refiere al grupo -NR^yR^z en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0027] "Amidino" se refiere a $-C(NR^y)(NR^z)$, donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0028] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) incluyendo sistemas fusionados. Como se usa aquí, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono de anillo (es decir, arilo C_{6-20}), 6 a 12 átomos de anillo de carbono (es decir, arilo C_{6-12}) o 6 a 10 átomos de anillo de carbono (es decir, arilo C_{6-10}). Ejemplos de grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftil, fluorenilo y antrilo. Aril, sin embargo, no abarca o se superpone de ninguna manera con heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo independientemente del punto de unión. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillos resultante es heterociclílico independientemente del punto de unión. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un cicloalquilo, el sistema de anillos resultante es cicloalquilo independientemente del punto de unión.

[0029] "Aralquil" o "Arilalquil" se refiere al grupo "aril-alquil".

[0030] "Carbamoil" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoil" que se refiere al grupo $-O-C(O)NR^yR^z$ como a un grupo "N-carbamoil" que se refiere al grupo $-NR^yC(O)OR^z$, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, tal como se define en el presente documento.

[0031] "Éster carboxilo" o "éster" se refiere tanto a $-OC(O)R^x$ como a $-C(O)OR^x$, donde R^x es alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0032] "Cianoalquilo" se refiere a se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 o 2) átomos de hidrógeno son reemplazados por un grupo ciano ($-CN$).

[0033] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace) y sistemas de anillos fusionados carbocíclicos que tienen al menos un átomo de carbono sp^3 (es decir, al menos un anillo no aromático). Tal como se usa en la presente invención, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono de anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), 3 a 14 átomos de carbono de anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-14}), 3 a 12 átomos de carbono de anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), 3 a 10 átomos de carbono de anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), 3 a 8 átomos de carbono de anillo (es decir,

cicloalquilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono de anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). 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]octanil, adamantilo, norbornilo, decalinil, 7,7dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Además, el término cicloalquilo está destinado a abarcar cualquier anillo no aromático que pueda fusionarse con un anillo de arilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Aún más, el cicloalquilo también incluye "espirocicloalquilo" cuando hay dos posiciones para la sustitución en el mismo átomo de carbono, por ejemplo, espiro[2.5]octanil, espiro[4.5]decanilo, o espiro[5.5]undecanilo.

[0034] "Cicloalquilo" se refiere al grupo "cicloalquilo-alquilo-".

[0035] "Imino" se refiere a un grupo -C(NR^y)R^z, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0036] "Imido" se refiere a un grupo -C(O)NR^yC(O)R^z, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0037] "Halógeno" o "halo" se refiere a los átomos que ocupan el grupo VIIA de la tabla periódica, como fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0038] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se define anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 3) son reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo se sustituye por más de un halógeno, puede hacerse referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de fracciones halógenas adheridas. Dihaloalquil y trihaloalquil se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos de halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen, por ejemplo, trifluorometil, difluorometil, fluorometil, triclorometil, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[0039] "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno.

[0040] "Haloalcoxialquil" se refiere a un grupo alcoxialquilo como se define anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 3) son reemplazados por un halógeno.

[0041] "Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un grupo hidroxil.

[0042] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado), excluyendo cualquier átomo de carbono terminal, son reemplazados independientemente por el mismo o diferente grupo heteroatómico, siempre que el punto de unión al resto de la molécula sea a través de un átomo de carbono. El término "heteroalquilo" incluye cadenas saturadas no ramificadas o ramificadas que tienen carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden ser reemplazados independientemente por el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR^y-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y similares, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, -CH₂O CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂O CH₃, -CH₂CH₂O CH₂CH₂O CH₃, etc.), tioéteres (por ejemplo, -CH₂SCH₃, -CH(CH₃)SCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₂SCH₃, etc.), sulfones (por ejemplo, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂O CH₃, etc.), y aminas (por ejemplo, -CH₂NR^yCH₃, -CH(CH₃)NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₂CH₂NR^yCH₃, etc., donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento). Como se usa aquí, el heteroalquilo incluye de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.

[0043] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en la presente invención, heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono de anillo (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono de anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂), o 3 a 8 átomos de anillo de carbono (es decir, heteroarilo C₃₋₈), y 1 a 5 heteroátomos de anillo, 1 a 4 heteroátomos de anillo, 1 a 3 heteroátomos de anillo, 1 a 2 heteroátomos de anillo, o 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertos casos, el heteroarilo incluye sistemas de anillos de 5-10 miembros, sistemas de anillos de 5-7 miembros o sistemas de anillos de 5-6 miembros, cada uno independientemente con 1 a 4 heteroátomos de anillo, 1 a 3 heteroátomos de anillo, 1 a 2 heteroátomos de anillo o 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzofuranil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2a]piridil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, furanil, isotiazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, isoindolil, isoquinolil, isoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, 1-oxidopiridinil, 1-oxidopirimidinil, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinil, fenazinil, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinil, pirazinilo, pirazinilo, pirazinilo, quinazolinilo, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinilo, isoquinolinil, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolil y triazinil.

Ejemplos de los anillos heteroarilo fusionados incluyen, pero no se limitan a, benzo[d]tiazolilo, quinolinil, isoquinolinil, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolil, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazol[1,5-a]piridinil, donde el heteroarilo puede unirse a *través* de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, que tenga uno o varios anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión al resto de la molécula (es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). El heteroarilo no abarca ni se superpone con el arilo como se definió anteriormente.

[0044] "Heteroarilalquilo" se refiere al grupo "heteroaril-alquilo-".

[0045] "Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclílicos puenteados, grupos heterociclílicos fusionados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclil puede ser un solo anillo o múltiples anillos en los que los múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados o espiro, y pueden comprender una o más (por ejemplo, 1 a 3) partes oxo (=O) o N-óxido (-O-). Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclil está destinado a abarcar cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, cuyo anillo puede fusionarse con un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Tal como se usa en la presente invención, el heterociclil tiene de 2 a 20 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₂₀), 2 a 12 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₂), 2 a 10 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₀), 2 a 8 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₈), 3 a 12 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₁₂), 3 a 8 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono de anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₆); tener 1 a 5 heteroátomos de anillo, 1 a 4 heteroátomos de anillo, 1 a 3 heteroátomos de anillo, 1 a 2 heteroátomos de anillo o 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de grupos heterociclílicos incluyen, por ejemplo, azetidino, azepino, benzodioxolil, benzo[b][1,4]dioxepino, 1,4-benzodioxano, benzopirino, benzodioxino, benzopirano, benzofuranono, dioxolano, dihidropirano, hidropirano, tienil[1,3]ditiano, decahidroisoquinolilo, furano, imidazolinil, imidazolidinil, indolinilo, indolizino, isoindolinilo, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2oxopiperazino, 2oxopiperidinilo, 2oxopirrolidinil, oxazolidinil, oxirano, oxetano, fenotiazinil, fenoxazinil, piperidinilo, piperazino, 4piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinil, quinuclidinilo, tiazolidinil, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tritiano, tetrahidroquinolinil, tiofenilo (es decir, tienilo), tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1oxotiomorfolinil y 1,1dioxotiomorfolinil. El término "heterociclilo" también incluye "espiroheterociclilo" cuando hay dos posiciones para la sustitución en el mismo átomo de carbono. Ejemplos de los anillos espiro-

heterociclílicos incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, como oxabicyclo[2.2.2]octanil, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanil y 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo. Ejemplos de los anillos heterociclílicos fusionados incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinil, indolinilo e isoindolinilo, donde el heterociclilo puede unirse *a través* de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0046] "Heterocicililaxilo" se refiere al grupo "heterociclilo-alquilo-".

[0047] "Oxima" se refiere al grupo $-CR^y(=NOH)$ en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0048] "Sulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2R^y$, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en el presente documento. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0049] "Sulfinilo" se refiere al grupo $-S(O)R^y$, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento. Ejemplos de sulfinilo son metilsulfinilo, etilsulfinilo, fenilsulfinilo y toluenosulfinilo.

[0050] "Sulfonamido" se refiere a los grupos $-SO_2NR^yR^z$ y $-NR^ySO_2R^z$, donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente, como se define en este documento.

[0051] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) en el átomo o grupo designado que pueden o no ser reemplazados por una fracción distinta del hidrógeno.

[0052] El término "sustituido" utilizado en este documento significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquenil, alquinilo, alquilenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y/o heteroalquilo) en el que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) se reemplaza por un enlace a un átomo de no hidrógeno como, pero no limitado a, alquilo, alquenil, alquinilo, alcoxi, alquiltio, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamoil, carboxilo, éster carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, guanadino, halo, haloalquilo,

haloalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-\text{NHNH}_2$, $=\text{NNH}_2$, imino, imido, hidroxilo, oxo, oxima, nitro, sulfonilo, sulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tiocianato, $-\text{S(O)OH}$, $-\text{S(O)}_2\text{OH}$, sulfonamido, tiol, tioxo, N-óxido, o $-\text{Si(R}^y)_3$, caracterizado porque cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenal, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0053] En ciertas realizaciones, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos alquilo, alquenal, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) se reemplazan independientemente con deuterio, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alquenal, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C(O)R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C(O)OR}^h$, $-\text{NR}^g\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{C(O)R}^g$, $-\text{C(O)OR}^g$, $-\text{OC(O)OR}^g$, $-\text{OC(O)R}^g$, $-\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC(O)NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S(O)R}^g$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^g$, $-\text{OS(O)}_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S(O)}_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S(O)}_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{S(O)}_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$, o $-\text{OCF}_3$. En ciertas realizaciones, "sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) se reemplazan con $-\text{C(O)R}^g$, $-\text{C(O)OR}^g$, $-\text{C(O)NR}^g\text{R}^h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$, o $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$. En lo anterior, R^g y R^h son iguales o diferentes e independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenal, alquino, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicil, heterocilil, heteroarilo y/o heteroarilalquilo. En ciertas realizaciones, "sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) son reemplazados por un enlace a un amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamina, tioalquilo, arilo, aralquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterocicil, heterocilil y/o heteroarilalquilo, o dos de R^g y R^h y R^i se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclílico opcionalmente sustituido con oxo, halo o alquilo opcionalmente sustituido con oxo, halo, amino, hidroxilo, o alcoxi.

[0054] Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales agregados infinitamente (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez se sustituye con un grupo arilo sustituido, que se sustituye por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a (arilo sustituido) arilo sustituido) arilo sustituido. Del mismo modo, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluorinas o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el artesano experto. Cuando se utiliza para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en este documento.

[0055] En ciertas realizaciones, tal como se usan aquí, la frase "uno o más" se refiere a uno a cinco. En ciertas realizaciones, tal como se usan en este documento, la frase "uno o más" se refiere a uno a tres.

[0056] Cualquier compuesto o estructura dada en este documento, también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas etiquetadas isotópicamente de los compuestos. Estas formas de compuestos también pueden denominarse "análogos enriquecidos isotópicamente". Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, 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 , y ^{125}I , respectivamente. Varios compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0057] El término "análogos enriquecidos isotópicamente" incluye "análogos deuterados" de compuestos descritos en este documento en los que uno o más hidrógenos son reemplazados por deuterio, como un hidrógeno en un átomo de carbono. Tales compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto cuando se administran a un mamífero, particularmente a un humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0058] Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden haber mejorado las propiedades de DMPK (metabolismo y farmacocinética de los medicamentos), relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo*, reducción de los requisitos de dosificación y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F , ^3H u ^{11}C puede ser útil para PET o SPECT u otros estudios de imagen. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en un compuesto descrito en este documento.

[0059] La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) está destinado a representar el deuterio.

[0060] En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o base en virtud de la presencia de grupos amino, y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

[0061] Se proporcionan también una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, análogo deuterado, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros y profármacos de los compuestos descritos en este documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas farmacéuticas y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0062] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con ácidos orgánicos. Además, si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal añadida, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, 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. Del mismo modo, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas u orgánicas. 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, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como alquilaminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo})$), aminas dialquilo (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), alquilaminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$), di(alquilo sustituido)aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})$ aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})$ aminas₂), tri(alquilo sustituido)aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), aminas alquenil (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenil})$), aminas dialquenil (es decir, $\text{HN}(\text{alquenil})_2$), aminas trialquenil (es decir, $\text{N}(\text{alquenil})_3$), alquenilaminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenil sustituido})$), di(alquenil sustituido) aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenil sustituido})_2$), tri(alquenil sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenil sustituido})_3$), mono-, di- o tri- cicloalquilo aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$, $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquil})_3$), mono-, di- o tri- arilaminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{arilo})$, $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})_3$), o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0063] Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con los tautómeros del ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, los compuestos son entendidos por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica para comprender tanto la amida como los tautómeros de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0064] Los compuestos de la divulgación, o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden 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 aminoácidos. La presente divulgación está destinada a incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Cuando los compuestos aquí descritos contengan dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z.

[0065] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla varios estereoisómeros, o mezclas de los mismos, e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

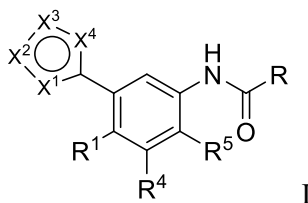
[0066] Los "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0067] Los centros relativos de los compuestos como se muestra aquí se indican gráficamente utilizando el estilo de "enlace grueso" (líneas en negrita o paralelas) y la estereoquímica absoluta se representa utilizando enlaces de cuña (líneas en negrita o paralelas).

[0068] "Profármacos" significa cualquier compuesto que libera un fármaco original activo de acuerdo con una estructura descrita *en la presente* presente en vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto descrito en la presente invención se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto aquí descrito de tal manera que las modificaciones pueden ser escindidas *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se dividan, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos descritos en la presente invención, en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxilo o sulfhidrilo en un compuesto descrito en la presente invención se une a cualquier grupo que pueda ser escindido *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (por ejemplo, acetato, formiato y derivados de benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (por ejemplo, N, N-dimetilaminocarbonilo) de grupos hidroxilo funcionales en compuestos descritos en la presente invención, y similares. La preparación, selección y uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de the A.C.S. Symposium Series; "Design de Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

2.Compuestos

[0069] En este documento se proporcionan compuestos que son inhibidores de SARM1. En ciertas realizaciones, siempre que sea un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde:

X^1 es N, NR^{8a} , O, S o CR^{6a} ;

X^2 es N, NR^{8b} , O, S o CR^{6b} ;

X^3 es N, NR^{8c} o CR^{6c} ;

X^4 es N o CR^{6d} ;

siempre que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sea N, y el anillo que contiene X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sea aromático;

R es $-NR^2R^3$, $-OR^7$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-10} ; en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^1 es halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^2 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^3 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

o R^2 y R^3 juntos forman un heterociclilo, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

R^4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, donde el

alquilo C₁₋₆, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹, donde el alquilo C₁₋₆, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z¹;

R⁷ es C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido de forma opcional con uno a cinco Z¹;

R^{8a}, R^{8b}, y R^{8c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{8a} y R^{6b}, o R^{8b} y R^{6c}, o R^{6b} y R^{6c}, o R^{8c} y R^{6d}, o R^{6c} y R^{6d}, juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^{1a};

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{13})_2$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, o $-NR^{13}C(O)OR^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

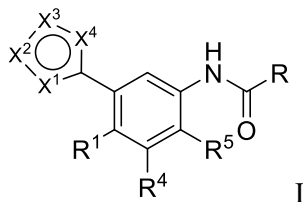
cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, $-OH$, $-SH$, NH_2 , $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-L-C_{1-6}$ alquilo, $-L-C_{2-6}$ alqueno, $-L-C_{2-6}$ alquino, $-L-C_{1-6}$ haloalquilo, $-L-C_{3-10}$ cicloalquilo, $-L$ -heterociclilo, $-L$ -arilo o $-L$ -heteroarilo; y

cada L es independientemente $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $N(C_{1-6}$ alquilo)-, $N(C_{2-6}$ alqueno)-, $N(C_{2-6}$ alquino)-, $N(C_{1-6}$ haloalquilo)-, $N(C_{3-10}$ cicloalquilo)-, $-N$ (heterociclilo)-, $-N$ (arilo)-, $-N$ (heteroarilo)-, $-C(O)-$, $C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_{1-6}$ alquilo)-, $-C(O)N(C_{2-6}$ alqueno)-, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquino)-, $-C(O)N(C_{1-6}$ haloalquilo)-, $-C(O)N(C_{3-10}$ cicloalquilo)-, $-C(O)N$ (heterociclilo)-, $-C(O)N$ (arilo)-, $-C(O)N$ (heteroarilo)-, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)-$, o $S(O)_2NH-$;

donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L está además opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a

cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0070] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, tautómero, estereoisómero, o mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que:

X¹ es N, NR^{8a}, O, S, o CR^{6a};

X² es N, NR^{8b}, O, S, o CR^{6b};

X³ es N, NR^{8c}, o CR^{6c};

X⁴ es N o CR^{6d};

Con la condición de que al menos uno de X¹, X², X³, y X⁴ es N, y el anillo conteniendo X¹, X², X³, y X⁴ es aromático;

R es -NR²R³, -OR⁷, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; donde el alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R² es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R³ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

o R² y R³ juntos forman un heterociclilo, que además puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, y R^{6d} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

R^{8a}, R^{8b}, y R^{8c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{8a} y R^{6b}, o R^{8b} y R^{6c}, o R^{6b} y R^{6c}, o R^{8c} y R^{6d}, o R^{6c} y R^{6d}, juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -

$C(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, o $-NR^{12}C(O)OR^{12}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, o $-NR^{12}C(O)OR^{12}$; donde cada C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, $-OH$, $-SH$, NH_2 , $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-L-C_{1-6}$ alquilo, $-L-C_{2-6}$ alquenilo, $-L-C_{2-6}$ alquinilo, $-L-C_{1-6}$ haloalquilo, $-L-C_{3-10}$ cicloalquilo, $-L$ -heterociclilo, $-L$ -arilo o $-L$ -heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)N(C₁₋₆ alquilo)-, -C(O)N(C₂₋₆ alquenilo)-, -C(O)N(C₂₋₆ alquinilo)-, -C(O)N(C₁₋₆ haloalquilo)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o S(O)₂NH-;

donde cada C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L está además opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, -OH, -SH, NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

con la condición de que ocurra al menos uno de A, B, C, D o E:

A. X¹ es N y X² es NR^{8b}; y

a. cuando R es alquilo C₁₋₆; el alquilo C₁₋₆ está sustituido con halo o cicloalquilo C₃₋₁₀ y opcionalmente de uno a cuatro Z¹; y/o

b. R^{8b} es distinto de hidrógeno; y/o

c. cuando R es -OR⁷; entonces R⁷ no es metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 2-bromoetilo, 2-metoxietilo, 2-cianoetilo, 2-feniletilo, bencilo o 9H-fluoren-9-ilmetilo;

y el compuesto no es:

129628-21-3 éster 2-metil-2-propenílico del ácido carbámico [2,4-dicloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(metiltio)-1H-pirazol-3-il]fenil],

945236-54-4 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-[4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclopropanocarboxamida,

142622-93-3 N-[2,4-dicloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,

142621-98-5 N-[2-cloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-4-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,

2231121-13-2 N-[4-bromo-2-fluoro-5-[2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-tetrazol-5-il]fenil]-1-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida,

2231119-31-4 N-[4-bromo-3-[2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-tetrazol-5-il]fenil]-1-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida,

159291-92-6 1-bromo-N-[2-cloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-4-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida, o

141576-10-5 N-[2-cloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il]-4-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida;

B. X^2 es o NR^{8b} ; y R es $-NR^2R^3$; y

a. R^2 y R^3 no son simultáneamente metilo; y/o

b. cuando X^1 es O; entonces al menos uno de R^{8b} , R^{8c} , R^{6c} o R^{6d} es distinto de hidrógeno; y el compuesto no es:

1150100-88-1 N'-[2,4-difluoro-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-N-fenil-N-4-piperidinilurea,

938467-87-9 N'-[4-cloro-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-N-(3,3-difenilpropil)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-urea,

1808766-39-3 4-(3-clorofenil)-N-[4-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-1-piperazinacarboxamida,

1071521-28-2 4-(3-fluorobenzil)-N-[4-fluoro-3-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-1-piperazinacarboxamida,

1071521-22-6 4-(3-fluorobenzil)-N-[4-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-1-piperazinacarboxamida,

1095716-86-1 N-[4-cloro-3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dihidro-4-(2-metilfenil)-2-(3-piridinil)pirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxamida, o

1150100-22-3 N-[4-[[5-[[4-[[[2,4-difluoro-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]amino]carbonil]fenilamino]-1-piperidinil]metil]-6-metil-2-piridinil]oxi]fenil]metanosulfonamida;

C. X^1 es N o CR^{6a} , X^2 es O, X^3 es N o CR^{6c} y X^4 es N; y

a. donde R es alquilo C1-6, el alquilo C1-6 está sustituido con uno a cinco Z1; y/o

b. R^{6c} no es 4-amino-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-5-tiazolilo, [[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-5-tiazolilo o [[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]amino]-5-tiazolilo; y/o

c. cuando R es -OR⁷; entonces R⁷ no es iso-butilo o terc-butilo;

y el compuesto no es:

2024618-95-7 (α R,5R,8S)-N-[4-cloro-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro- α ,2,5-trimetil-8-quinolineacetamida;

D. X¹ es O, X² es N o CR^{6b}, X³ es CR^{6c}, X⁴ es N, R^{6c} es distinto de hidrógeno; y R es -NR²R³, donde R² y R³ juntos forman un heterociclilo, que puede además estar opcionalmente sustituido independientemente con uno a cinco Z¹; y ocurre al menos uno de los siguientes a.-d.:

a. X² es N; o

b. R¹ es distinto de metilo; o

c. R² y R³ forman un heterociclilo puenteado opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo; o

d. R² y R³ forman un heterociclilo monocíclico de 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo;

y el compuesto no es:

2433600-20-3 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxamida,

1950533-91-1 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida,

1956717-19-3 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxamida,

1951851-26-5 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida,

1950762-35-2 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida,

1948326-39-3 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida,

2390318-25-7 2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida, N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-, 2-óxido, (1S,4S)-,

2134719-79-0 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida,

1951235-51-0 1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-eteno-2H-isoindol-2-carboxamida,

2128457-53-2 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4-azatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-carboxamida,

1943194-72-6 (3aR,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,

1954930-48-3 octahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,

1950392-13-8 1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-carboxamida,

2127527-42-6 octahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-carboxamida,

2321449-65-2 rel-(3aR,4S,7R)-octahidro-3a-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,

1943187-21-0 (4S,7R)-octahidro-3a-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,

2128457-20-3 hexahidro-2-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

2129297-32-9 hexahidro-3,5-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

2430356-12-8 hexahidro-4-metoxi-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

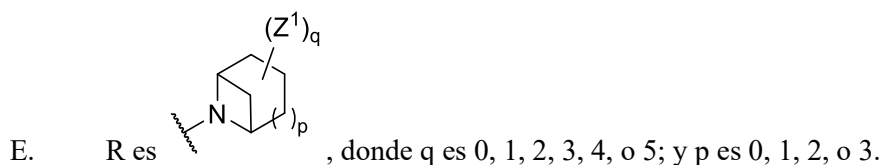
2135054-93-0 hexahidro-3,3-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

2130442-49-6 hexahidro-4,4-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

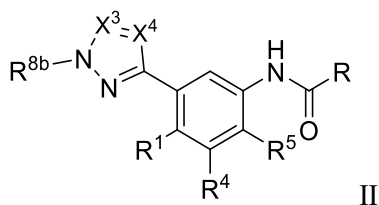
2134261-73-5 hexahidro-2,6-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida, o

1944921-02-1 hexahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-azepina-1-carboxamida; .

y/o



[0071] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X^3 es N o CR^{6c} ;

X^4 es N o CR^{6d} ;

R es $-NR^2R^3$, $-OR^7$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o cicloalquilo C_{3-10} ; donde el alquilo C_{1-6} está sustituido con halo o cicloalquilo C_{3-10} , y opcionalmente uno a cuatro Z^1 ; y donde el alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^1 es halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-6} ; en donde el alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-6} , está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R² es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, el heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z¹;

R³ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z¹;

o R² y R³ juntos forman un heterociclilo, que además puede sustituirse opcionalmente independientemente por uno a cinco Z¹;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

R^{8b} es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{8b} y R^{6c} , o R^{6c} y R^{6d} , juntos forman un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, o $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$; caracterizado porque cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, o $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C₁₋₆, -L-alquenilC₂₋₆, -L-alquinilo C₂₋₆, -L-haloalquilo C₁₋₆, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L está además sustituido opcionalmente de forma independiente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, SF₅, - alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

siempre que:

cuando R sea -OR⁷; entonces R⁷ no sea metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 2-bromoetilo, 2-metoxietilo, 2-cianoetilo, 2-feniletilo, bencilo o 9H-fluoren-9-ilmetilo; y el compuesto no es:

129628-21-3 Éster 2-metil-2-propenílico del ácido [2,4-dicloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(metiltio)-1H-pirazol-3-il]fenil]-carbámico,

945236-54-4 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-[4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclopropanocarboxamida,

142622-93-3 N-[2,4-dicloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,

142621-98-5 N-[2-cloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-4-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida,

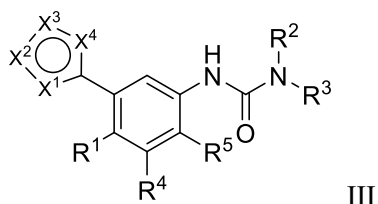
2231121-13-2 N-[4-bromo-2-fluoro-5-[2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-tetrazol-5-il]fenil]-1-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida,

2231119-31-4 N-[4-bromo-3-[2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-tetrazol-5-il]fenil]-1-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxamida,

159291-92-6 1-bromo-N-[2-cloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-4-fluorofenil]ciclopropanocarboxamida, o

141576-10-5 N-[2-cloro-5-[4-cloro-1-metil-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il]-4-fluorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida.

[0072] En ciertas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X^1 es N, NR^{8a} , O, S, o CR^{6a} ;

X^2 es N or NR^{8b} ;

X^3 es N, NR^{8c} , o CR^{6c} ;

X^4 es N o CR^{6d} ;

Con la condición de que el anillo conteniendo X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es aromático;

R^1 es halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-6} ; donde el alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-6} , está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , el heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z^1 ;

R^3 es alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , el heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z^1 ;

o R^2 y R^3 juntos forman un heterociclilo, que además puede sustituirse opcionalmente por uno a cinco Z^1 ;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{8a}, R^{8b}, y R^{8c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{6a} y R^{8b}, R^{8b} y R^{6c}, o R^{8c} y R^{6d}, o R^{6c} y R^{6d}, juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a};

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{13})_2$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, o $-NR^{13}C(O)OR^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, L-alquilo C_{1-6} , L-haloalquilo C_{1-6} , L-alquenil C_{2-6} , L-alquinilo C_{2-6} , L-cicloalquilo C_{3-10} , L-heterociclilo, L-arilo, L-heteroarilo; y

cada L es independientemente $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})-$, $N(\text{alquenil } C_{2-6})-$, $N(\text{alquinilo } C_{2-6})-$, $N(\text{haloalquilo } C_{1-6})-$, $N(\text{cicloalquilo } C_{3-10})-$, $-N(\text{heterociclilo})-$, $-N(\text{arilo})-$, $-N(\text{heteroarilo})-$, $-C(O)-$, $C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-$, $-C(O)N(\text{alquenil } C_{2-6})-$, $-C(O)N(\text{alquinilo } C_{1-6})-$, $-C(O)N(\text{haloalquilo } C_{1-6})-$, $-C(O)N(\text{cicloalquilo } C_{1-6})-$, $-C(O)N(\text{heterociclilo})-$, $-C(O)N(\text{arilo})-$, $-C(O)N(\text{heteroarilo})-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)-$, o $-S(O)_2NH-$;

donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes

seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

siempre que:

R² y R³ no sean simultáneamente metilo;

cuando X¹ sea O; entonces al menos uno de R^{8b}, R^{8c}, R^{6c} o R^{6d} sea distinto de hidrógeno; y

el compuesto no es:

1150100-88-1 N'-[2,4-difluoro-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-N-fenil-N-4-piperidinilurea,

938467-87-9 N'-[4-cloro-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-N-(3,3-difenilpropil)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-urea,

1808766-39-3 4-(3-clorofenil)-N-[4-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-1-piperazinacarboxamida,

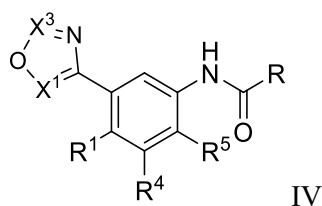
1071521-28-2 4-(3-fluorobenzoil)-N-[4-fluoro-3-[3-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-1-piperazinacarboxamida,

1071521-22-6 4-(3-fluorobenzoil)-N-[4-fluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-1-piperazinacarboxamida,

1095716-86-1 N-[4-cloro-3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dihidro-4-(2-metilfenil)-2-(3-piridinil)pirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxamida, o

1150100-22-3 N-[4-[[[5-[[[4-[[[2,4-difluoro-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]amino]carbonil]fenilamino]-1-piperidinil]metil]-6-metil-2-piridinil]oxi]fenil]metanosulfonamida.

[0073] En ciertas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X¹ es N o CR^{6a};

X³ es N o CR^{6c};

R es -NR²R³, -OR⁷, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido con uno a cinco Z¹; y donde el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; donde el alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R² es alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, el heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z¹;

R³ es alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, el heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z¹;

o R² y R³ juntos forman un heterociclilo, que además puede sustituirse opcionalmente por uno a cinco Z¹;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{6a} y R^{6c} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂,

o $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$; caracterizado porque cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^7 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, o $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, o $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, L-alquilo C₁₋₆, L-haloalquilo C₁₋₆, L-alquenil C₂₋₆, L-alquinilo C₂₋₆, L-cicloalquilo C₃₋₁₀, L-heterociclilo, L-arilo, L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

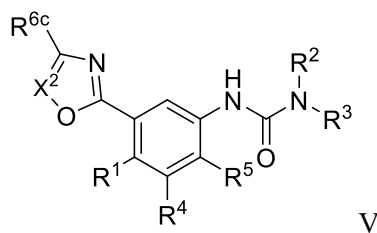
siempre que:

R^{6c} no sea 4-amino-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-5-tiazolilo, [[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]amino]-5-tiazolilo o [[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]amino]-5-tiazolilo;

cuando R sea -OR⁷; entonces R⁷ no sea iso-butilo o terc-butilo; y el compuesto no sea:

2024618-95-7 (α R,5R,8S)-N-[4-cloro-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahydro- α ,2,5-trimetil-8-quinolineacetamida.

[0074] En ciertas realizaciones, el compuesto está representado por la Fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X² es N o CR^{6b};

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; donde el alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R² y R³ juntos forman un heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido además con uno a cinco Z¹;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{6b} es independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{6c} es halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

o R^{6b} y R^{6c} juntos forman un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno a cinco Z¹;

cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, o $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, o $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, L-alquilo C_{1-6} , L-haloalquilo C_{1-6} , L-alquenil C_{2-6} , L-alquinilo C_{2-6} , L-cicloalquilo C_{3-10} , L-heterociclilo, L-arilo, L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenil C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₁₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

siempre que se dé uno o más de los siguientes casos:

X² es N;

R¹ es distinto de metilo;

R² y R³ forman un heterociclilo puenteado opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo; o

R² y R³ forman un heterociclilo monocíclico de 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo;

y el compuesto no es:

2433600-20-3 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxamida,

1950533-91-1 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxamida,

1956717-19-3 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxamida,

1951851-26-5 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida,

1950762-35-2 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida,

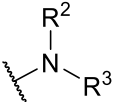
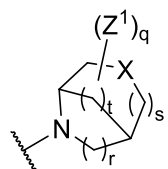
1948326-39-3 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida,

- 2390318-25-7 2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida, N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-, 2-óxido, (1S,4S)-,
- 2134719-79-0 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida,
- 1951235-51-0 1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-eteno-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 2128457-53-2 N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4-azatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano-4-carboxamida,
- 1943194-72-6 (3aR,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 1954930-48-3 octahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 1950392-13-8 1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 2127527-42-6 octahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 2321449-65-2 rel-(3aR,4S,7R)-octahidro-3a-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 1943187-21-0 (4S,7R)-octahidro-3a-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-4,7-metano-2H-isoindol-2-carboxamida,
- 2128457-20-3 hexahidro-2-metil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,
- 2129297-32-9 hexahidro-3,5-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,
- 2430356-12-8 hexahidro-4-metoxi-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,
- 2135054-93-0 hexahidro-3,3-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

2130442-49-6 hexahidro-4,4-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida,

2134261-73-5 hexahidro-2,6-dimetil-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-1H-azepina-1-carboxamida, o

1944921-02-1 hexahidro-N-[4-metil-3-(4-metil-2-oxazolil)fenil]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-azepina-1-carboxamida.

[0075] En ciertas realizaciones, R o el resto  es , el cual puede estar opcionalmente fusionado a arilo C₆; donde:

q es 0, 1, 2, o 3;

r es 0 o 1;

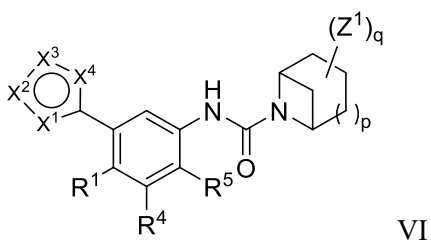
s es 0, 1, o 2;

t es 1 o 2;

X es CH₂, CHZ¹, C(Z¹)₂, NR⁹, O, o S; y

R⁹ es H o Z¹.

[0076] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X¹ es N, NR^{8a}, O, S, o CR^{6a};

X² es N, NR^{8b}, O, S, o CR^{6b};

X^3 es N, NR^{8c} , o CR^{6c} ;

X^4 es N o CR^{6d} ;

Con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es N, y el anillo conteniendo X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es aromático;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p es 0, 1, 2, o 3;

R^1 es halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} , alquino C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-6} ; donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-10} , está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; caracterizado porque cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^{8a} , R^{8b} , y R^{8c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z^1 ;

o R^{8a} y R^{6b} , o R^{8b} y R^{6c} , o R^{6b} y R^{6c} , o R^{8c} y R^{6d} , o R^{6c} y R^{6d} , juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, o $-NR^{12}C(O)OR^{12}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{13})_2$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, o $-NR^{13}C(O)OR^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, L-alquilo C₁₋₆, L-haloalquilo C₁₋₆, L-alquenil C₂₋₆, L-alquinilo C₂₋₆, L-cicloalquilo C₃₋₁₀, L-heterociclilo, L-arilo, L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenil C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₁₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

[0077] En ciertas realizaciones de las Fórmulas divulgadas en este documento, cada Z^1 es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; en donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

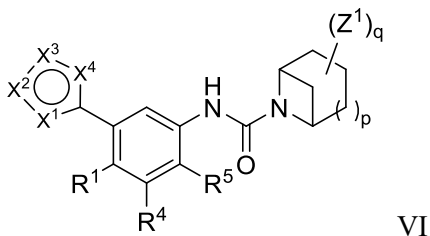
cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

[0078] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X^1 es N, NR^{8a}, O, S, o CR^{6a};

X^2 es N, NR^{8b}, O, S, o CR^{6b};

X^3 es N, NR^{8c}, o CR^{6c};

X^4 es N o CR^{6d};

Con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es N, y el anillo conteniendo X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 es aromático;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p es 0, 1, 2, o 3;

R^1 es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; donde el alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; caracterizado porque cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^1 ;

R^{8a} , R^{8b} , y R^{8c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z^1 ;

o R^{8a} y R^{6b} , o R^{8b} y R^{6c} , o R^{6b} y R^{6c} , o R^{8c} y R^{6d} , o R^{6c} y R^{6d} , juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

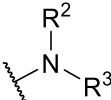
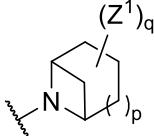
cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, o $-NR^{12}C(O)OR^{12}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a} ;

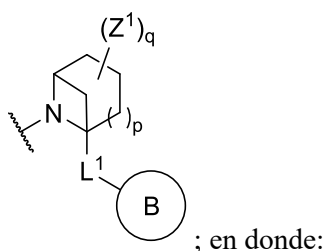
cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo.

[0079] En ciertas realizaciones, R, la fracción , o la fracción  es

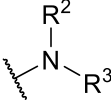
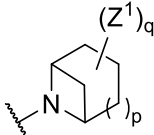


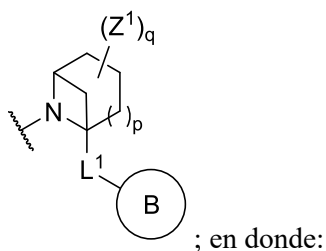
q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

El anillo B es cicloquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ; y

L^1 es un enlace, alquilenos C_{1-4} , alquenilenos C_{2-4} , o alquinilenos C_{2-4} .

[0080] En ciertas realizaciones, R, la fracción , o la fracción  es



q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

El anillo B es cicloquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b}; y

L¹ es un enlace, alquileo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, o alquinileno C₂₋₄.

[0081] En ciertas realizaciones, p es 1.

[0082] En ciertas realizaciones, q es 1 o 2.

[0083] En ciertas realizaciones, R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o metilo.

[0084] En ciertas realizaciones, R¹ es flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclobutilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con ciano o metilo.

[0085] En ciertas realizaciones, R¹ es cloro, ciano o trifluorometilo.

[0086] En ciertas realizaciones, L¹ es un enlace o alquileo C₁₋₄. En ciertas realizaciones, L₁ es un enlace o alquileo C₁₋₂. En ciertas realizaciones, L¹ es un enlace o -CH₂-. En ciertas realizaciones, L¹ es un enlace.

[0087] En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1a}.

En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1a}, y L¹ es un enlace o alquileo C₁₋₂. En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1a}, y L¹ es un enlace o CH₂. En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo y L¹ es un enlace. En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1a}, L¹ es un enlace, q es 1, y Z¹ es alquilo C₁₋₆.

[0088] En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b}.

En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b}, y L¹ es un enlace o alquileo C₁₋₂. En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b}, y L¹ es un enlace o CH₂. En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo y L¹ es un enlace. En ciertas realizaciones, el anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b}, L¹ es un enlace, q es 1 y Z¹ es alquilo C₁₋₆.

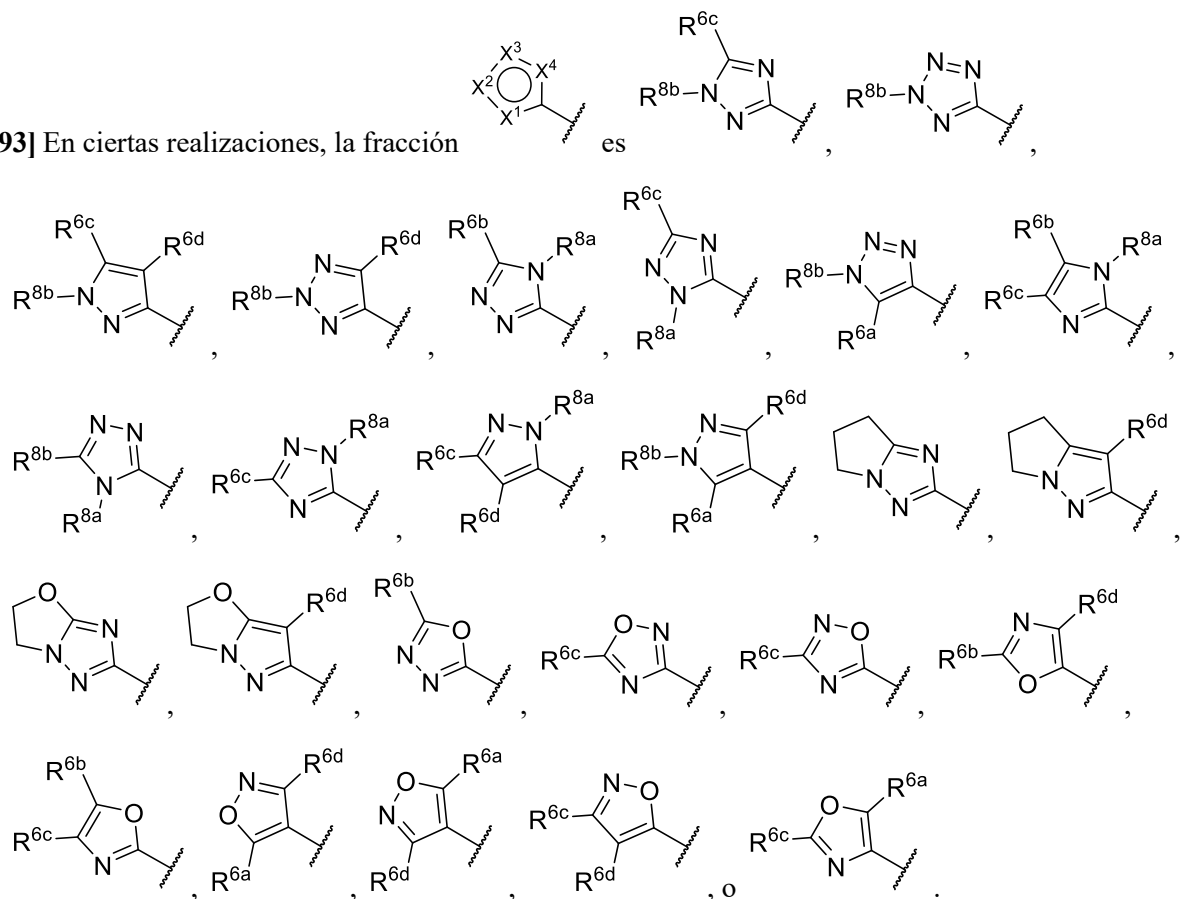
[0089] En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

[0090] En ciertas realizaciones, R⁴ es hidrógeno o metilo.

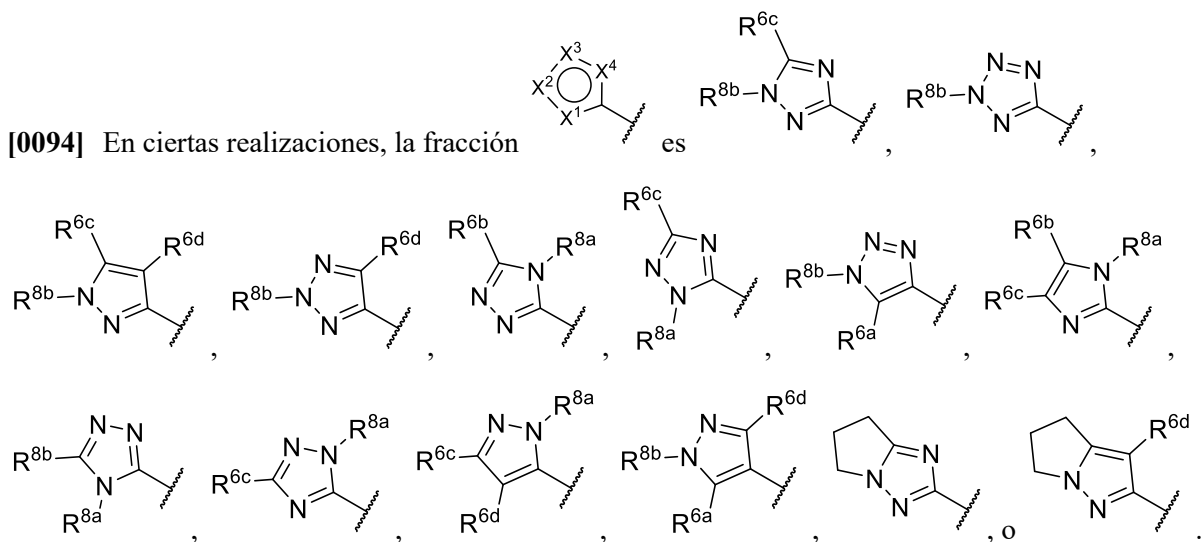
[0091] En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o halo.

[0092] En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno o flúor.

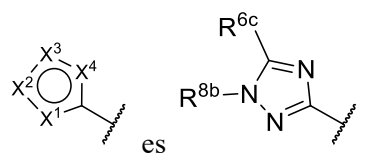
[0093] En ciertas realizaciones, la fracción

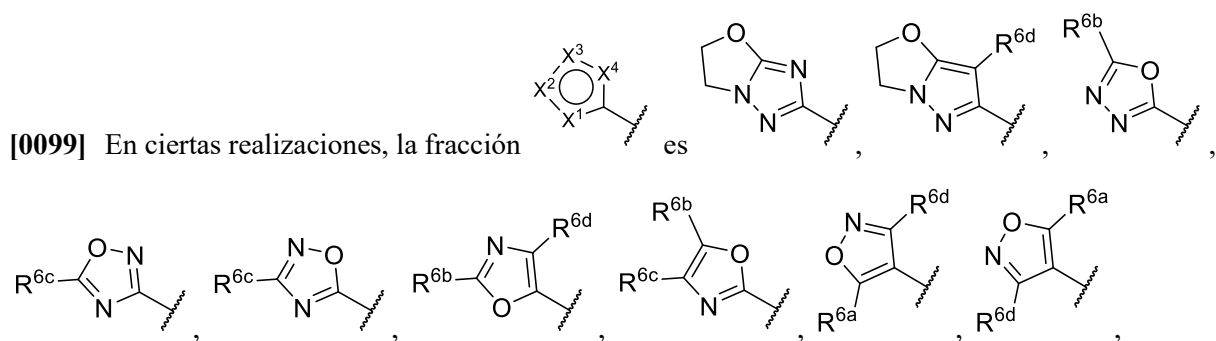
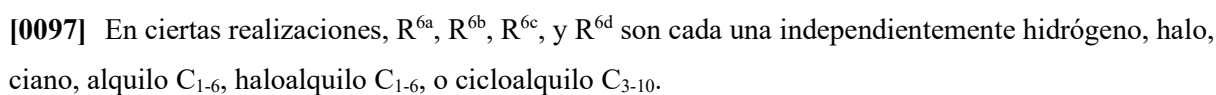


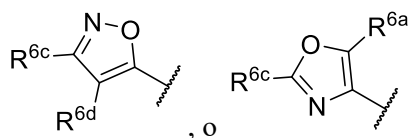
[0094] En ciertas realizaciones, la fracción



[0095] En ciertas realizaciones, la fracción







; y R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , y R^{6d} son cada una independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-10} .

[0100] En ciertas realizaciones, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxietilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

[0101]

[0102] En ciertas realizaciones, cada Z^1 es independientemente halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo, $-OR^{12}$ o $-C(O)OR^{12}$; en donde cada alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cinco hidroxilo, metoxi o metilo.

[0103] En ciertas realizaciones, R es $-OR^7$.

[0104] En ciertas realizaciones, R es $-OR^7$ y R^7 es bencilo o ciclobutilo.

[0105] En ciertas realizaciones, R es $-NR^2R^3$.

[0106] En ciertas realizaciones, R es $-NR^2R^3$, y R^2 y R^3 juntos forman un heterociclilo, que puede además estar independientemente opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 .

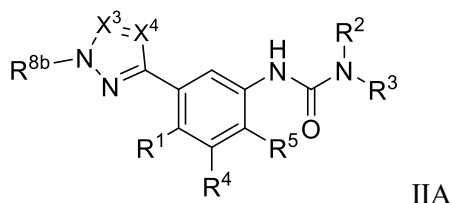
[0107] En ciertas realizaciones, R es $-NR^2R^3$, y R^2 y R^3 juntos forman un heterociclilo, que puede además estar independientemente opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ; donde cada Z^1 es independientemente flúor, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o fenilo.

[0108] En ciertas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 .

[0109] En ciertas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ; donde cada Z^1 es independientemente flúor, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, fenilo o piridilo.

[0110] En ciertas realizaciones, cada Z^1 es independientemente halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo, alcoxi C_{1-6} o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ; donde cada alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cinco hidroxilo, metoxi o metilo.

[0111] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIA:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

X^3 es N o CR^{6c} ;

X^4 es N o CR^{6d} ;

R^1 es halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , o cicloalquilo C_{3-6} ; en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o cicloalquilo C_{3-10} , está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , el heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z^1 ;

R^3 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno a cinco Z^1 ;

o R^2 y R^3 juntos forman un heterociclilo, que además puede sustituirse opcionalmente independientemente por uno a cinco Z^1 ;

R^4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z^1 ;

R^5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; donde el

alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, aril, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde cada alquil C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{8b} y R^{6c}, o R^{6c} y R^{6d}, juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a};

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a};

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NR¹³S(O)R¹³, -NR¹³S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹³)₂, -S(O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)₂N(R¹³)₂, -OC(O)N(R¹³)₂, o -NR¹³C(O)OR¹³; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

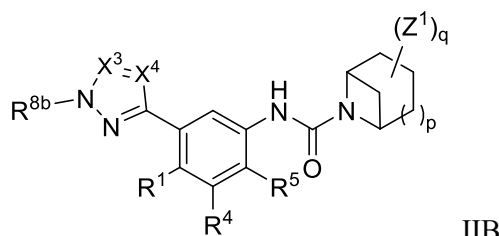
cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C₁₋₆, -L-alquenilC₂₋₆, -L-alquinilo C₂₋₆, -L-haloalquilo C₁₋₆, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, - alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalkoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0112] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la Fórmula IIB:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

X³ es N o CR^{6c};

X⁴ es N o CR^{6d};

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, NO₂, alquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀, heterociclil, aril, heteroaril, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -

NR¹¹C(O)OR¹¹; donde cada alquil C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{8b} y R^{6c}, o R^{6c} y R^{6d}, juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a};

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a};

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NR¹³S(O)R¹³, -NR¹³S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹³)₂, -S(O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)₂N(R¹³)₂, -OC(O)N(R¹³)₂, o -

$\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

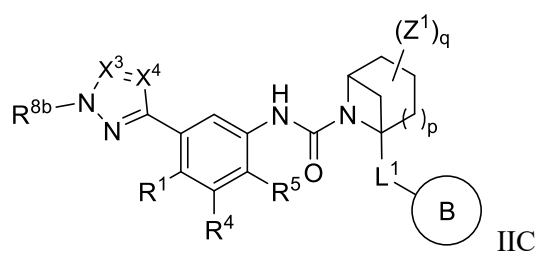
cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{L}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{L}$ -alquenilo C_{2-6} , $-\text{L}$ -alquinilo C_{2-6} , $-\text{L}$ -haloalquilo C_{1-6} , $-\text{L}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{L}$ -heterociclilo, $-\text{L}$ -arilo o $-\text{L}$ -heteroarilo; y

cada L es independientemente $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-$, $\text{N}(\text{alquenilo } \text{C}_{2-6})-$, $\text{N}(\text{alquinilo } \text{C}_{2-6})-$, $\text{N}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-6})-$, $\text{N}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-10})-$, $-\text{N}(\text{heterociclilo})-$, $-\text{N}(\text{arilo})-$, $-\text{N}(\text{heteroarilo})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquenilo } \text{C}_{2-6})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquinilo } \text{C}_{2-6})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-6})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-10})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{heterociclilo})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{arilo})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{heteroarilo})-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHS}(\text{O})-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$;

donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, ciano, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalkoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0113] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIC:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

L¹ es un enlace, alquilenilo C₁₋₄, alquenilenilo C₂₋₄, o alquinilenilo C₂₋₄;

El anillo B es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b};

X³ es N o CR^{6c};

X⁴ es N o CR^{6d};

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde el alquilo C₁₋₆, el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco Z¹;

R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)R¹¹, -NR¹¹S(O)₂R¹¹, -S(O)N(R¹¹)₂, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹S(O)₂N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, o -NR¹¹C(O)OR¹¹; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z¹;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

o R^{8b} y R^{6c} , o R^{6c} y R^{6d} , juntos forman un cicloalquilo de 5 miembros o un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, o $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$; caracterizado porque cada alquilo C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, o $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C₁₋₆, -L-alquenilC₂₋₆, -L-alquinilo C₂₋₆, -L-haloalquilo C₁₋₆, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, - alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalkoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0114] En ciertas realizaciones, L^1 es un enlace.

[0115] En ciertas realizaciones, R^1 es halo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos.

[0116] En ciertas realizaciones, R^1 es halo o haloalquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R^1 es halo o CF₃.

[0117] En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno.

[0118] En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno o halo.

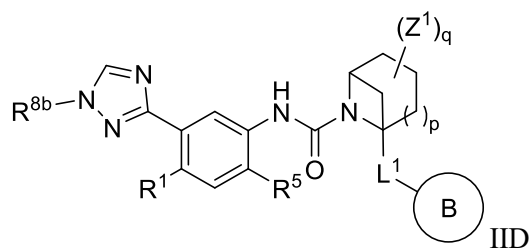
[0119] En ciertas realizaciones, X^3 es CR^{6c}.

[0120] En ciertas realizaciones, X^4 es N.

[0121] En ciertas realizaciones, X^3 es CR^{6c}; y X^4 es N.

[0122] En ciertas realizaciones, R^{8b} es alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R^{8b} es metilo.

[0123] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IID:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

L¹ es un enlace, alquileo C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄, o alquinileno C₂₋₄;

El anillo B es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b};

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; en donde el alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno o halo;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NR¹³S(O)R¹³, -NR¹³S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹³)₂, -S(O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)₂N(R¹³)₂, -OC(O)N(R¹³)₂, o -NR¹³C(O)OR¹³; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

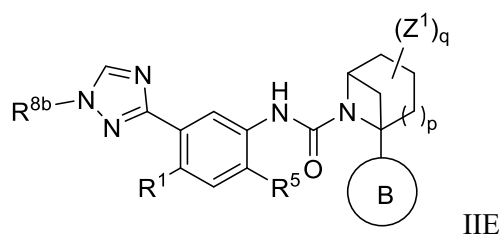
cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C₁₋₆, -L-alquenilo C₂₋₆, -L-alquinilo C₂₋₆, -L-haloalquilo C₁₋₆, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, - alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0124] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIE:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

El anillo B es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b};

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno o halo;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NR¹³S(O)R¹³, -NR¹³S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹³)₂, -S(O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)₂N(R¹³)₂, -OC(O)N(R¹³)₂, o -NR¹³C(O)OR¹³; donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C_{1-6} , -L-alquenilo C_{2-6} , -L-alquinilo C_{2-6} , -L-haloalquilo C_{1-6} , -L-cicloalquilo C_{3-10} , -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C_{1-6})-, N(alquenilo C_{2-6})-, N(alquinilo C_{2-6})-, N(haloalquilo C_{1-6})-, N(cicloalquilo C_{3-10})-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C_{1-6})-, -C(O)N(alquenilo C_{2-6})-, -C(O)N(alquinilo C_{2-6})-, -C(O)N(haloalquilo C_{1-6})-, -C(O)N(cicloalquilo C_{3-10})-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

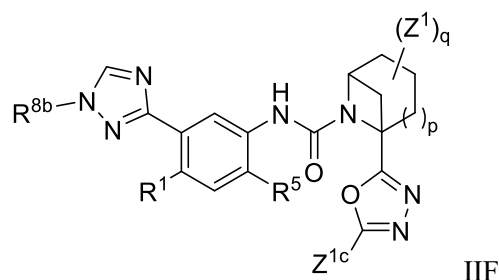
donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, - alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalkoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0125] En ciertas realizaciones, R^{8b} es alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^{8b} es metilo.

[0126] En ciertas realizaciones, el anillo B es oxadiazol opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^{1b} .

[0127] En ciertas realizaciones, p es 1. En ciertas realizaciones, p es 2. En ciertas realizaciones, p es 0. En ciertas realizaciones, q es 0. En ciertas realizaciones, q es 1. En ciertas realizaciones, q es 2. En ciertas realizaciones, q es 3.

[0128] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIF:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

q es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, o 3;

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, o cicloalquilo C₃₋₁₀, está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z¹;

R⁵ es hidrógeno o halo;

R^{8b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z¹;

cada Z¹ es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹²)₂, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -NR¹²S(O)R¹², -NR¹²S(O)₂R¹², -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)N(R¹²)₂, -NR¹²S(O)₂N(R¹²)₂, -OC(O)N(R¹²)₂, o -NR¹²C(O)OR¹²; caracterizado porque cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1a};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -N(R¹³)₂, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)R¹³, -NR¹³S(O)R¹³, -NR¹³S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹³)₂, -S(O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³C(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)N(R¹³)₂, -NR¹³S(O)₂N(R¹³)₂, -OC(O)N(R¹³)₂, o -NR¹³C(O)OR¹³; donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclílico, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cinco Z^{1b};

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C₁₋₆, -L-alquenilC₂₋₆, -L-alquinilo C₂₋₆, -L-haloalquilo C₁₋₆, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

Z^{1c} es hidrógeno o Z^{1b};

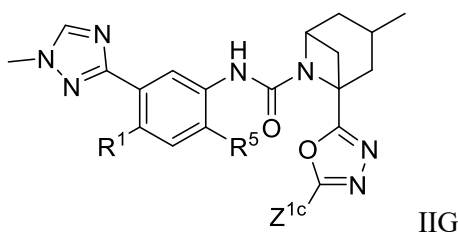
cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, SF₅, - alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0129] En ciertas realizaciones, cada Z¹ es independientemente halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo, -OR¹² o -C(O)OR¹²; en donde cada alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con uno a cinco hidroxilo, metoxi o metilo.

[0130] En ciertas realizaciones, cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; en donde cada alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ está independientemente opcionalmente sustituido con hidroxilo o metoxi.

[0131] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIG:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros de los mismos, en el que:

R¹ es halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆; en donde el alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos;

R⁵ es hidrógeno o halo;

Z^{1c} es hidrógeno o Z^{1b};

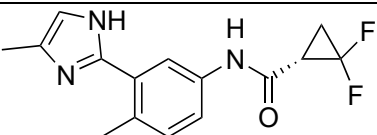
Z^{1b} es halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -L-alquilo C₁₋₆, -L-alquenil C₂₋₆, -L-alquinilo C₂₋₆, -L-haloalquilo C₁₋₆, -L-cicloalquilo C₃₋₁₀, -L-heterociclilo, -L-arilo o -L-heteroarilo; y

cada L es independientemente -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, N(alquilo C₁₋₆)-, N(alquenilo C₂₋₆)-, N(alquinilo C₂₋₆)-, N(haloalquilo C₁₋₆)-, N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -N(heterociclilo)-, -N(arilo)-, -N(heteroarilo)-, -C(O)-, C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)-, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)-, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₆)-, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₀)-, -C(O)N(heterociclilo)-, -C(O)N(arilo)-, -C(O)N(heteroarilo)-, -NHC(O)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)-, o -S(O)₂NH-;

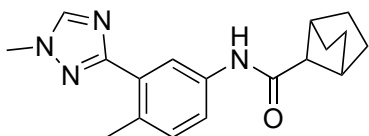
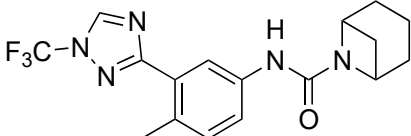
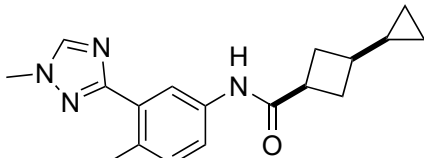
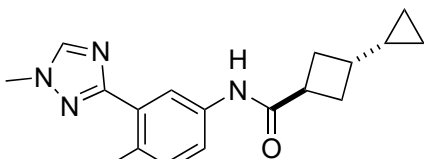
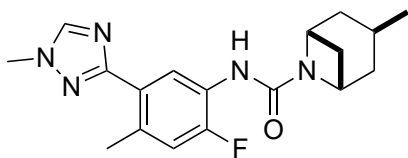
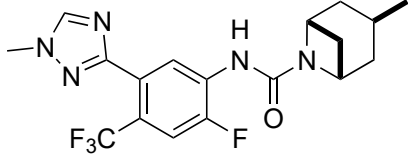
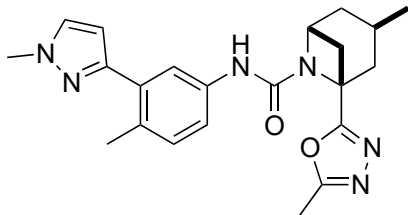
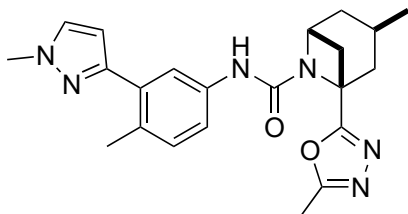
donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L se sustituye opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, -SF₅, - alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

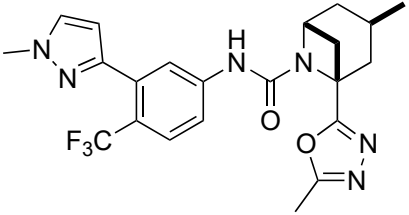
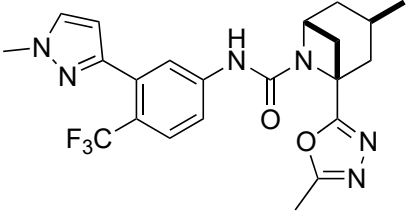
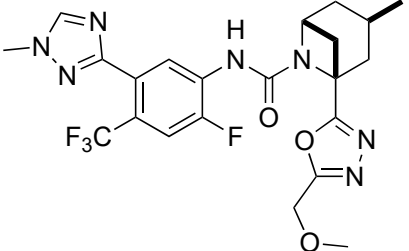
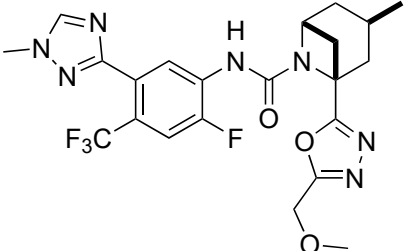
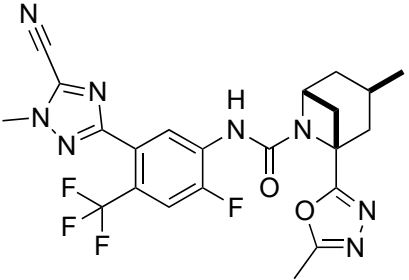
[0132] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, profármaco, estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros de los mismos:

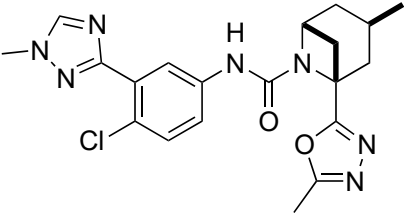
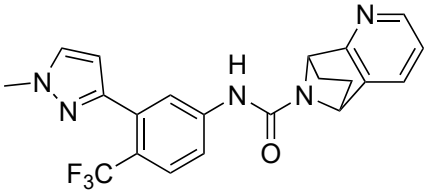
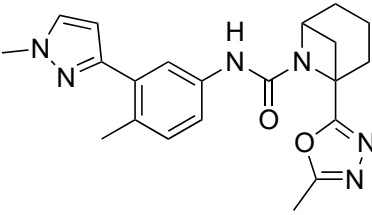
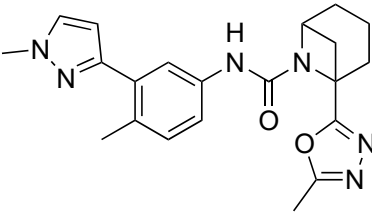
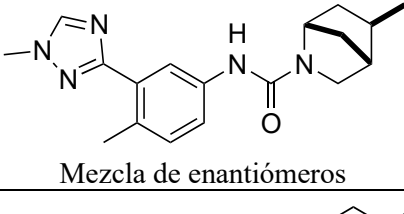
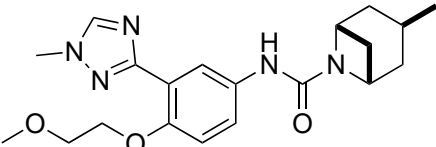
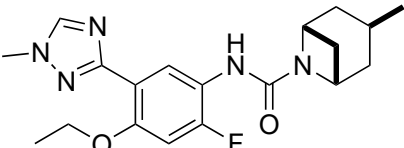
Tabla 1

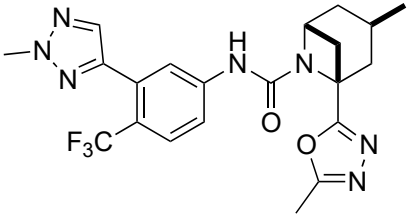
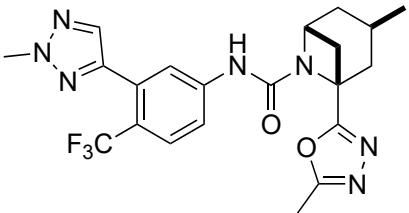
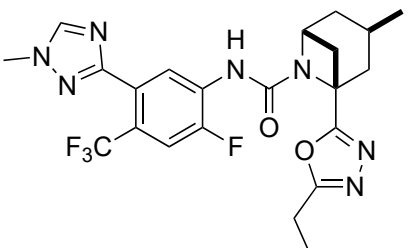
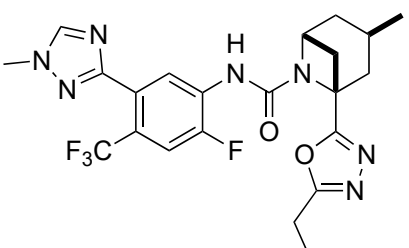
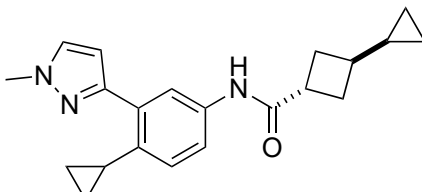
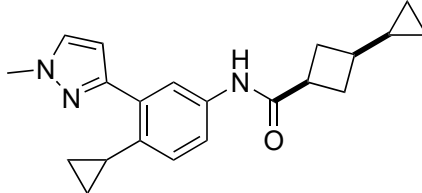
Ej.	Estructura
A-1	

Ej.	Estructura
A-2	Mezcla de enantiómeros
A-3	Mezcla de enantiómeros
A-4	
A-5	
A-6	
A-7	
A-8	
A-9	

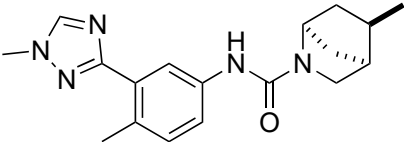
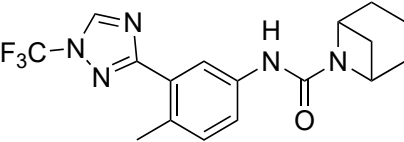
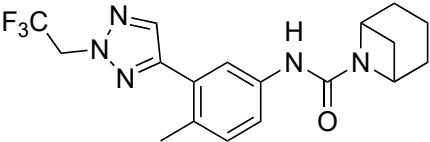
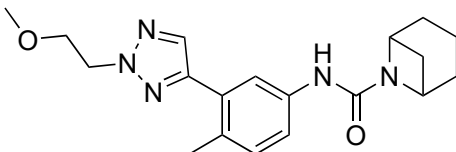
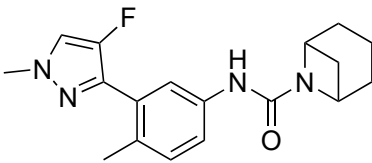
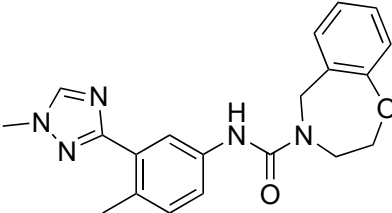
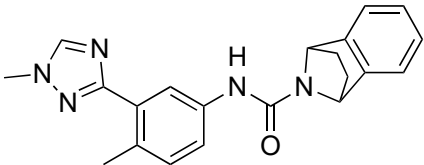
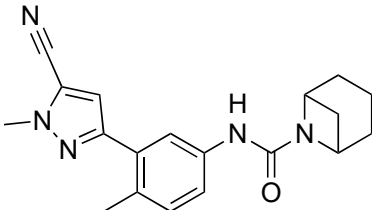
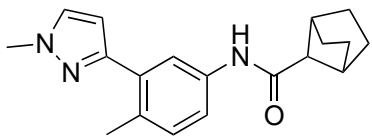
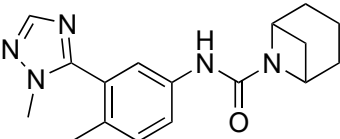
Ej.	Estructura
A-10	
A-11	
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-17	 Único enantiómero desconocido, segunda elución

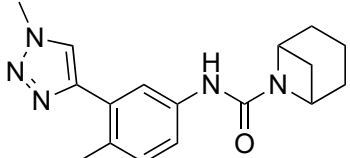
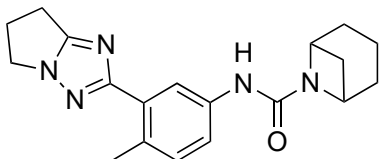
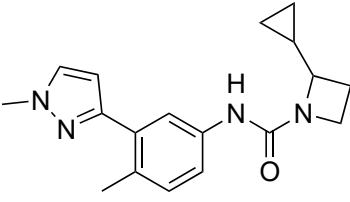
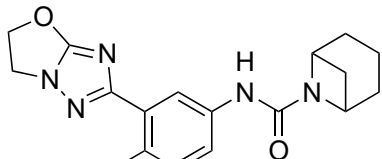
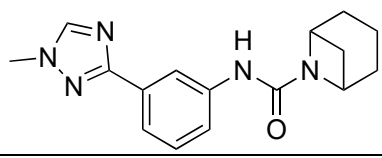
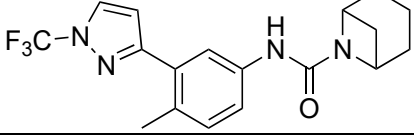
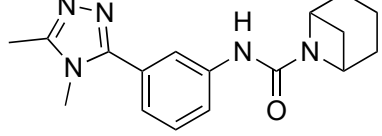
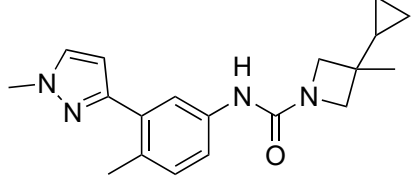
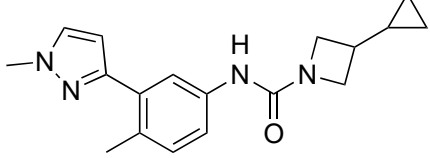
Ej.	Estructura
A-18	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-19	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-20	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-21	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-22	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34

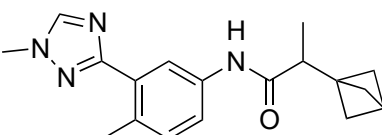
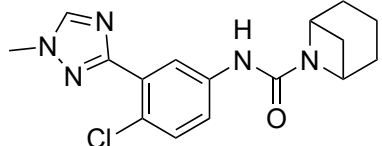
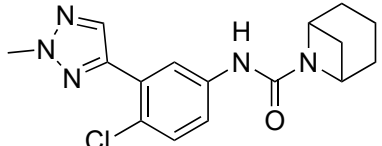
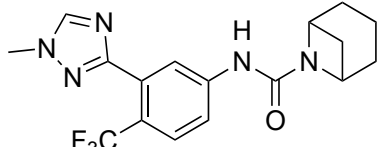
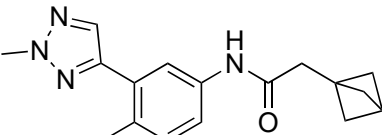
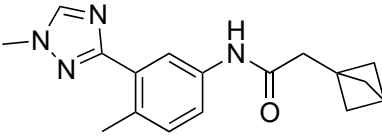
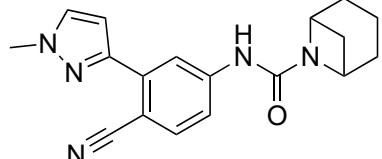
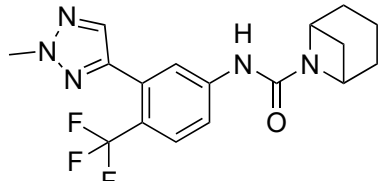
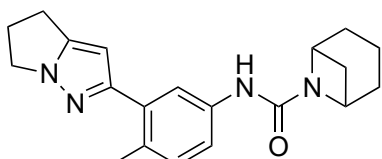
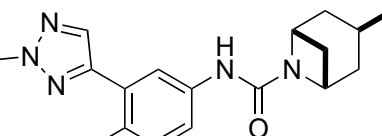
Ej.	Estructura
A-23	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-24	 Mezcla de enantiómeros
A-25	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-26	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-27	 Mezcla de enantiómeros
A-28	
A-29	

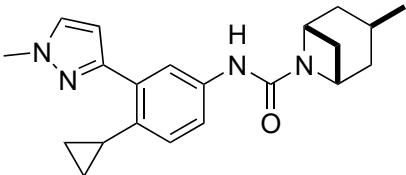
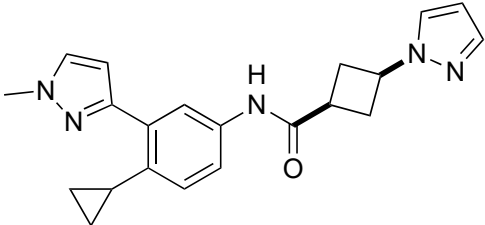
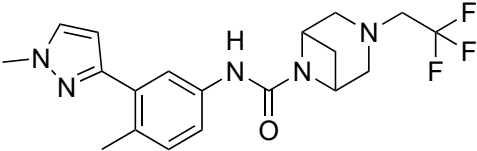
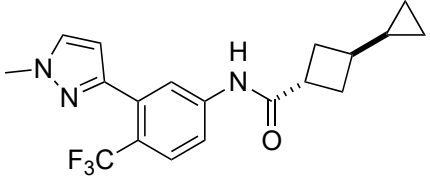
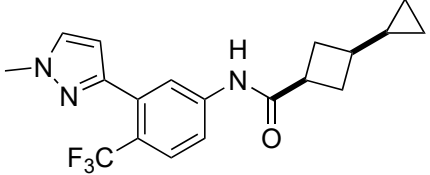
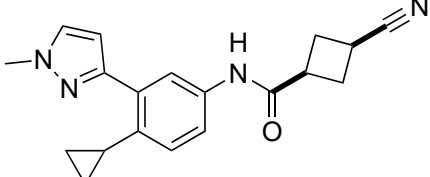
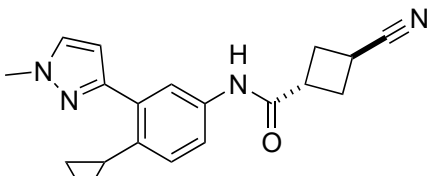
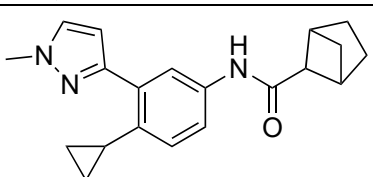
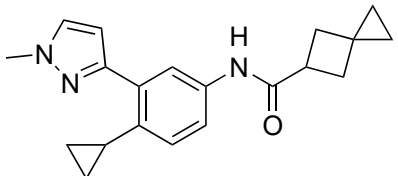
Ej.	Estructura
A-30	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-31	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-32	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-33	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-34	
A-35	

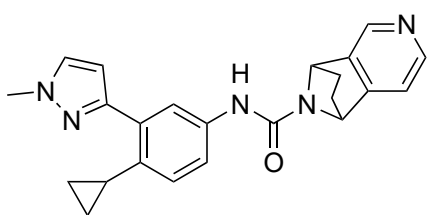
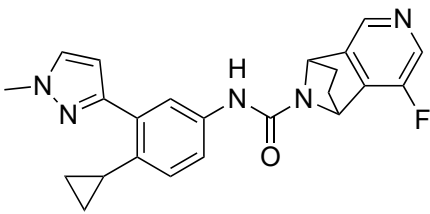
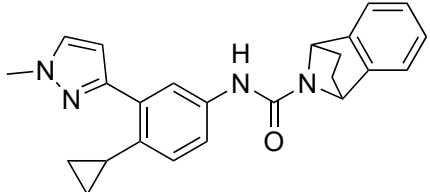
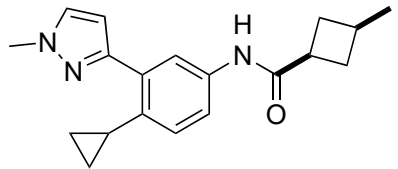
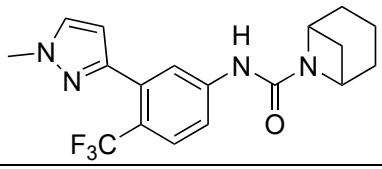
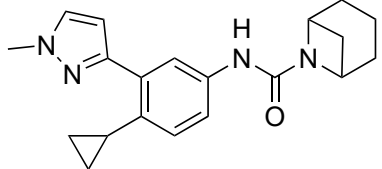
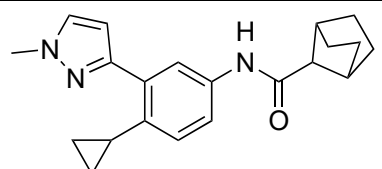
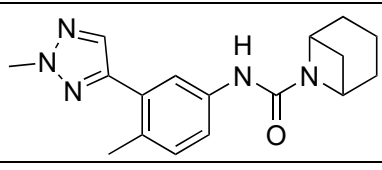
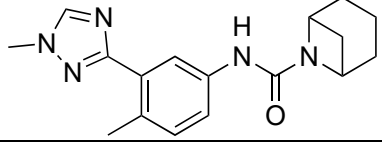
Ej.	Estructura
A-36	
A-37	
A-38	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-39	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-40	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-41	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-42	
A-43	 Mezcla de enantiómeros

Ej.	Estructura
A-44	 Mezcla de enantiómeros
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	
A-49	
A-50	
A-51	
A-52	
A-53	

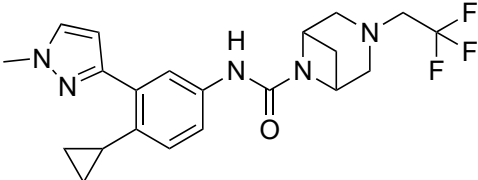
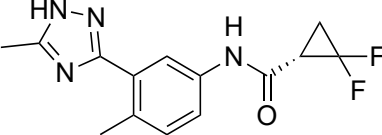
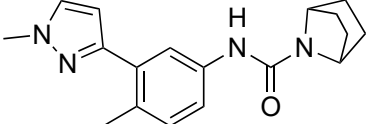
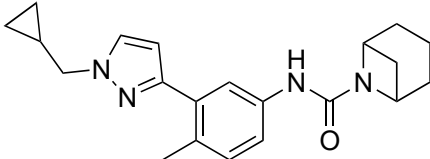
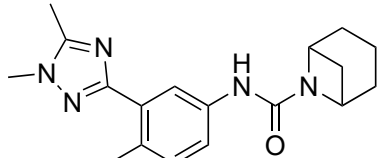
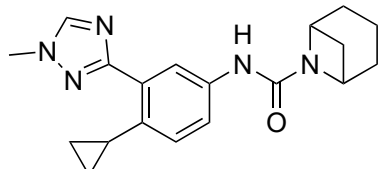
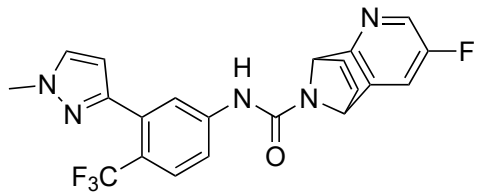
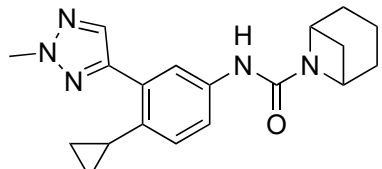
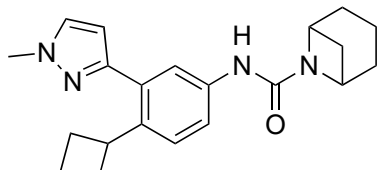
Ej.	Estructura
A-54	
A-55	
A-56	 Mezcla de enantiómeros
A-57	
A-58	
A-59	
A-60	
A-61	
A-62	

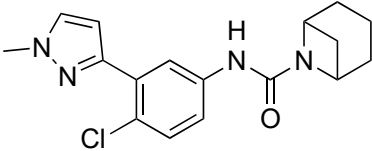
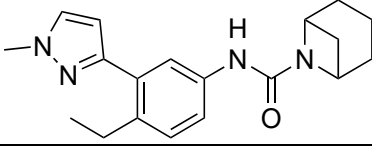
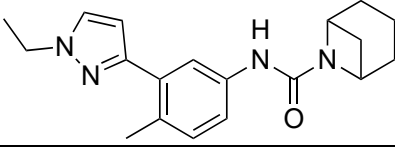
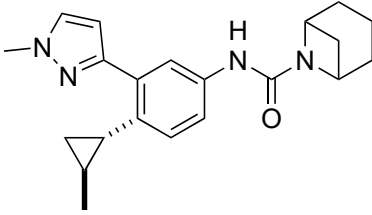
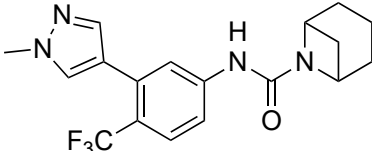
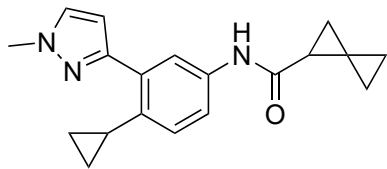
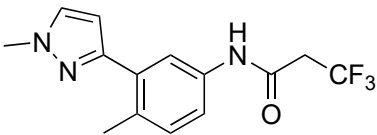
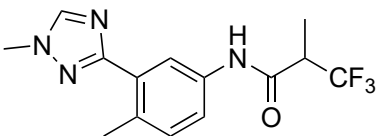
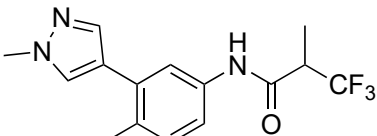
Ej.	Estructura
A-63	 Mezcla de enantiómeros
A-64	
A-65	
A-66	
A-67	
A-68	
A-69	
A-70	
A-71	
A-72	

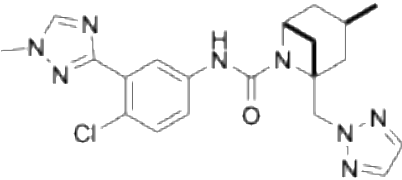
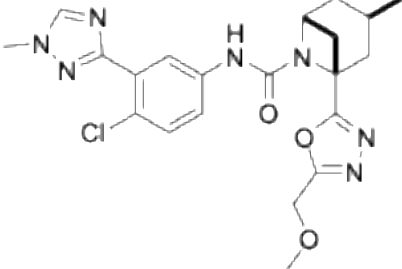
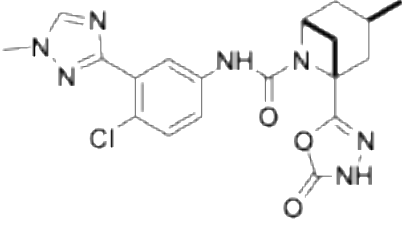
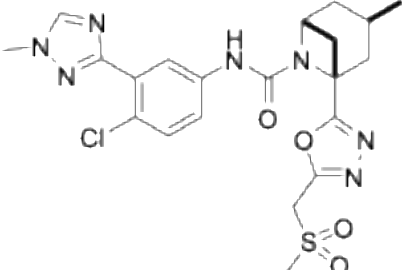
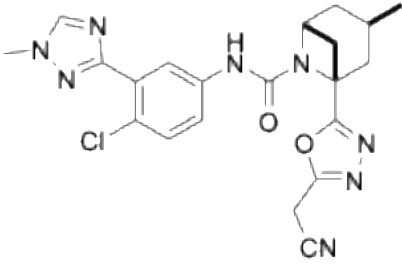
Ej.	Estructura
A-73	
A-74	
A-75	
A-76	
A-77	
A-78	
A-79	
A-80	
A-81	

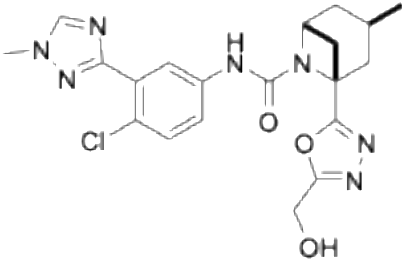
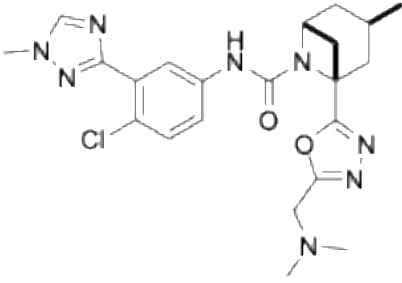
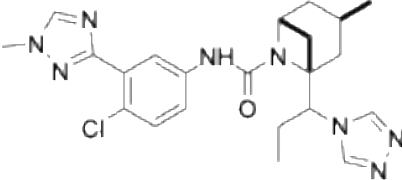
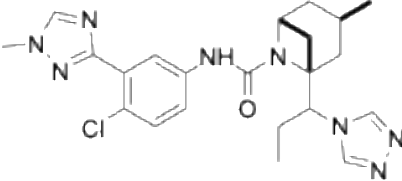
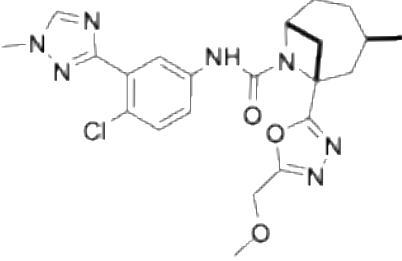
Ej.	Estructura
A-82	 Mezcla de enantiómeros
A-83	 Mezcla de enantiómeros
A-84	
A-85	
A-86	
A-87	
A-88	
A-89	
A-90	

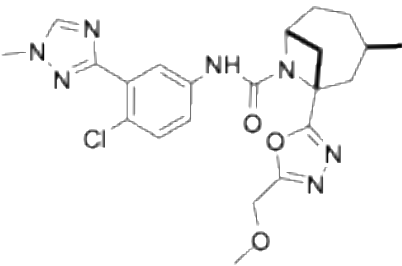
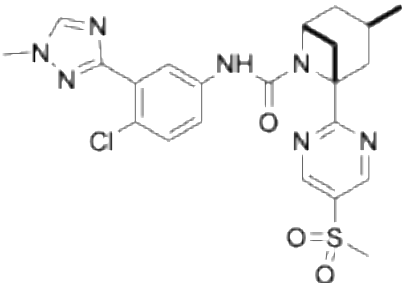
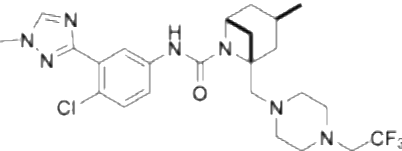
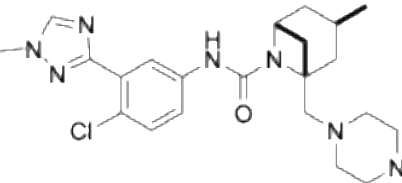
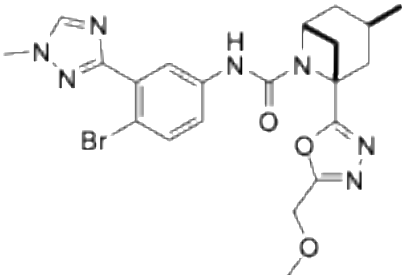
Ej.	Estructura
A-91	
A-92	
A-93	
A-94	
A-95	
A-96	
A-97	
A-98	
A-99	
A-100	

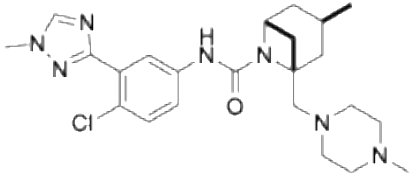
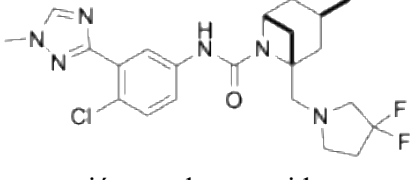
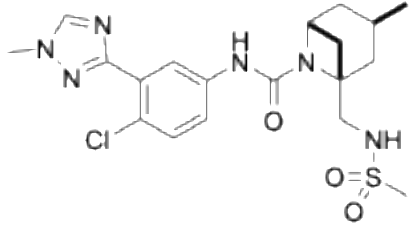
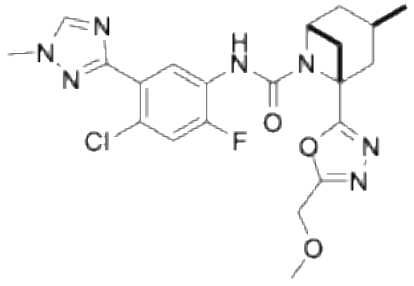
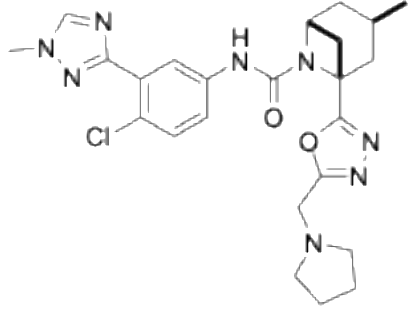
Ej.	Estructura
A-101	
A-102	
A-103	
A-104	
A-105	
A-106	
A-107	 Mezcla de enantiómeros
A-108	
A-109	

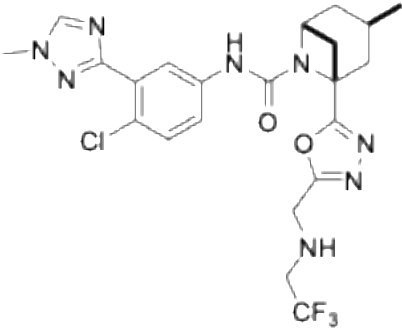
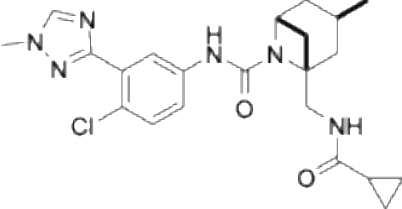
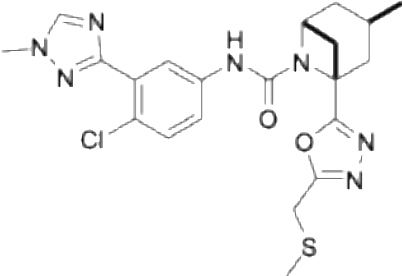
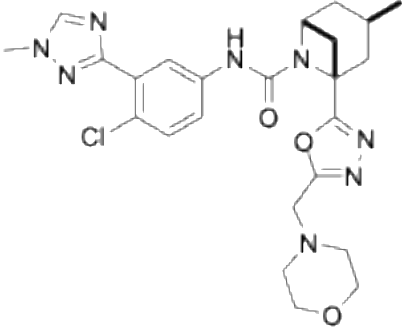
Ej.	Estructura
A-110	
A-111	
A-112	
A-113	 Mezcla de enantiómeros
A-114	
A-115	 Mezcla de enantiómeros
A-116	
A-117	 Mezcla de enantiómeros
A-118	 Mezcla de enantiómeros

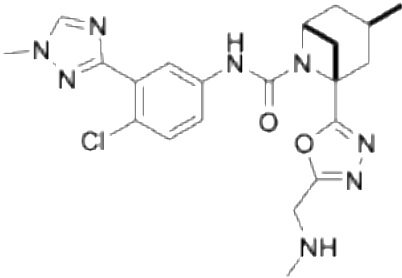
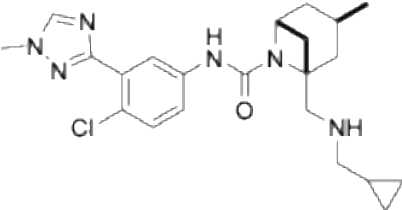
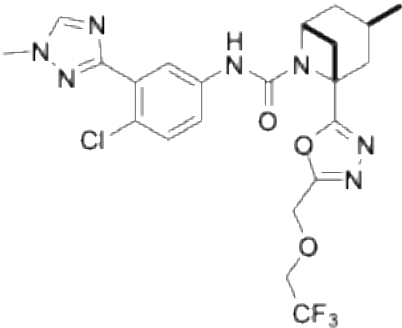
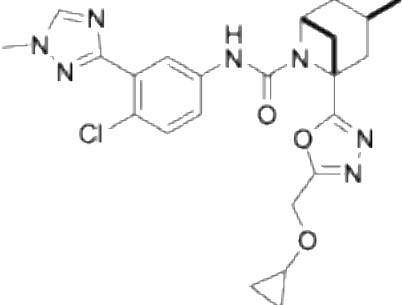
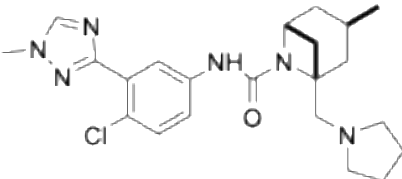
Ej.	Estructura
A-119	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-120	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-121	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-122	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-123	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34

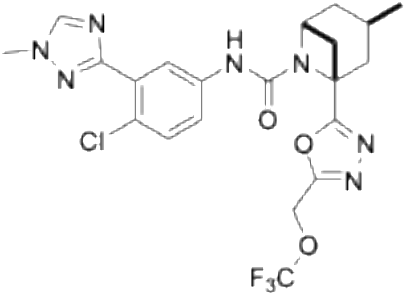
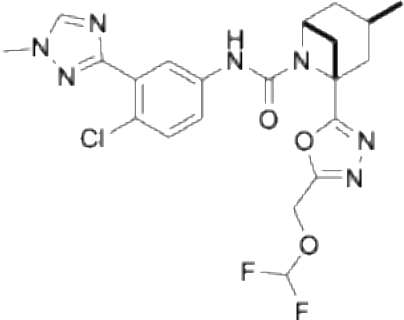
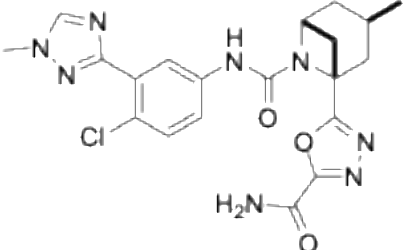
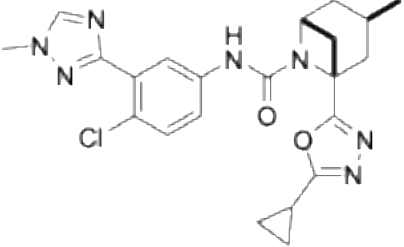
Ej.	Estructura
A-124	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-125	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34
A-126	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-127	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-128	 Único enantiómero desconocido, primera elución

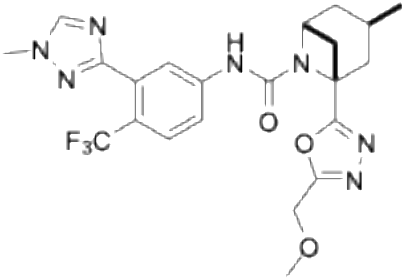
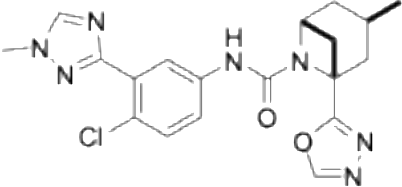
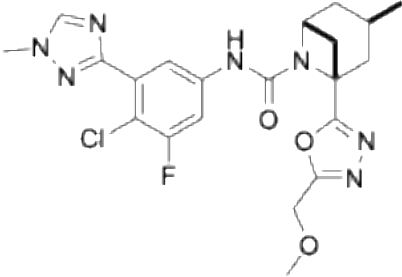
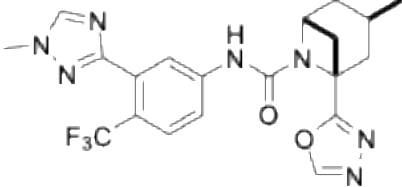
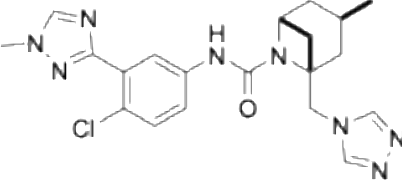
Ej.	Estructura
A-129	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-130	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-131	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-132	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-133	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

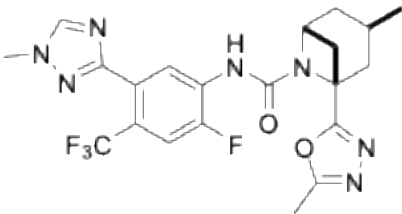
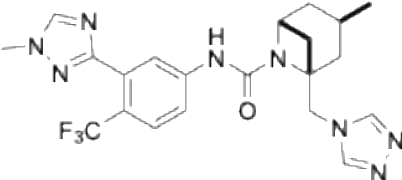
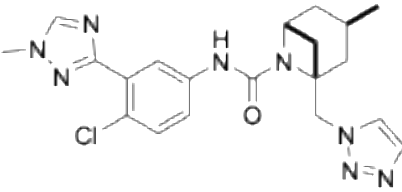
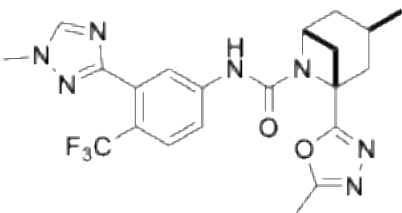
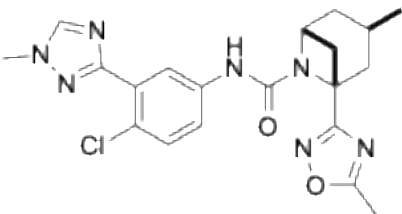
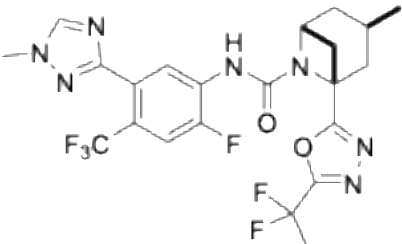
Ej.	Estructura
A-134	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-135	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-136	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-137	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-138	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

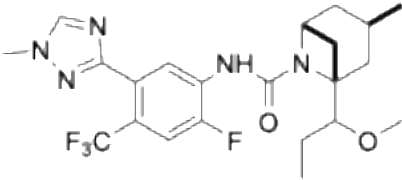
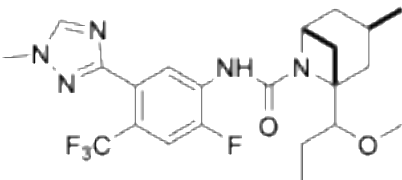
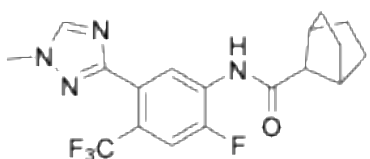
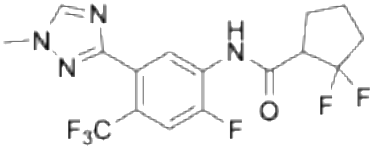
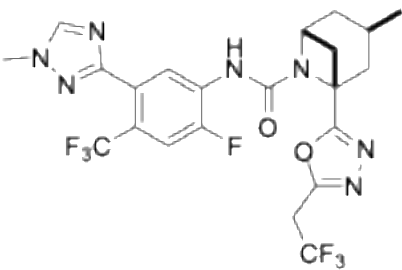
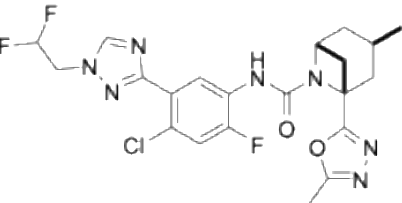
Ej.	Estructura
A-139	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-140	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-141	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-142	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

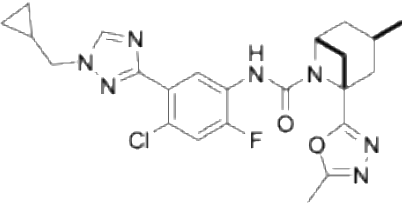
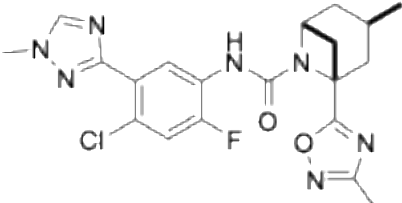
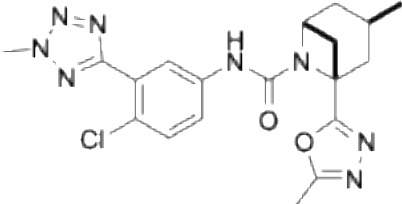
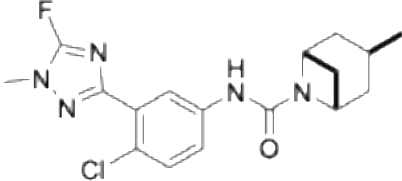
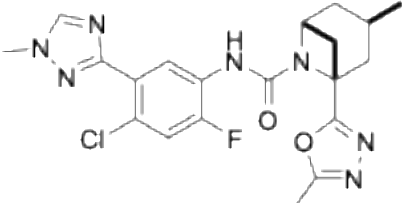
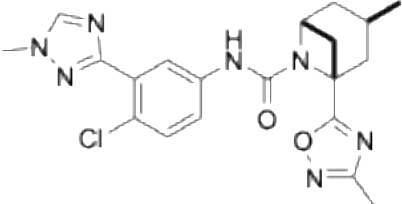
Ej.	Estructura
A-143	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-144	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-145	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-146	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-147	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

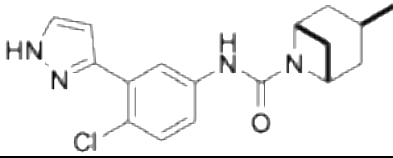
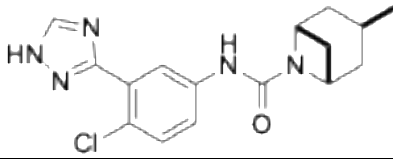
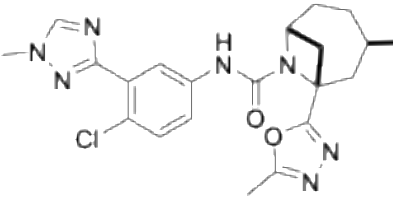
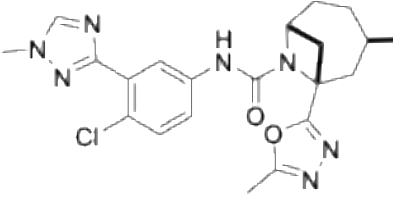
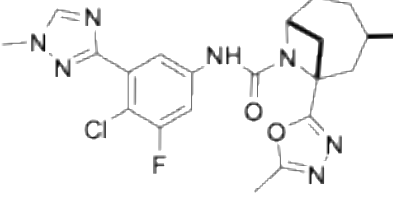
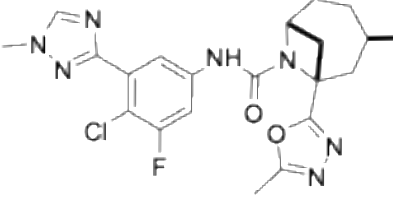
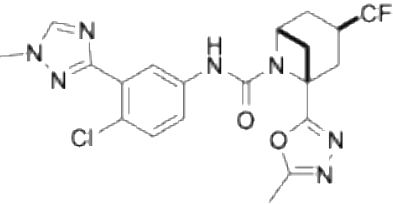
Ej.	Estructura
A-148	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-149	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-150	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-151	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

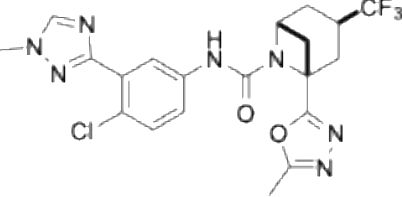
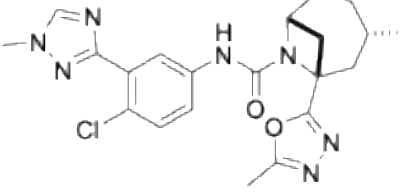
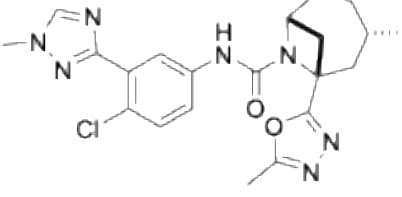
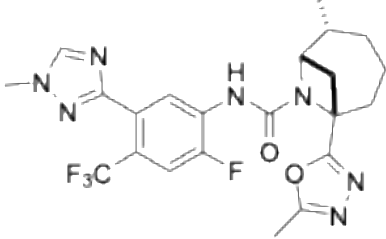
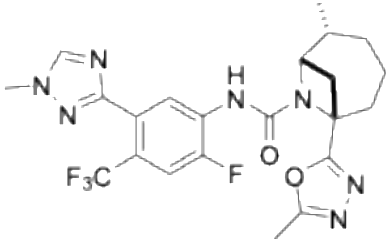
Ej.	Estructura
A-152	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-153	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-154	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-155	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-156	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

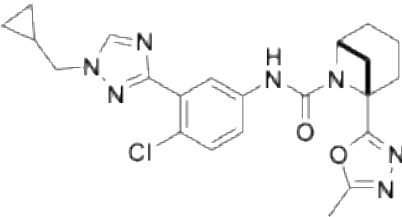
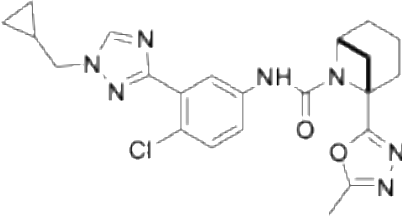
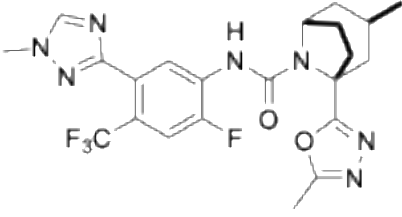
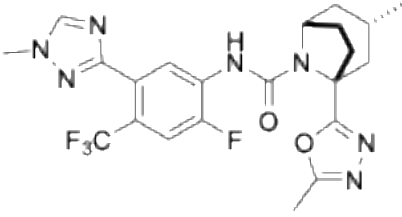
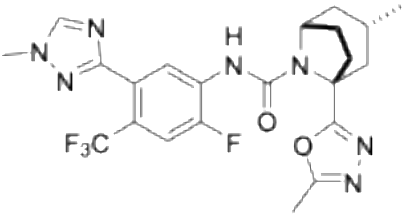
Ej.	Estructura
A-157	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-158	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-159	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-160	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-161	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-162	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

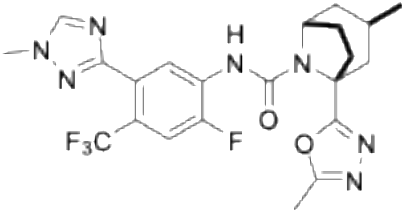
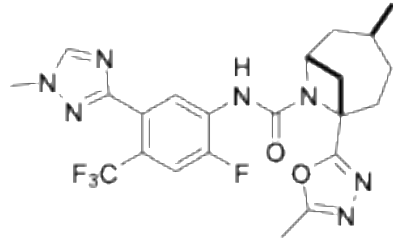
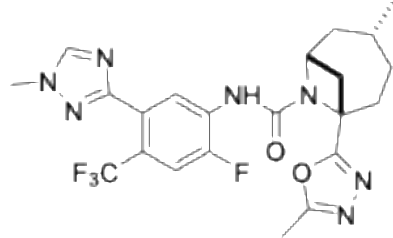
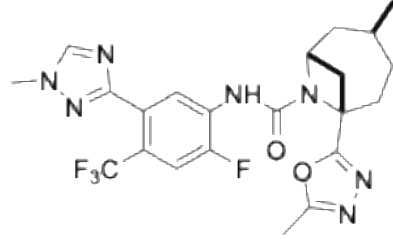
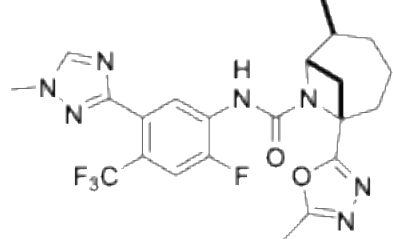
Ej.	Estructura
A-163	 Único enantiómero desconocido, a partir del intermedio 47
A-164	 Único enantiómero desconocido, a partir del intermedio 48
A-165	
A-166	 Mezcla de enantiómeros
A-167	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-168	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

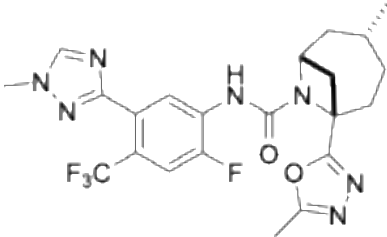
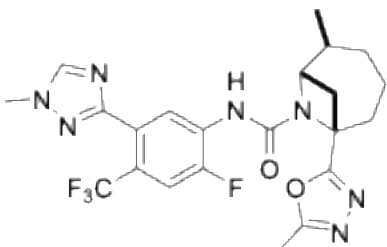
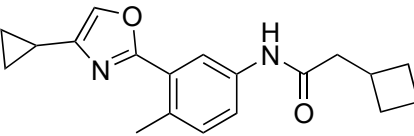
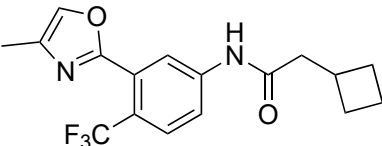
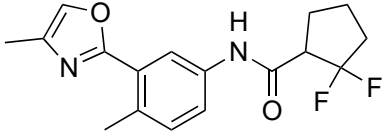
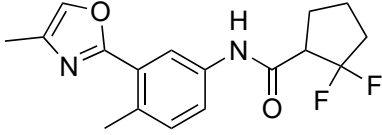
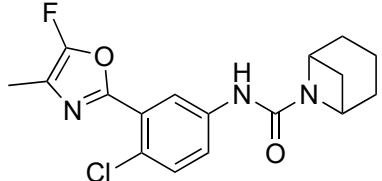
Ej.	Estructura
A-169	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-170	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-171	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-172	
A-173	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
A-174	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

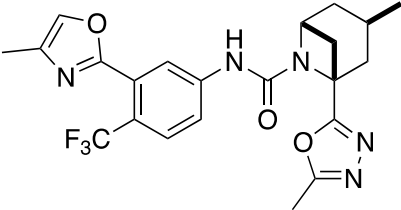
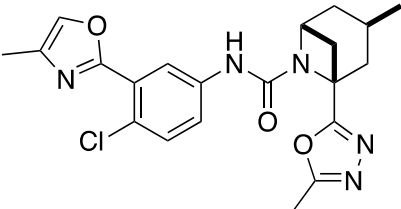
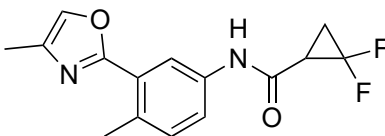
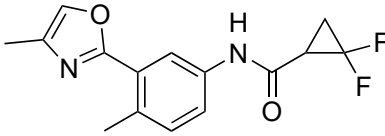
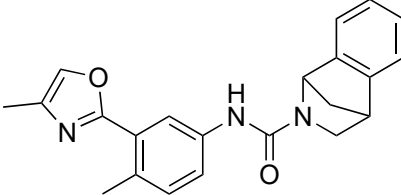
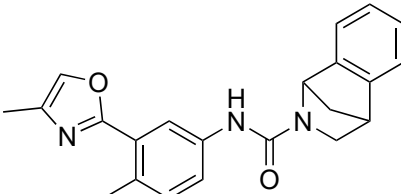
Ej.	Estructura
A-175	
A-176	
A-177	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-178	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-179	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-180	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-181	 Único enantiómero desconocido, primera elución

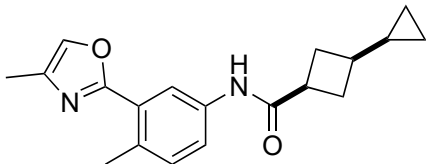
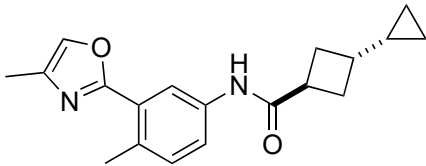
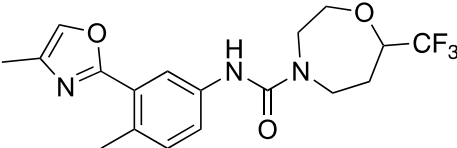
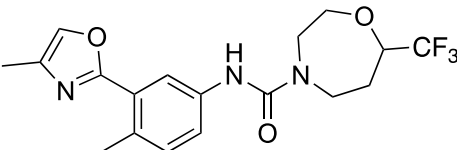
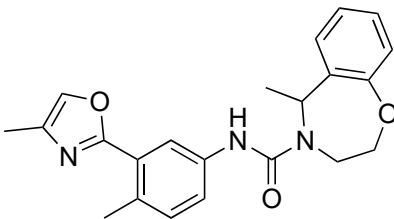
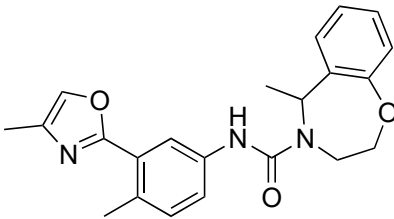
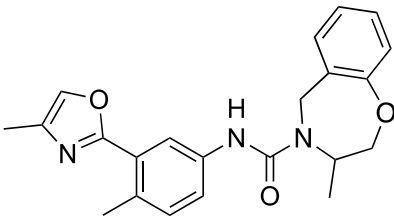
Ej.	Estructura
A-182	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-183	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-184	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-185	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-186	 Único enantiómero desconocido, segunda elución

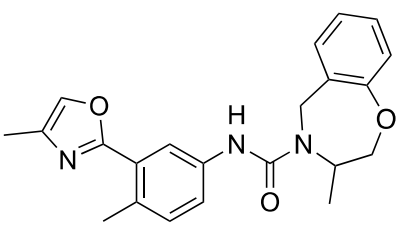
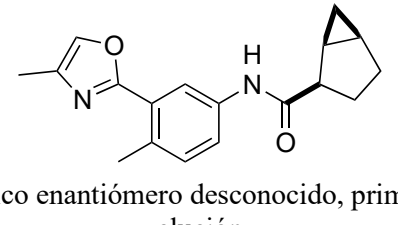
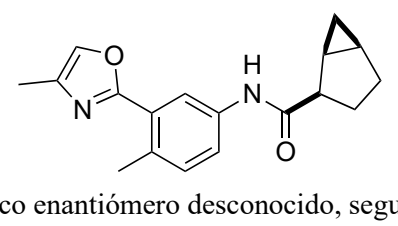
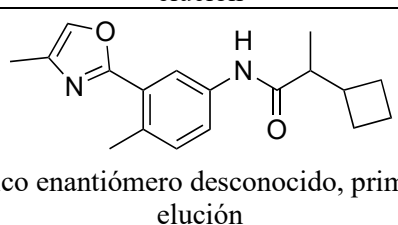
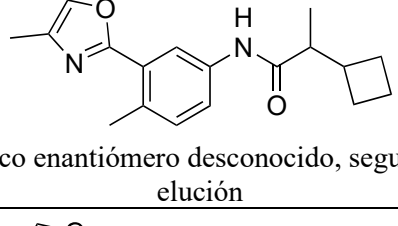
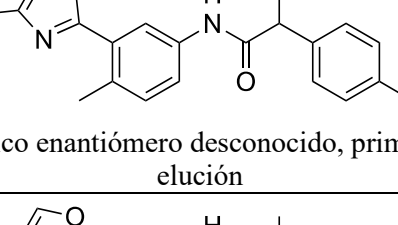
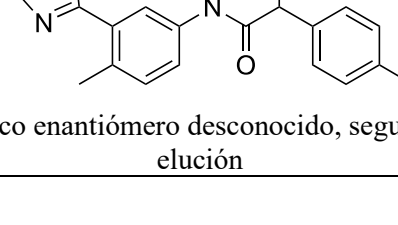
Ej.	Estructura
A-187	 Único enantiómero desconocido, primera elución
A-188	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
A-189	 Único enantiómero desconocido, pico 3 en el primer SFC
A-190	 Único enantiómero desconocido, pico 4 en el primer SFC
A-191	 Único enantiómero desconocido, pico 1 en el segundo SFC

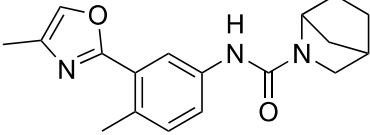
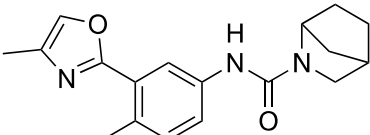
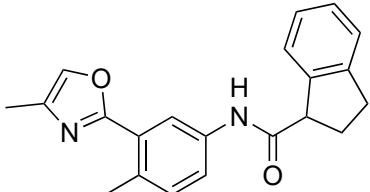
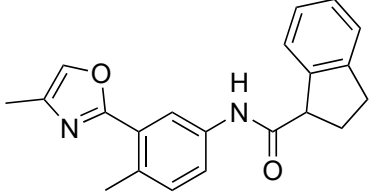
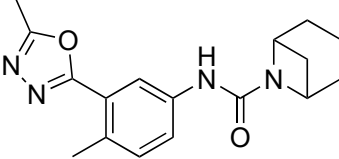
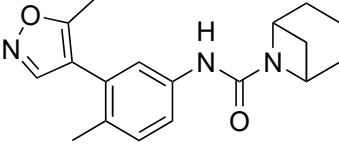
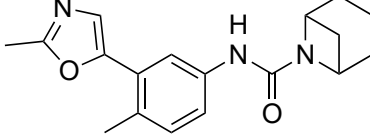
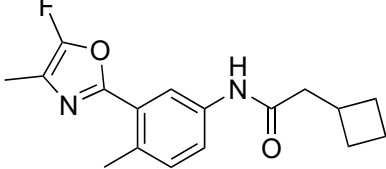
Ej.	Estructura
A-192	 Único enantiómero desconocido, pico 2 en el segundo SFC
A-193	 Único enantiómero desconocido, pico 1 en el primer SFC
A-194	 Único enantiómero desconocido, pico 3 en el primer SFC
A-195	 Único enantiómero desconocido, pico 1 en el segundo SFC
A-196	 Único enantiómero desconocido, pico 3 en el segundo SFC

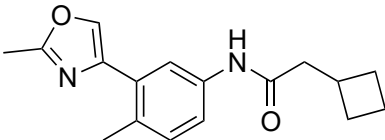
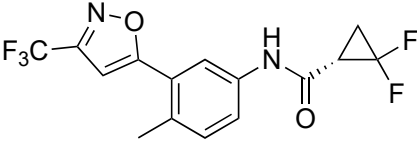
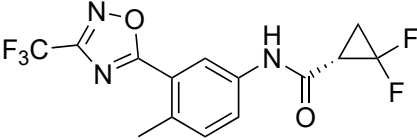
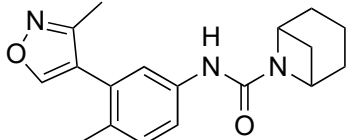
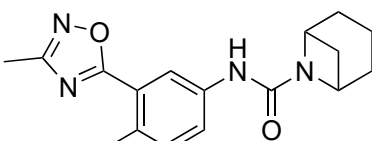
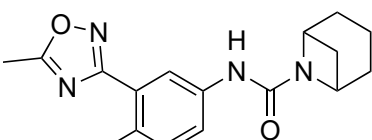
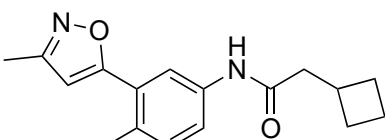
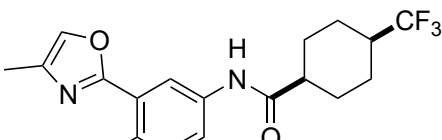
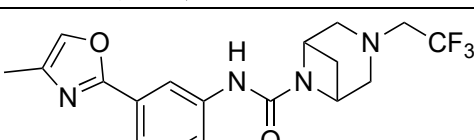
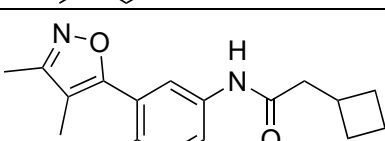
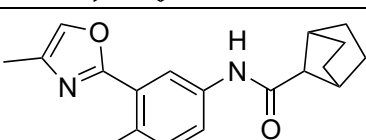
Ej.	Estructura
A-197	 Único enantiómero desconocido, pico 1 en el tercer SFC
A-198	 Único enantiómero desconocido, pico 2 en el tercer SFC
B-1	
B-2	
B-3	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-4	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-5	

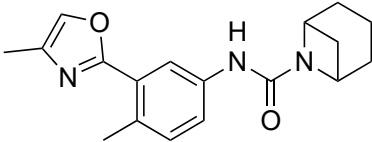
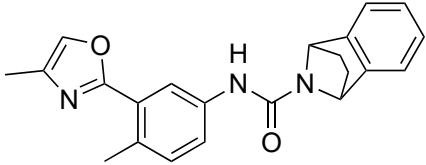
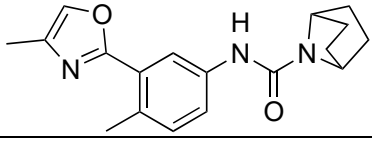
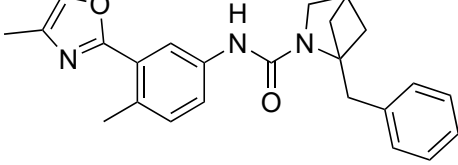
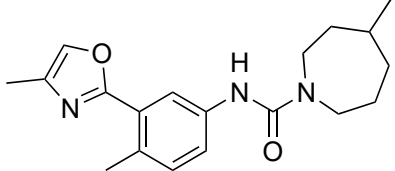
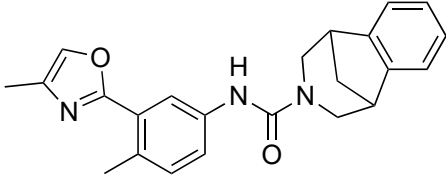
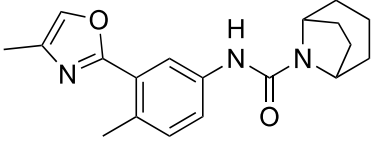
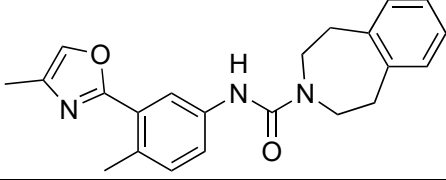
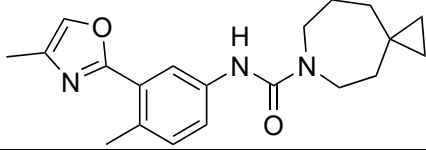
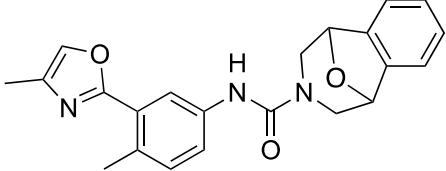
Ej.	Estructura
B-6	 Único enantiómero desconocido a partir del intermedio 34
B-7	 Único enantiómero desconocido a partir del intermedio 34
B-8	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-9	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-10	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-11	 Único enantiómero desconocido, segunda elución

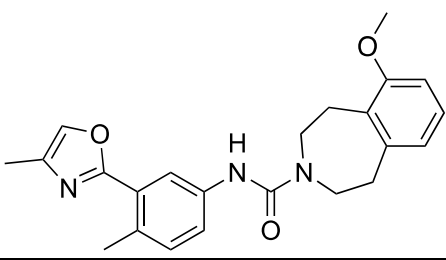
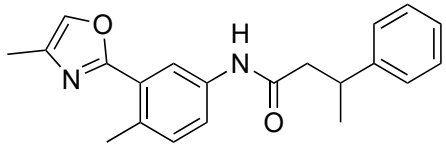
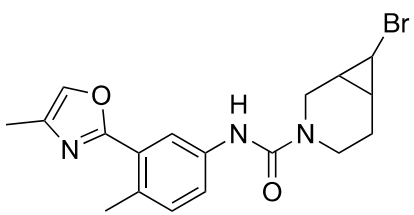
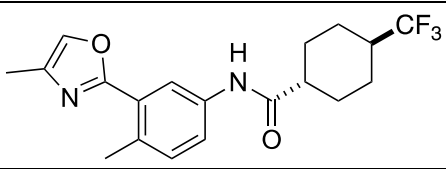
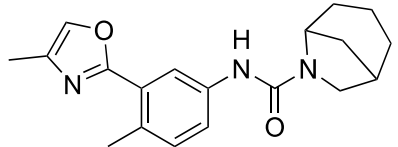
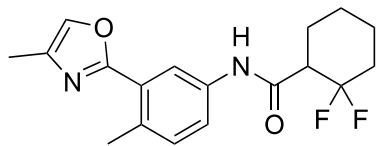
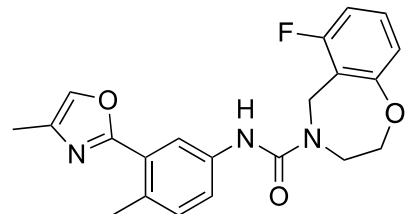
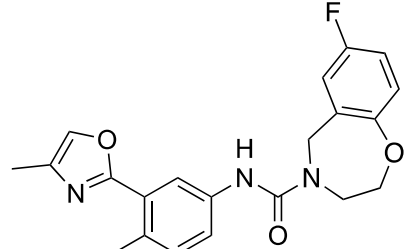
Ej.	Estructura
B-12	
B-13	
B-14	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-15	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-16	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-17	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-18	 Único enantiómero desconocido, primera elución

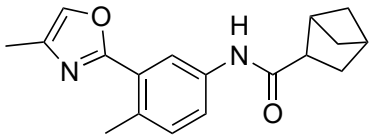
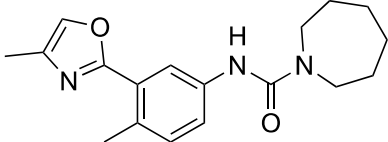
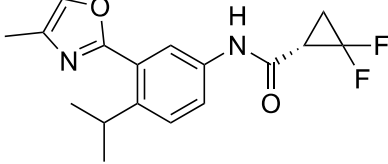
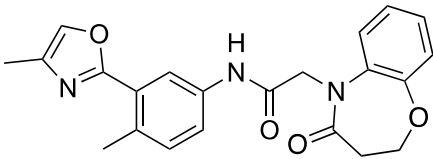
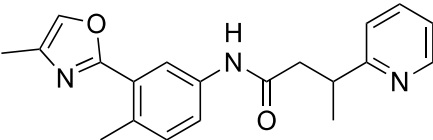
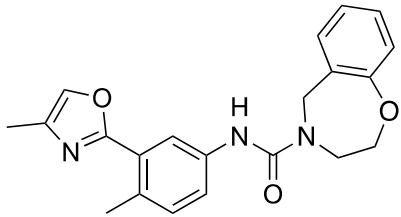
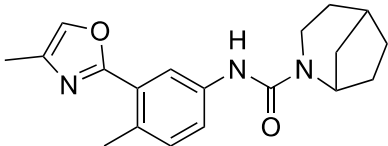
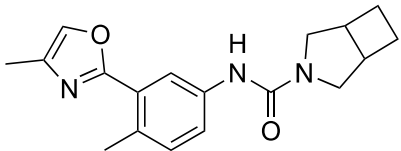
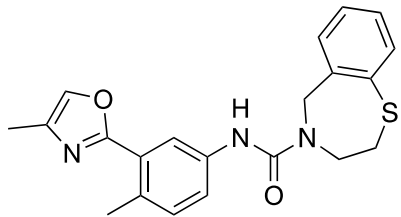
Ej.	Estructura
B-19	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-20	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-21	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-22	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-23	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-24	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-25	 Único enantiómero desconocido, segunda elución

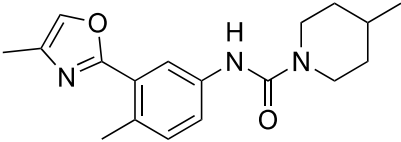
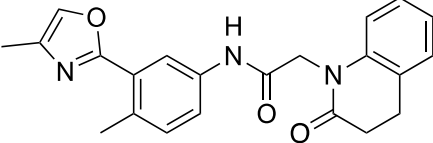
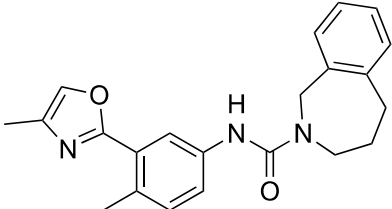
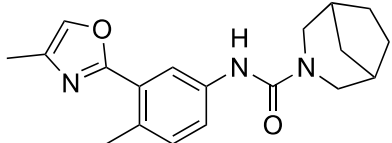
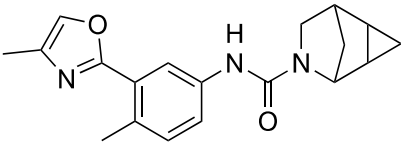
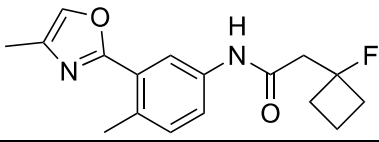
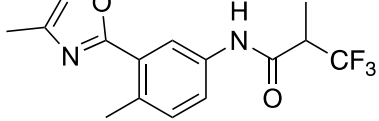
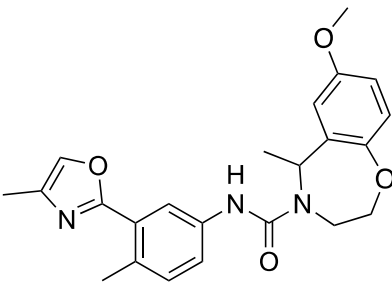
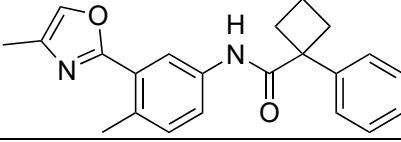
Ej.	Estructura
B-26	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-27	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-28	 Único enantiómero desconocido, primera elución
B-29	 Único enantiómero desconocido, segunda elución
B-30	
B-31	
B-32	
B-33	

Ej.	Estructura
B-34	
B-35	
B-36	
B-37	
B-38	
B-39	
B-40	
B-41	
B-42	
B-43	
B-44	

Ej.	Estructura
B-45	
B-46	
B-47	
B-48	
B-49	 Mezcla de enantiómeros
B-50	
B-51	
B-52	
B-53	
B-54	

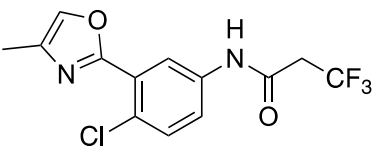
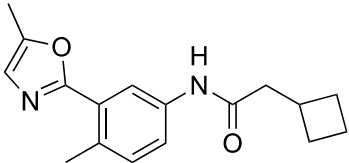
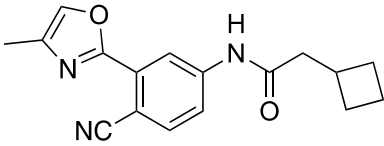
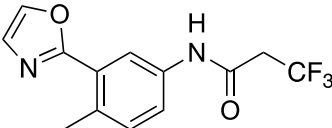
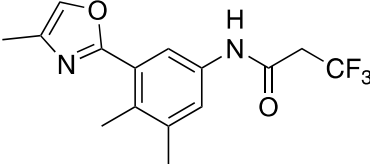
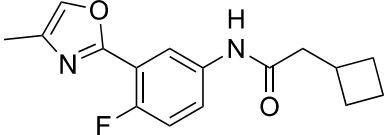
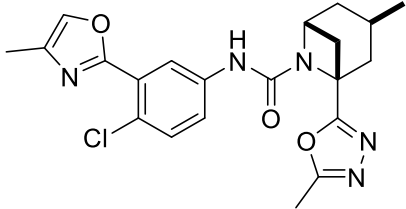
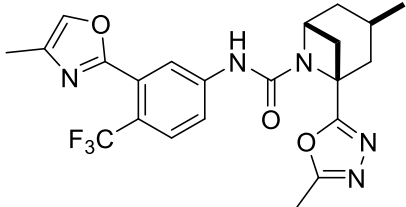
Ej.	Estructura
B-55	
B-56	 Mezcla de enantiómeros
B-57	 Mezcla de diastereómeros
B-58	
B-59	 Mezcla de enantiómeros
B-60	 Mezcla de enantiómeros
B-61	
B-62	

Ej.	Estructura
B-63	 Mezcla de enantiómeros
B-64	
B-65	
B-66	
B-67	 Mezcla de enantiómeros
B-68	
B-69	 Mezcla de enantiómeros
B-70	
B-71	

Ej.	Estructura
B-72	
B-73	
B-74	
B-75	
B-76	 Mezcla de diastereómeros
B-77	
B-78	 Mezcla de enantiómeros
B-79	 Mezcla de enantiómeros
B-80	

Ej.	Estructura
B-81	
B-82	
B-83	
B-84	
B-85	
B-86	 Mezcla de diastereómeros
B-87	
B-88	
B-89	
B-90	

Ej.	Estructura
B-91	
B-92	
B-93	
B-94	
B-95	
B-96	
B-97	
B-98	
B-99	
B-100	

Ej.	Estructura
B-101	
B-102	
B-103	
B-104	
B-105	
B-106	
B-107	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31
B-108	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 31

[0133] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 2

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

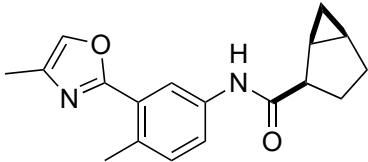
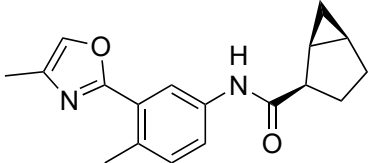
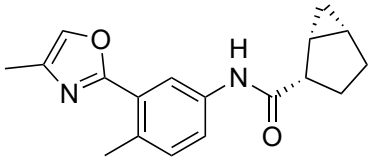
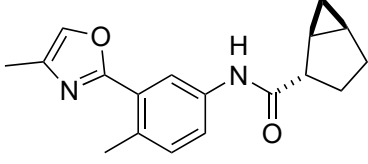
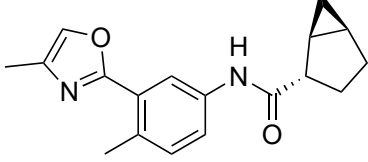
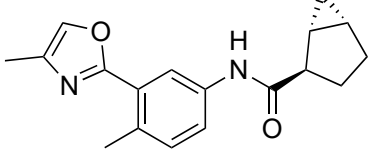
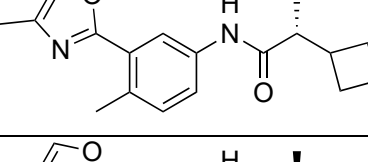
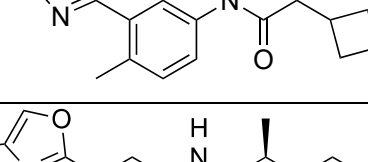
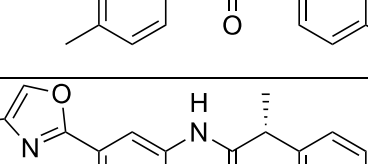
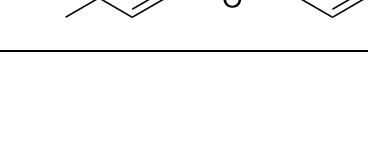
Estructura

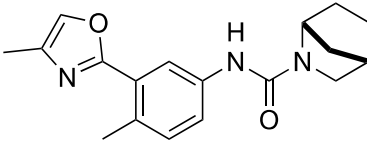
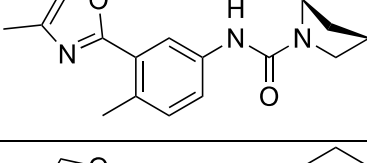
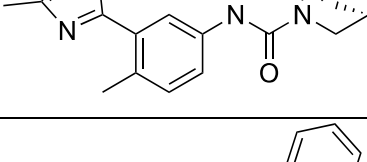
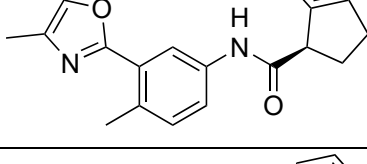
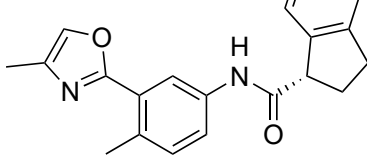
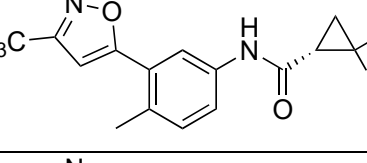
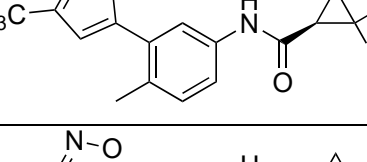
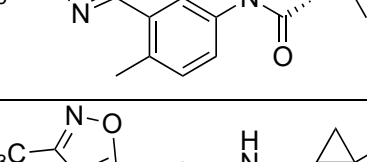
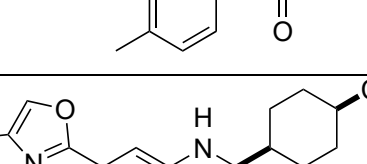
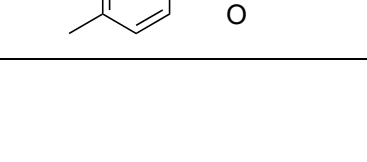
Estructura

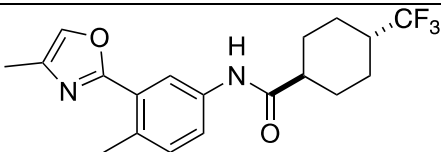
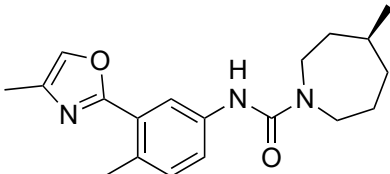
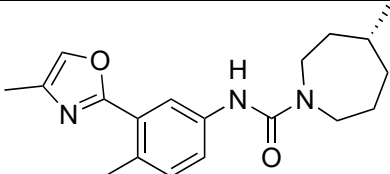
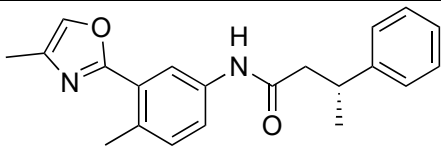
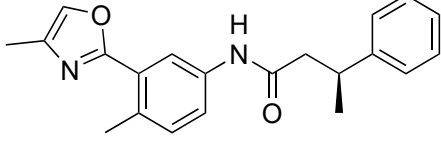
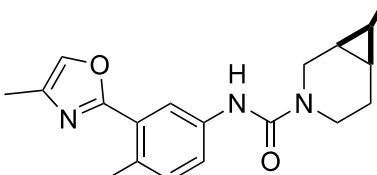
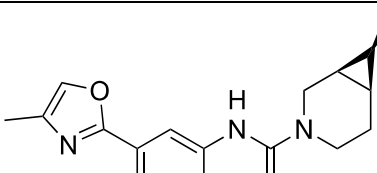
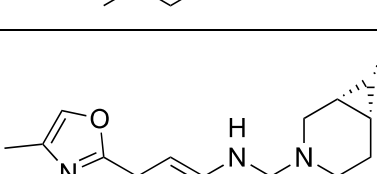
Estructura

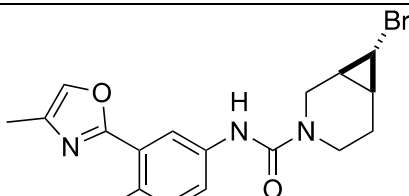
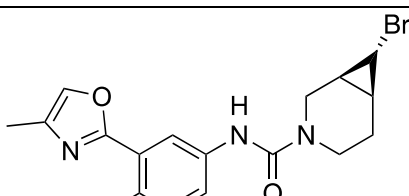
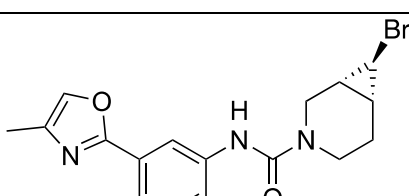
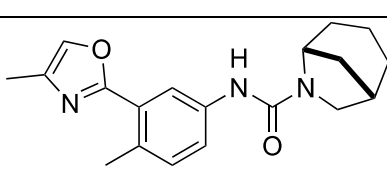
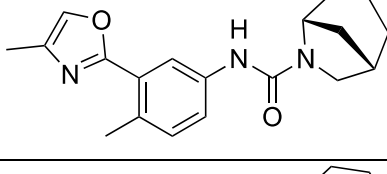
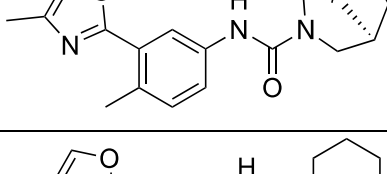
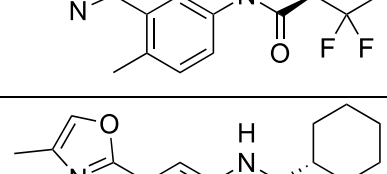
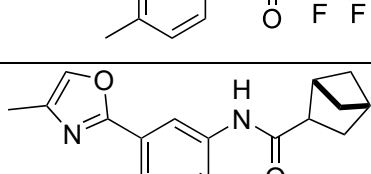
Estructura

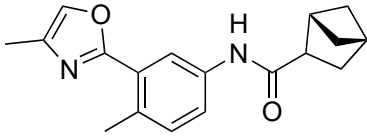
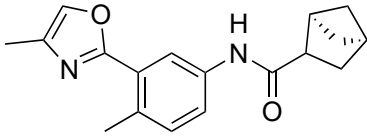
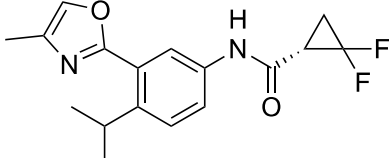
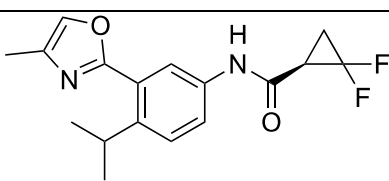
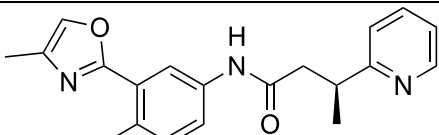
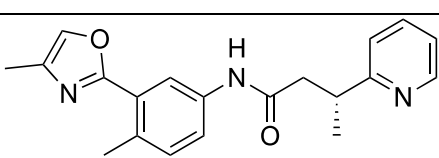
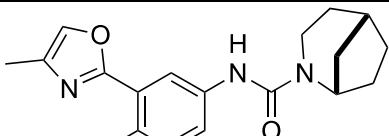
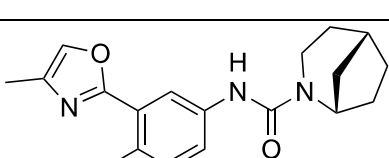
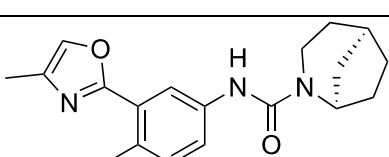
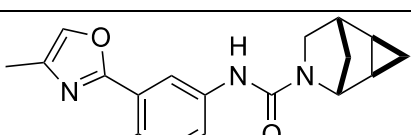
Estructura

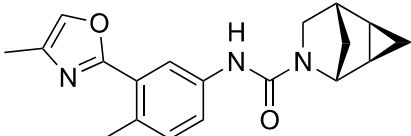
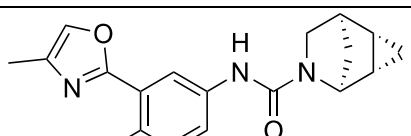
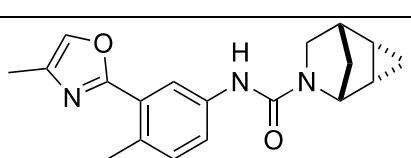
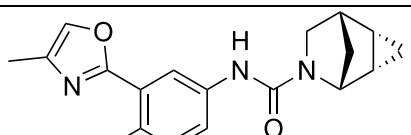
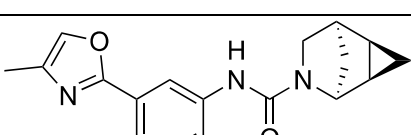
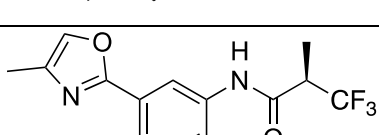
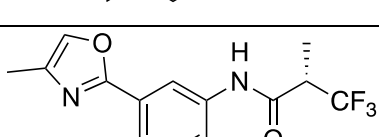
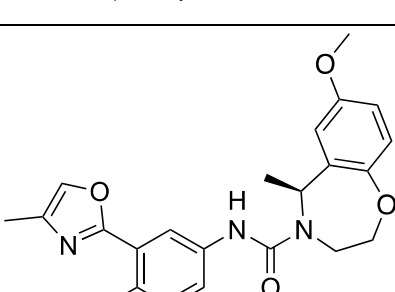
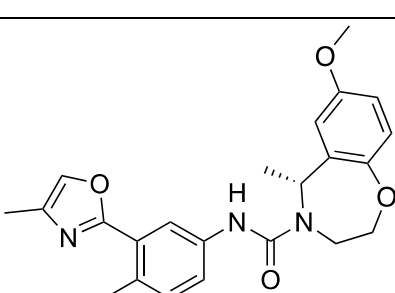
Estructura











Estructura











Estructura









Estructura










Estructura











Estructura










Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

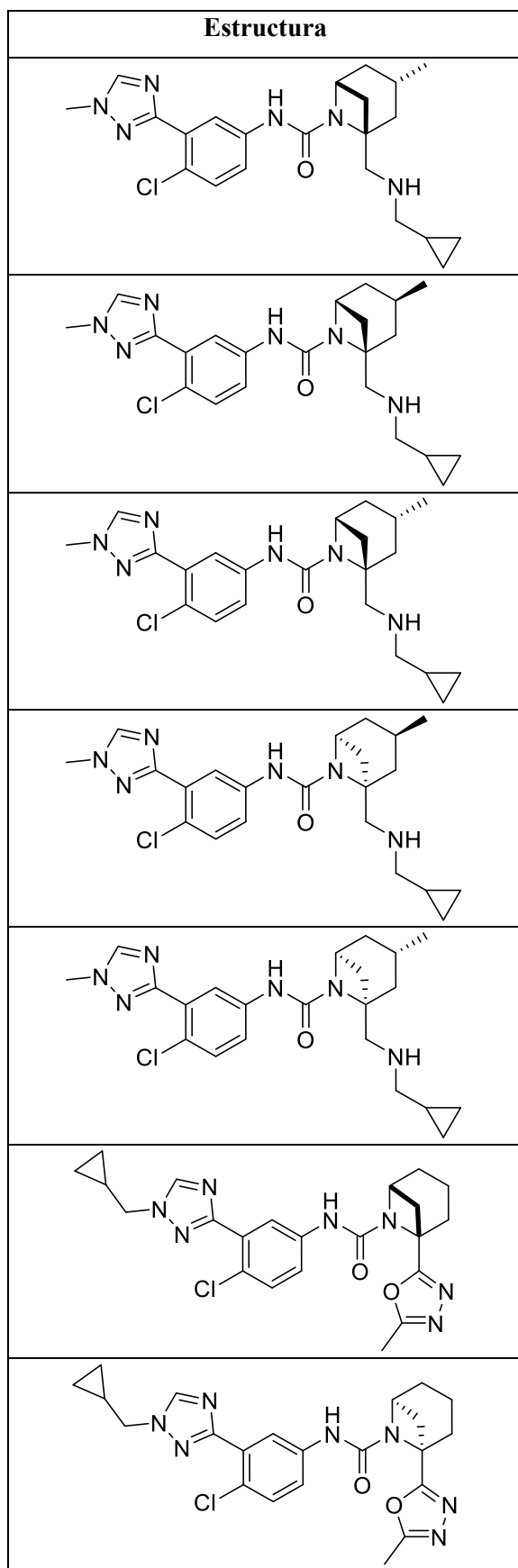
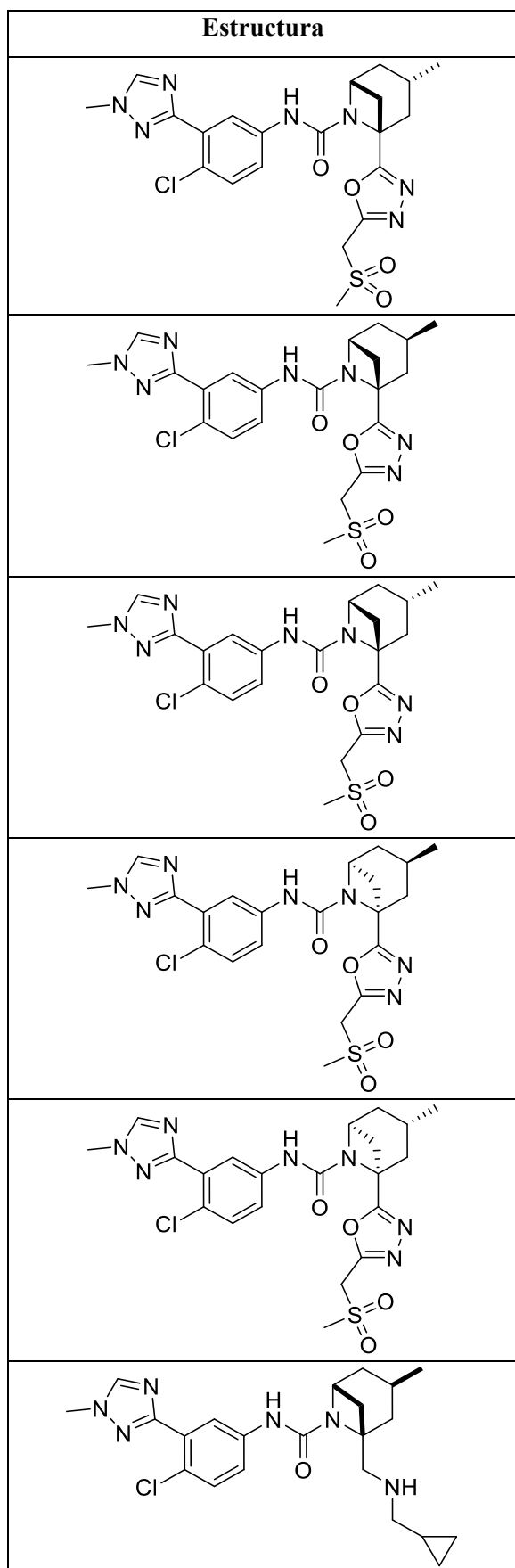
Estructura

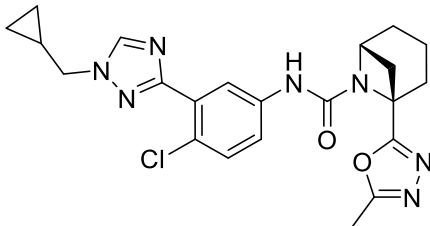
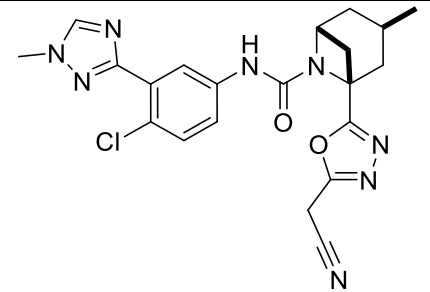
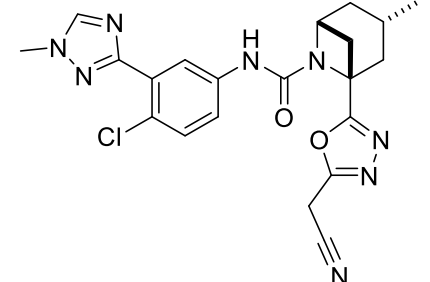
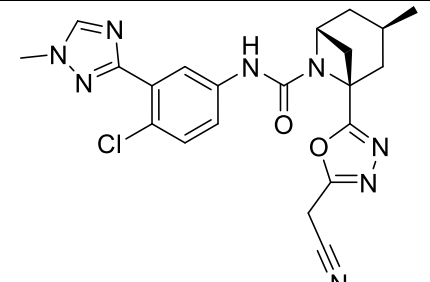
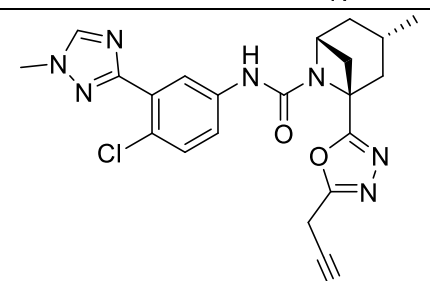
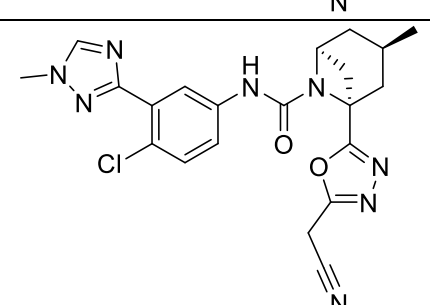
Estructura

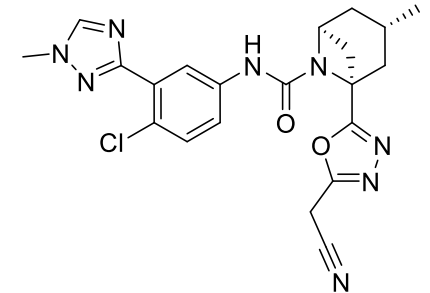
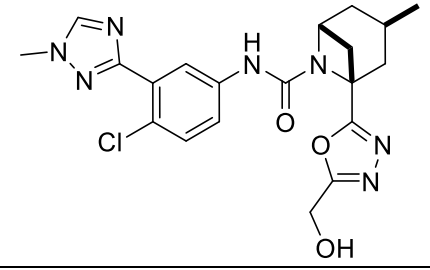
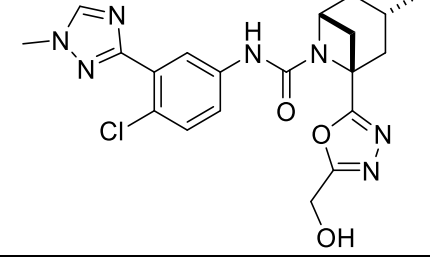
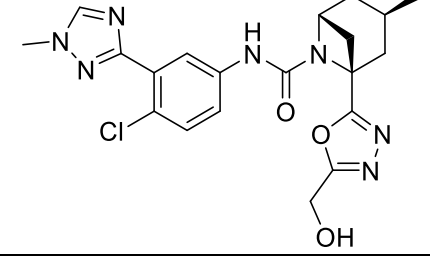
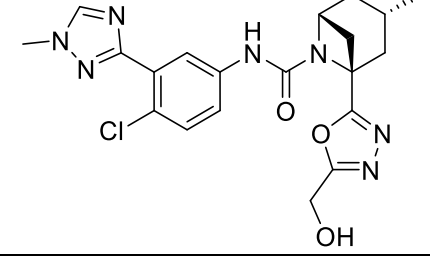
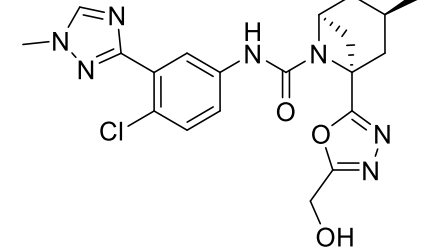
Estructura

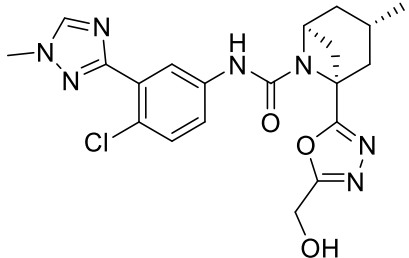
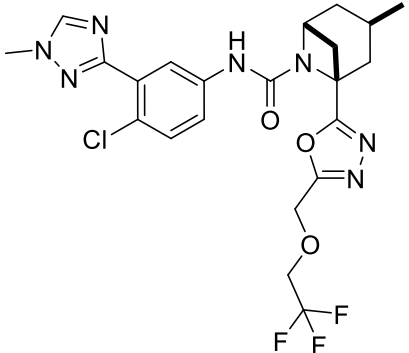
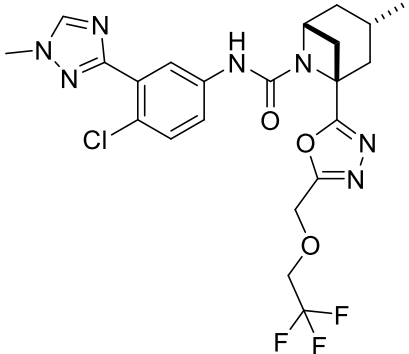
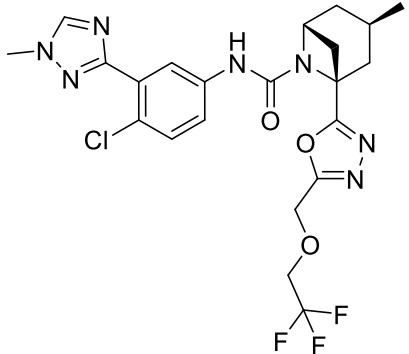
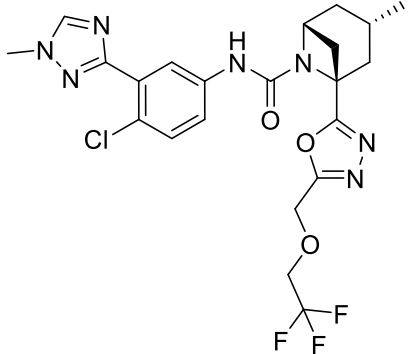
Estructura

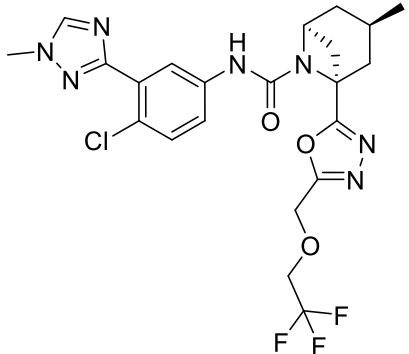
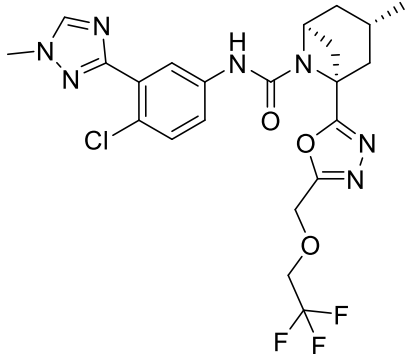
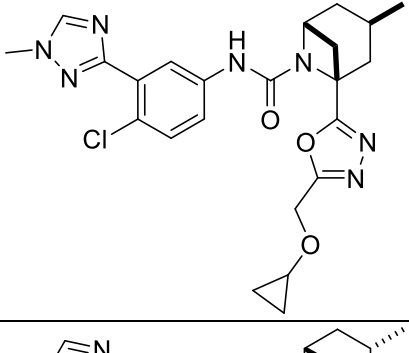
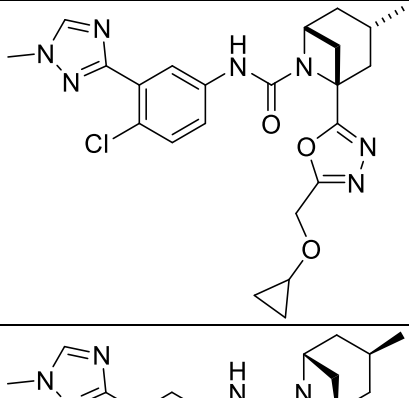
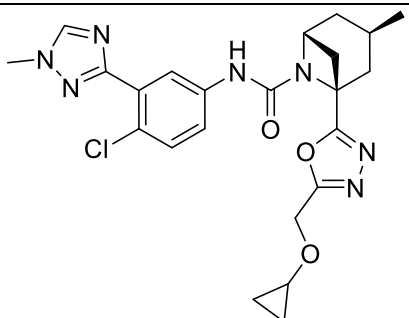
Estructura



Estructura







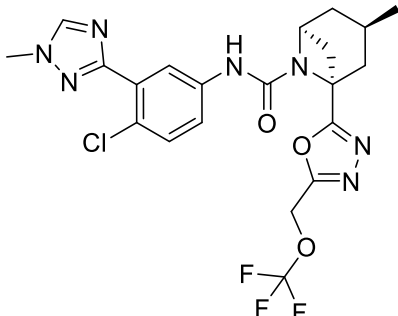
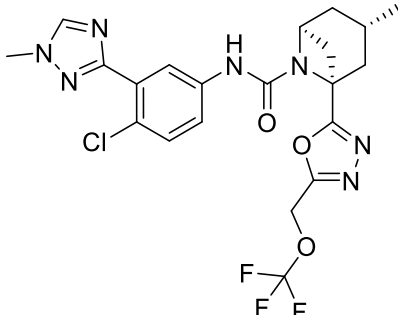
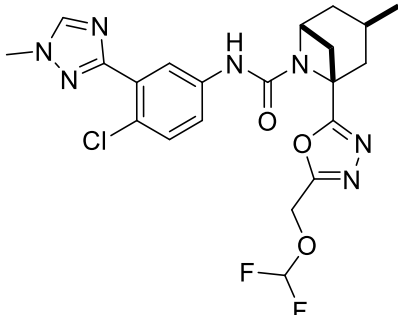
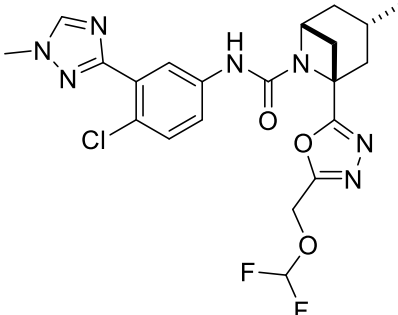
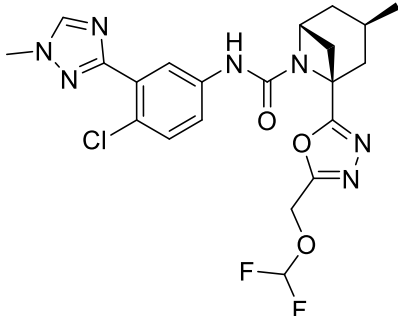
Estructura







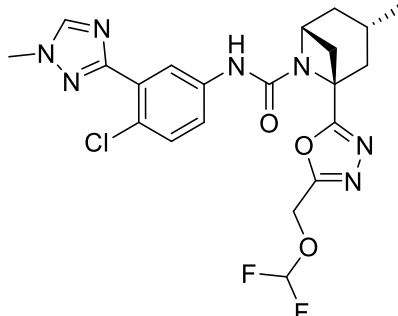
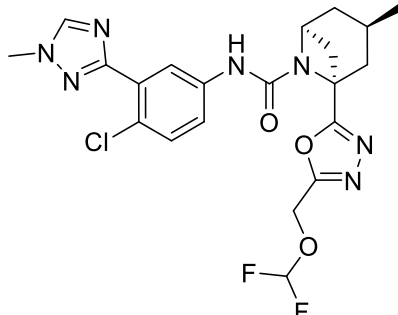
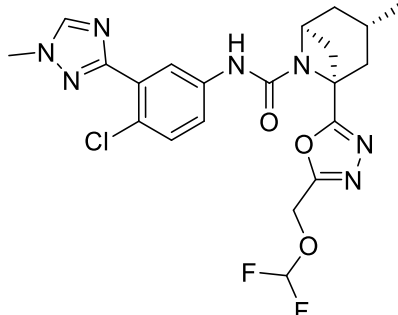
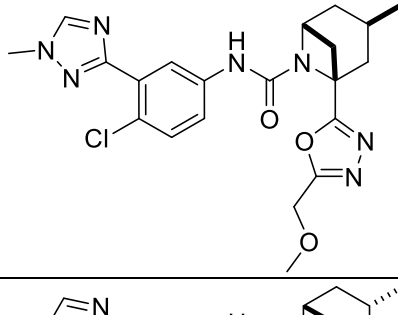
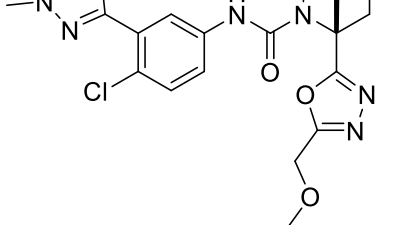
Estructura






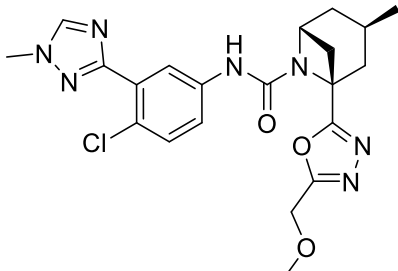
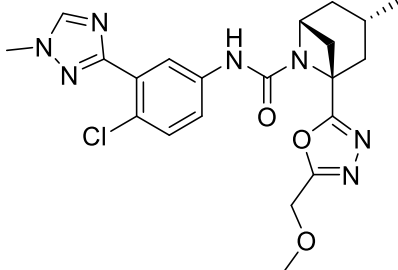
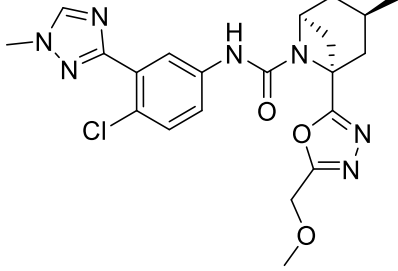
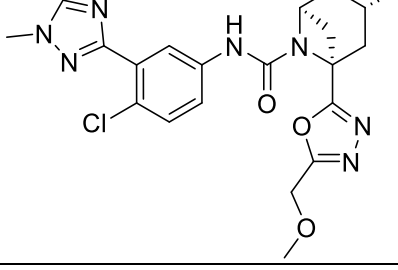
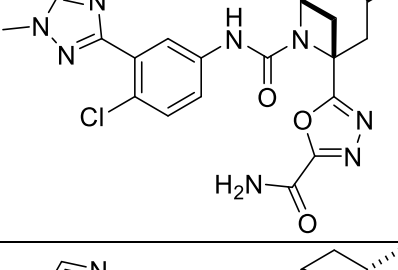
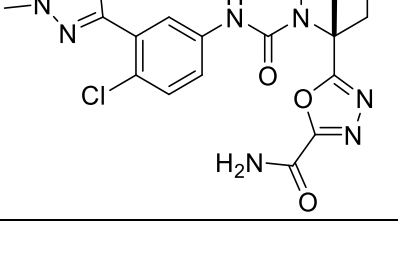
Estructura






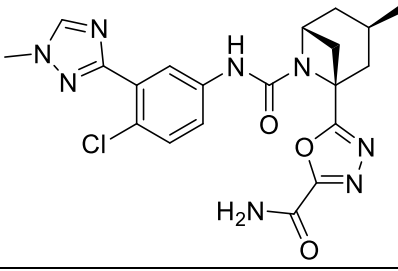
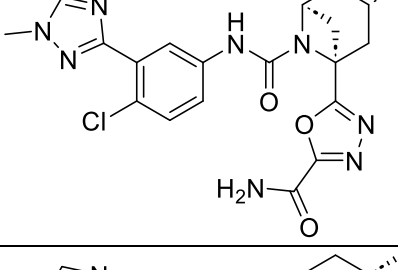
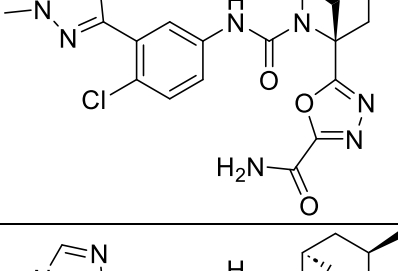
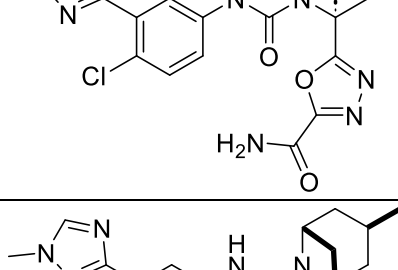
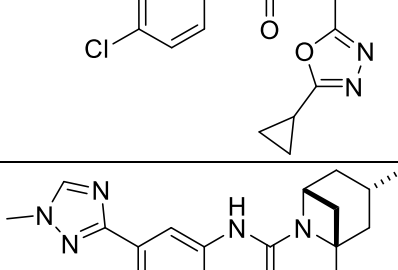
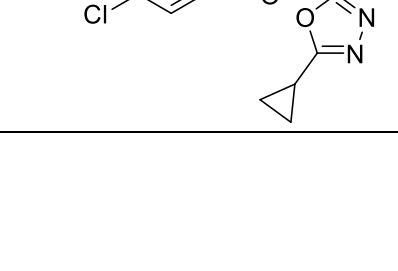
Estructura

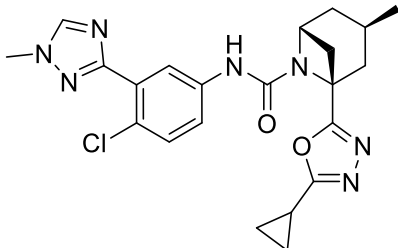
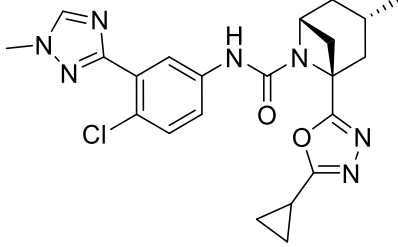
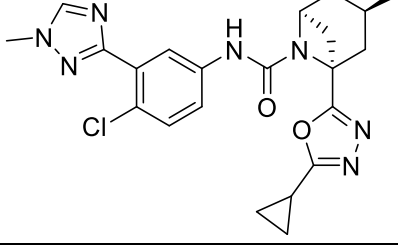
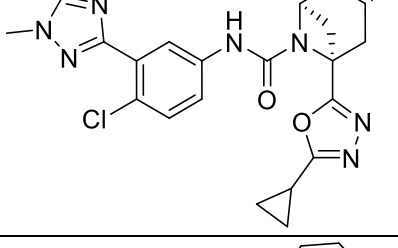
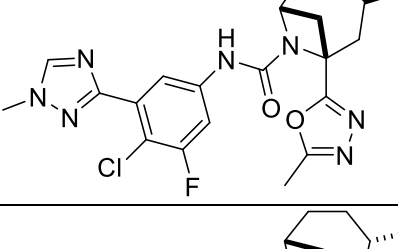
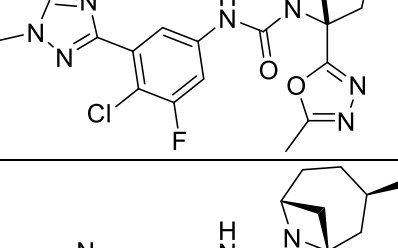
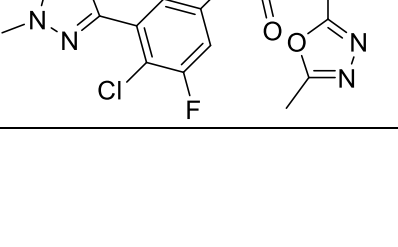
Estructura

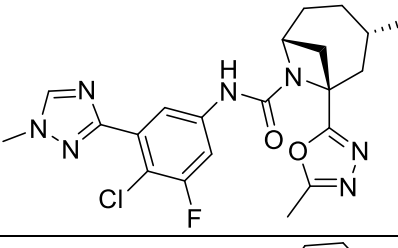
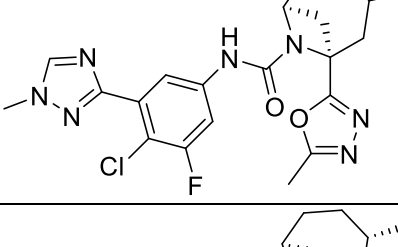
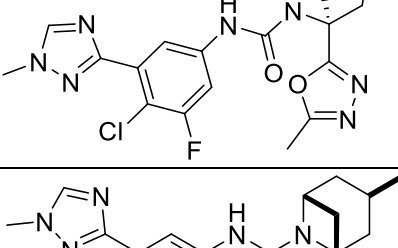
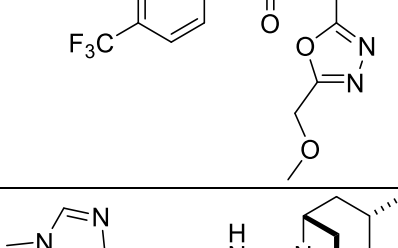
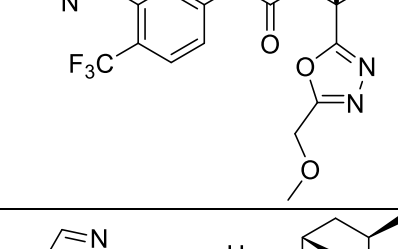
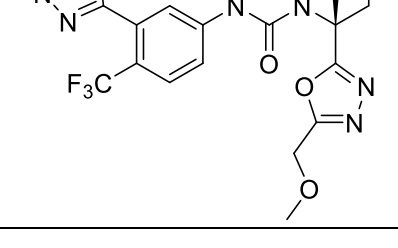
Estructura






Estructura






Estructura







Estructura







Estructura








Estructura








Estructura

Estructura

Estructura

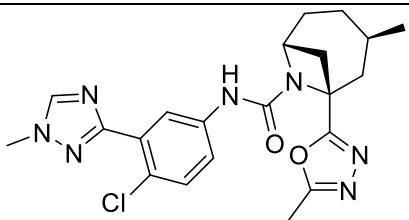
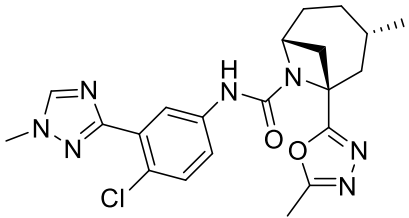
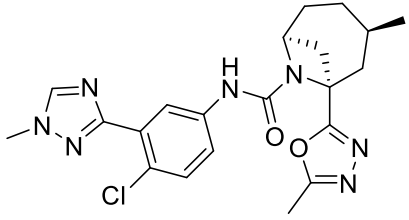
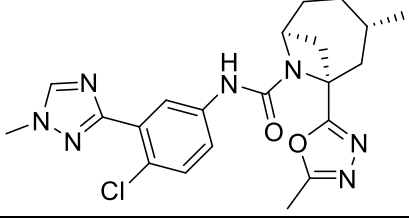
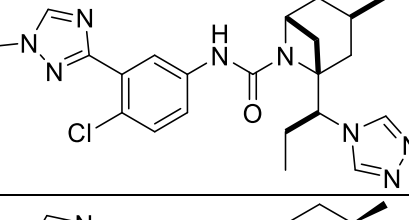
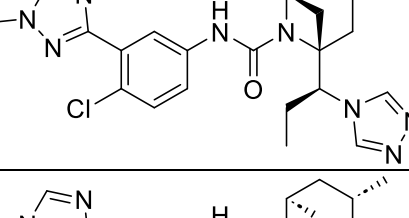
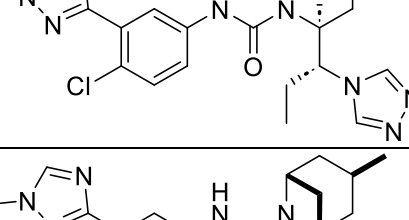
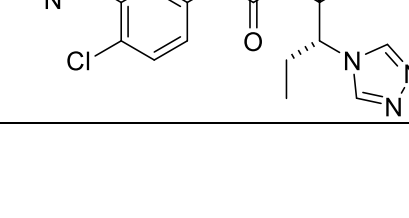
Estructura

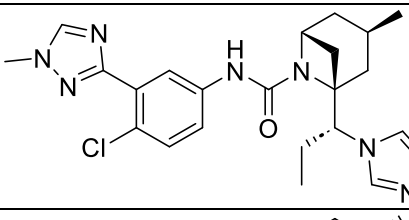
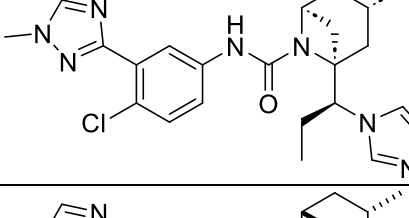
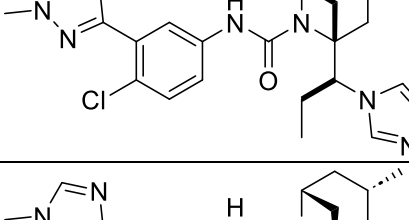
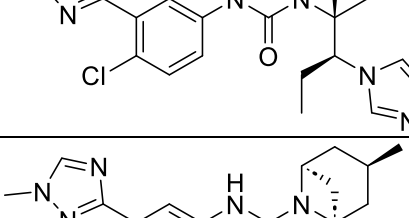
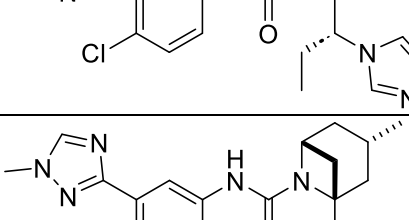
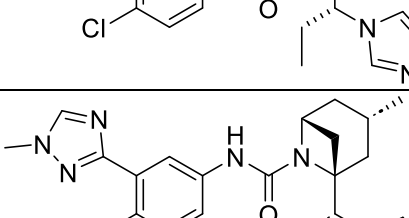
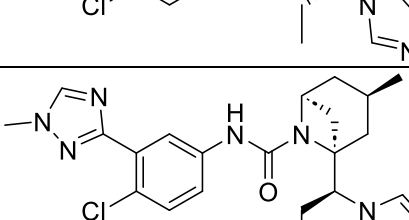
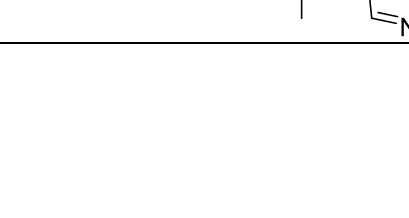
Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura









Estructura









Estructura

Estructura

Estructura

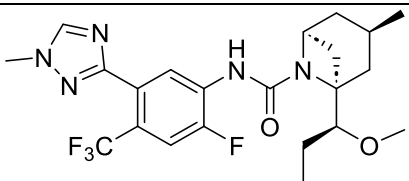
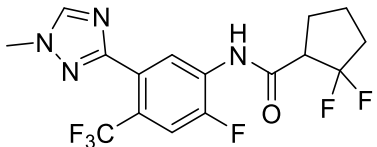
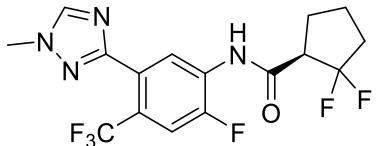
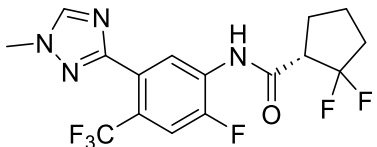
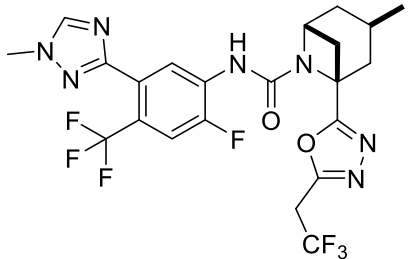
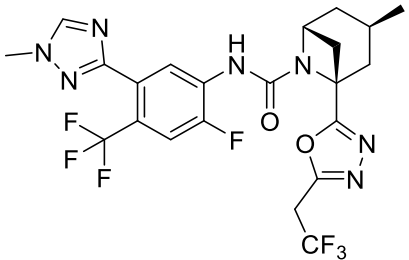
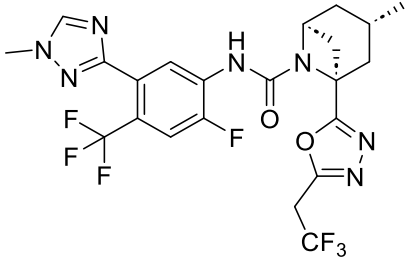
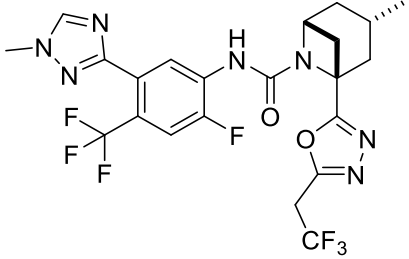
Estructura

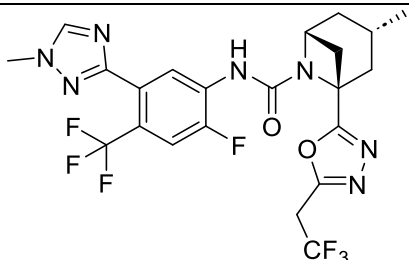
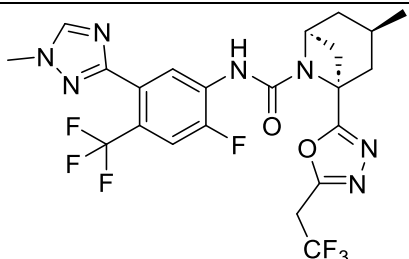
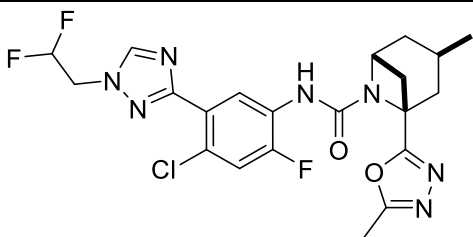
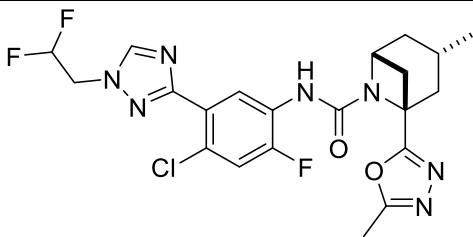
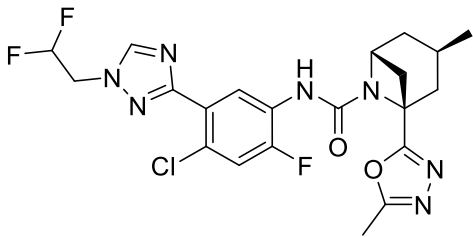
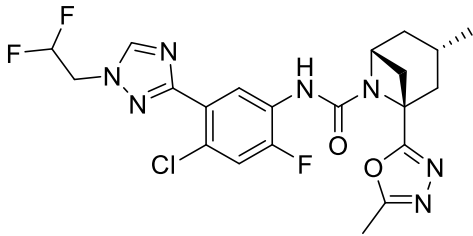
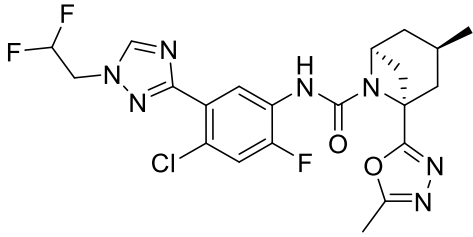
Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura









Estructura








Estructura

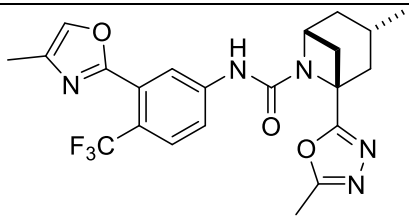
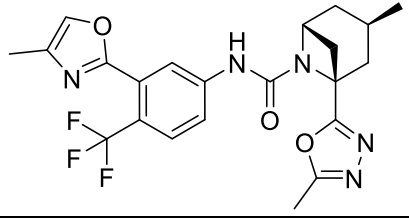
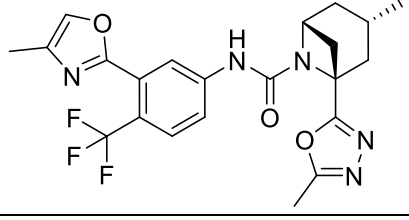
Estructura

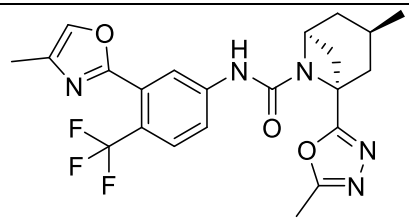
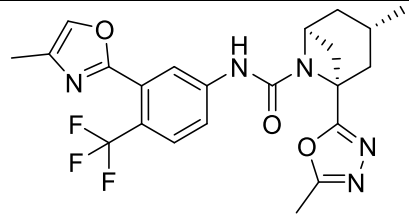
Estructura

Estructura

Estructura

Estructura

Estructura




Estructura



3.Métodos

[0134] "Tratamiento" o "tratando" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección); b) retrasar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos (p. ej., mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, aumentar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

[0135] "Prevención" o "previniendo" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Los compuestos pueden, en ciertas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[0136] "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser

útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano.

[0137] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o condición como se describe en este documento. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo del sujeto, y la enfermedad o condición que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o condición, y la forma de administración, que puede ser fácilmente determinada por alguien de habilidad ordinaria en el arte.

[0138] Los métodos descritos en este documento pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en este documento pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras ejemplares de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden usarse para una variedad de propósitos, incluidos fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden usarse *ex vivo* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de la administración de un compuesto de la presente divulgación para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información obtenida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex vivo* para los cuales los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden ser adecuados se describen a continuación o se harán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos pueden caracterizarse aún más para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Tales propiedades pueden ser examinadas utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

[0139] En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, que inhiben la actividad de la proteína alfa estéril y el motivo que contiene TIR 1 (SARM1). En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento, o una sal farmacéuticamente

aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, inhibe SARM1.

[0140] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la actividad de SARM1 que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo. La inhibición puede ser *in vitro* o *in vivo*.

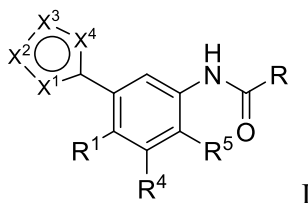
[0141] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto como se divulga en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad de SARM1 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0142] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de SARM1 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0143] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, para inhibir la actividad NADasa de SARM1. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la actividad de NADasa de SARM1 y/o tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, al sujeto.

[0144] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por SARM1, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo a un sujeto que lo necesite.

[0145] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por SARM1, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, tautómero, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde:

X^1 es N, NR^{8a} , O, S o CR^{6a} ;

X^2 es N, NR^{8b} , O, S o CR^{6b} ;

X^3 es N, NR^{8c} o CR^{6c} ;

X^4 es N o CR^{6d} ;

siempre que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sea N, y el anillo que contiene X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sea aromático;

R es $-NR^2R^3$, $-OR^7$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo; en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^1 es halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} o cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco Z^1 ;

R^2 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^3 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

o R^2 y R^3 juntos forman un heterociclilo, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

R^4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, -

$C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, donde el alquilo C_{1-6} , C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, donde el alquilo C_{1-6} , C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco Z^1 ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , y R^{6d} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, $-NO_2$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}S(O)_2N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, o $-NR^{11}C(O)OR^{11}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^1 ;

R^7 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^1 ;

R^{8a} , R^{8b} , y R^{8c} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo; donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, o heteroarilo es de manera independiente sustituido opcionalmente con 1 a 5 Z^1 ;

o R^{8a} y R^{6b} , o R^{8b} y R^{6c} , o R^{6b} y R^{6c} , o R^{8c} y R^{6d} , o R^{6c} y R^{6d} , juntos forman un heterociclilo de 5 miembros, que además puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^1 ;

cada Z^1 es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})_2$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, o $-NR^{12}C(O)OR^{12}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{10} es independientemente alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1a} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1a} es independientemente halo, ciano, $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, $-N(R^{13})_2$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{13})_2$, $-S(O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(O)_2N(R^{13})_2$, $-OC(O)N(R^{13})_2$, o $-NR^{13}C(O)OR^{13}$; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo; donde cada alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente halo, ciano, $-OH$, $-SH$, NH_2 , $-NO_2$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-L-C_{1-6}$ alquilo, $-L-C_{2-6}$ alqueno, $-L-C_{2-6}$ alquino, $-L-C_{1-6}$ haloalquilo, $-L-C_{3-10}$ cicloalquilo, $-L$ -heterociclilo, $-L$ -arilo o $-L$ -heteroarilo; y

cada L es independientemente $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $N(C_{1-6}$ alquilo)-, $N(C_{2-6}$ alqueno)-, $N(C_{2-6}$ alquino)-, $N(C_{1-6}$ haloalquilo)-, $N(C_{3-10}$ cicloalquilo)-, $-N$ (heterociclilo)-, $-N$ (arilo)-, $-N$ (heteroarilo)-, $-C(O)-$, $C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_{1-6}$ alquilo)-, $-C(O)N(C_{2-6}$ alqueno)-, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquino)-, $-C(O)N(C_{1-6}$ haloalquilo)-, $-C(O)N(C_{3-10}$ cicloalquilo)-, $-C(O)N$ (heterociclilo)-, $-C(O)N$ (arilo)-, $-C(O)N$ (heteroarilo)-, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)-$, o $S(O)_2NH-$;

donde cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de Z^{1b} y L está además opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, -OH, -SH, NH₂, -NO₂, -SF₅, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

[0146] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar la degeneración axonal en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, al sujeto. En ciertas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, inhibe la degeneración axonal, incluida la degeneración axonal que resulta de la reducción o el agotamiento de NAD⁺. En ciertas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, evita que un axón distal a una lesión axonal se degenerare.

[0147] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar la degradación de una neurona del sistema nervioso periférico o una parte de la misma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0148] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar la degeneración de una neurona del sistema nervioso central o una parte de la misma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0149] En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende la reducción de uno o más síntomas o características de la neurodegeneración.

[0150] En ciertas realizaciones, siempre que sea un método para inhibir la degeneración axónica, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0151] En ciertas realizaciones, siempre que sea un método para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0152] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico asociado con degeneración axonal, daño axonal, axonopatía, una enfermedad desmielinizante, una mielinólisis pontina central, una enfermedad o trastorno de lesión nerviosa, una enfermedad metabólica, una enfermedad mitocondrial, degeneración axonal metabólica, daño axonal resultante de una lesión axonal traumática (TAI) (ver Ziogas et al., J. Neuroscience, 2018, 38(16):4031-4032 y WO2020191257), una leucoencefalopatía o una leucodistrofia, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0153] En ciertas realizaciones, siempre que sea un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por SARM1 en un sujeto que lo necesite.

[0154] En ciertas realizaciones, siempre que sea un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, para su uso en la inhibición de la degeneración axónica en un sujeto que lo necesite.

[0155] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la degeneración axónica en un sujeto que lo necesite.

[0156] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico, como una enfermedad o trastorno asociado con degeneración axonal, daño axonal, axonopatía, una enfermedad desmielinizante, una mielinólisis pontina central, una enfermedad o trastorno de lesión nerviosa, una enfermedad metabólica, una enfermedad mitocondrial, degeneración axonal metabólica, daño axonal resultante de una lesión axonal traumática (TAI), una leucoencefalopatía o una leucodistrofia.

[0157] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es una condición aguda. En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es una condición crónica.

[0158] En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección se caracteriza por la degeneración axonal en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el nervio óptico, los nervios craneales o una combinación de los mismos.

[0159] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es o comprende una lesión aguda al sistema nervioso central, como, pero no limitado a, lesión a la médula espinal y/o lesión cerebral traumática (TBI). En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es o comprende una lesión crónica al sistema nervioso central, como, pero no limitado a, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática (TBI) y/o lesión axonal traumática (TAI). En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es o comprende encefalopatía traumática crónica (CTE).

[0160] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es una condición crónica que afecta el sistema nervioso central, como, pero no limitado a, la enfermedad de Parkinson (ver, por ejemplo, Sajadi, A., et al. *Curr. Biología*. **2004**, *14*, 326-330; y Hasbani, D.M., et al. *Exp. Neurología*. **2006**, *202*, 93-99), esclerosis lateral amiotrófica (véase, por ejemplo, White, M.A., et al. *Acta Neuropath. Comm.* **2019**, *7*(1), 166), esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer.

[0161] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es una neuropatía periférica aguda. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN). Véase, por ejemplo, Geisler, S., et al. *Cerebro*. **2016**, *139*, 3092-3108; Turkiew, E., et al. *J. Peripher. Nerv. Sistema*. **2017**, *22*, 162-171; Geisler, S., et al. *Visión de la JCI*. **2019**, *4*(17), e129920; y Cetinkaya-Fisgin, A., et al. **2020**, 21889. La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), un ejemplo de neuropatía periférica aguda, puede asociarse con varios fármacos, como, entre otros, talidomida, epotilonas (p. ej., ixabepilona), taxanos (p. ej., paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vinorelbina, vincristina y vindesina), inhibidores del proteasoma (p. ej., bortezomib) o fármacos a base de platino (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino).

[0162] En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es una afección crónica que afecta el sistema nervioso periférico, como, entre otras, neuropatía diabética, neuropatía por VIH, enfermedad de Charcot Marie Tooth o esclerosis lateral amiotrófica.

[0163] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es glaucoma (ver, por ejemplo, Ko, K.W., et al. *J. Cell Bio*. **2020**, *219*(8), e201912047).

[0164] En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es una afección aguda que afecta el nervio óptico, como, entre otras, neuropatía óptica diabética, neuropatía óptica aguda (AON) o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

[0165] En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es una afección crónica que afecta el nervio óptico, como, entre otras, neuropatía óptica diabética, amaurosis congénita de Leber, neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), glaucoma primario de ángulo abierto o atrofia óptica autosómica dominante.

[0166] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición se asocia con la degeneración de la retina. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es la amaurosis congénita de Leber, como la amaurosis congénita de Leber tipo 9 (LCA9) (ver, por ejemplo, Sasaki, Y., et al. *eLife*. **2020**, *9*, e62027.)

[0167] En ciertas realizaciones, uno o más compuestos y/o composiciones como se describe en este documento son útiles, por ejemplo, para tratar una o más enfermedades, trastornos o condiciones neurodegenerativas seleccionadas del grupo que consiste en neuropatías o axonopatías. En ciertas realizaciones, uno o más compuestos y/o composiciones como se describe en este documento son útiles, por ejemplo, para tratar una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal. En ciertas realizaciones, una neuropatía asociada con la degeneración axonal es una neuropatía hereditaria o congénita o axonopatía. En ciertas realizaciones, una neuropatía asociada con la degeneración axonal resulta de una mutación *de novo* o somática. En ciertas realizaciones, una neuropatía asociada con la degeneración axonal se selecciona de una lista contenida en este documento. En ciertas realizaciones, una neuropatía o axonopatía se asocia con degeneración axonal, incluyendo, pero no limitado a la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, infección por herpes, diabetes, esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad desmielinizante, isquemia, accidente cerebrovascular, lesión química, lesión térmica o SIDA.

[0168] En ciertas realizaciones, uno o más compuestos o composiciones como se describe en este documento se caracteriza que, cuando se administra a una población de sujetos, reduce uno o más síntomas o características de neurodegeneración. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se puede seleccionar un síntoma o característica relevante del grupo que consiste en la extensión, la velocidad y/o el momento de la interrupción neuronal. En ciertas realizaciones, la alteración neuronal puede ser o comprender degradación axonal, pérdida de sinapsis, pérdida de dendritas, pérdida de densidad sináptica, pérdida de arborización dendrítica, pérdida de ramificación axonal, pérdida de densidad neuronal, pérdida de mielinización, pérdida de cuerpos celulares neuronales, pérdida de potenciación sináptica, pérdida de potenciación potencial de acción, pérdida de estabilidad citoesquelética, pérdida de transporte axonal, pérdida de la síntesis y recambio del canal iónico, pérdida de la síntesis de neurotransmisores, pérdida de las capacidades de liberación y recaptación de neurotransmisores, pérdida de propagación del potencial

axónico, hiperexcitabilidad neuronal y/o hipoexcitabilidad neuronal. En ciertas realizaciones, la disrupción neuronal se caracteriza por una incapacidad para mantener un potencial de membrana neuronal en reposo apropiado. En ciertas realizaciones, la alteración neuronal se caracteriza por la aparición de cuerpos de inclusión, placas y/o ovillos neurofibrilares. En ciertas realizaciones, la disrupción neuronal se caracteriza por la aparición de gránulos de estrés. En ciertas realizaciones, la alteración neuronal se caracteriza por la activación intracelular de uno o más miembros de la familia de la proteasa cisteína-aspártica (Caspasa). En ciertas realizaciones, la alteración neuronal se caracteriza por una neurona que sufre muerte celular programada (por ejemplo, apoptosis, piroptosis, ferropoptosis y/o necrosis) y/o inflamación.

[0169] En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico se asocia con degeneración axonal, daño axonal, axonopatía, una enfermedad desmielinizante, una mielinólisis pontina central, una enfermedad o trastorno de lesión nerviosa, una enfermedad metabólica, una enfermedad mitocondrial, degeneración axonal metabólica, daño axonal resultante de una leucoencefalopatía o una leucodistrofia. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico es lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipomielinización congénita, encefalomiелitis, encefalomiелitis diseminada aguda, mielólisis pontina central, hiponatremia osmótica, desmielinización hipóxica, desmielinización isquémica, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher, leucomalacia periventricular, célula globoide leucodistrofia (enfermedad de Krabbe), degeneración walleriana, neuritis óptica, mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Tay-Sacks, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, lesión cerebral traumática (LCT), lesión axonal traumática (TAI), lesión posterior a la radiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia (p. ej., neuropatía periférica inducida por quimioterapia, CIPN), neuropatía, óptica isquémica aguda neuropatía, deficiencia de vitamina B12, síndrome de deficiencia aislada de vitamina E, síndrome de Bassen-Kornzweig, degeneración retiniana, glaucoma, retinitis pigmentosa, lesión óptica traumática, atrofia óptica hereditaria de Leber (neuropatía), amaurosis congénita de Leber (p. ej., amaurosis congénita de Leber tipo 9 (LCA9)), neuromielitis óptica, leucodistrofia metacromática, leucoencefalitis hemorrágica aguda, neuralgia del trigémino, parálisis de Bell, isquemia cerebral, atrofia multisistémica, glaucoma traumático, paraparesia espástica tropical mielopatía asociada al virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), encefalopatía por el virus del Nilo occidental, encefalitis por virus La Crosse, encefalitis por Bunyavirus, encefalitis viral pediátrica, temblor esencial, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de la motoneurona, atrofia muscular espinal (AME), neuropatía sensorial y autonómica hereditaria (HSAN), adrenomyeloneuropathy, parálisis supranuclear progresiva (PSP), ataxia de Friedrich, ataxias hereditarias, pérdida de audición inducida por ruido, congénita pérdida de audición, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, amiloidosis, neuropatía diabética, neuropatía por VIH, neuropatías entéricas y

axonopatías, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía axonal motora aguda grave (AMAN), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiiforme transmisible, ataxias espinocerebelosas, preeclampsia, paraplejas espásticas hereditarias, paraparesia espástica, paraplejia espástica familiar, enfermedad de asentamiento francés, enfermedad de Strumpell-Lorrain o esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

[0170] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona inhibidores de la actividad de SARM1 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o neurológicas o trastornos que involucran degeneración axonómica o axonopatía. La presente divulgación también proporciona métodos para usar inhibidores de la actividad de SARM1 para tratar, prevenir o mejorar la degeneración axonal, axonopatías y enfermedades o trastornos neurodegenerativos o neurológicos que involucran degeneración axonal. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la degeneración axónica, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo.

[0171] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar enfermedades neurodegenerativas o neurológicas o trastornos relacionados con la degeneración axonal, daño axonal, axonopatías, enfermedades desmielinizantes, mielínólisis pontina central, enfermedades o trastornos de lesiones nerviosas, enfermedades metabólicas, enfermedades mitocondriales, degeneración axonal metabólica, daño axonal resultante de una leucoencefalopatía o una leucodistrofia.

[0172] En ciertas realizaciones, las neuropatías y axonopatías incluyen cualquier enfermedad o afección que involucre neuronas y/o células de soporte, como por ejemplo, glía, células musculares o fibroblastos, y, en particular, aquellas enfermedades o afecciones que impliquen daño axonal. El daño axonal puede ser causado por una lesión traumática o por una lesión no mecánica debido a enfermedades, afecciones o exposición a moléculas tóxicas o medicamentos. El resultado de tal daño puede ser la degeneración o disfunción del axón y la pérdida de la actividad neuronal funcional. Las enfermedades y afecciones que producen o están asociadas con dicho daño axonal se encuentran entre un gran número de enfermedades y afecciones neuropáticas. Tales neuropatías pueden incluir neuropatías periféricas, neuropatías centrales o una combinación de ellas. Además, las manifestaciones neuropáticas periféricas pueden ser producidas por enfermedades centradas principalmente en el sistema nervioso central y las manifestaciones del sistema nervioso central pueden ser producidas por enfermedades esencialmente periféricas o sistémicas.

[0173] En ciertas realizaciones, una neuropatía periférica puede implicar daño a los nervios periféricos, y/o puede ser causada por enfermedades de los nervios o como resultado de enfermedades sistémicas. Algunas de estas enfermedades incluyen diabetes, uremia, enfermedades infecciosas como el SIDA o la lepra, deficiencias nutricionales, trastornos vasculares o de colágeno como la aterosclerosis o

enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la sarcoidosis, la artritis reumatoide y la poliarteritis nodosa. En ciertas realizaciones, la degeneración de los nervios periféricos resulta del daño traumático (mecánico) a los nervios, así como al daño químico o térmico a los nervios. Tales condiciones que lesionan los nervios periféricos incluyen lesiones por compresión o atrapamiento como glaucoma, síndrome del túnel carpiano, trauma directo, lesiones penetrantes, contusiones, fracturas o huesos dislocados; presión que involucra nervios superficiales (cúbito, radial o peroneo) que puede resultar del uso prolongado de muletas o permanecer en una posición durante demasiado tiempo, o de un tumor; hemorragia intraneural; isquemia; exposición al frío o a la radiación o a ciertos medicamentos o sustancias tóxicas como herbicidas o pesticidas. En particular, el daño a los nervios puede ser el resultado de una lesión química debido a un agente anticancerígeno citotóxico como, por ejemplo, taxol, cisplatino, un inhibidor del proteasoma o un alcaloide de la vinca como la vincristina. Los síntomas típicos de tales neuropatías periféricas incluyen debilidad, entumecimiento, parestesia (sensaciones anormales como ardor, cosquilleo, pinchazos u hormigueo) y dolor en los brazos, manos, piernas y/o pies. En ciertas realizaciones, una neuropatía se asocia con disfunción mitocondrial. Tales neuropatías pueden exhibir niveles de energía disminuidos, es decir, niveles disminuidos de NAD y ATP.

[0174] En ciertas realizaciones, la neuropatía periférica es una neuropatía metabólica y endocrina que incluye un amplio espectro de trastornos de los nervios periféricos asociados con enfermedades sistémicas de origen metabólico. Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, diabetes mellitus, hipoglucemia, uremia, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, policitemia, amiloidosis, acromegalia, porfiria, un trastorno del metabolismo de lípidos/glicolípidos, una deficiencia nutricional/vitamínica o un trastorno mitocondrial. El sello común de estas enfermedades es la afectación de los nervios periféricos por alteración de la estructura o función de la mielina y los axones debido a la desregulación de la vía metabólica.

[0175] En ciertas realizaciones, las neuropatías incluyen neuropatías ópticas como glaucoma, degeneración ganglionar retiniana como las asociadas con retinitis pigmentosa y neuropatías retinianas externas, neuritis y/o degeneración del nervio óptico, incluida la asociada con esclerosis múltiple, lesión traumática del nervio óptico que puede incluir, por ejemplo, lesión durante la extirpación del tumor, neuropatías ópticas hereditarias como la enfermedad de Kjer y la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), neuropatías ópticas isquémicas, como las secundarias a arteritis de células gigantes, neuropatías ópticas metabólicas como enfermedades neurodegenerativas como la neuropatía de Leber, deficiencias nutricionales como deficiencias de vitaminas B12 o ácido fólico, y toxicidades como las debidas al etambutol o al cianuro, neuropatías causadas por reacciones adversas a medicamentos y neuropatías causadas por deficiencia de vitaminas. Las neuropatías ópticas isquémicas también incluyen neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

[0176] En ciertas realizaciones, las enfermedades neurodegenerativas que están asociadas con neuropatía o axonopatía en el sistema nervioso central incluyen una variedad de enfermedades. Tales enfermedades incluyen aquellas que implican demencia progresiva como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Pick y la enfermedad de Huntington, enfermedades del sistema nervioso central que afectan la función muscular como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, enfermedades de la motoneurona y ataxias progresivas como la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades desmielinizantes como, por ejemplo, la esclerosis múltiple, encefalitis virales como, Por ejemplo, los causados por enterovirus, arbovirus y virus del herpes simple, y enfermedades priónicas. Las lesiones mecánicas como el glaucoma o las lesiones traumáticas en la cabeza y la columna vertebral también pueden causar lesiones nerviosas y degeneración en el cerebro y la médula espinal. Además, la isquemia y el accidente cerebrovascular, así como afecciones como la deficiencia nutricional y la toxicidad química, como con los agentes quimioterapéuticos, pueden causar neuropatías del sistema nervioso central.

[0177] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal. En ciertas realizaciones, una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal puede ser cualquiera de una serie de neuropatías o axonopatías como, por ejemplo, las que son hereditarias o congénitas o asociadas con la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la infección por herpes, la diabetes, la esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad desmielinizante, isquemia o accidente cerebrovascular, lesión química, lesión térmica y SIDA. Además, las enfermedades neurodegenerativas no mencionadas anteriormente, así como un subconjunto de las enfermedades mencionadas anteriormente, también pueden tratarse con los métodos de la presente divulgación. Tales subconjuntos de enfermedades pueden incluir la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

[0178] En ciertas realizaciones, los métodos actuales comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto y/o composición como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) a un sujeto que lo necesite. En algunas de estas realizaciones, el sujeto está en riesgo de desarrollar una condición caracterizada por la degeneración axonal. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene una condición caracterizada por degeneración axonal. En ciertas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado con una condición caracterizada por degeneración axonal. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de desarrollar una condición caracterizada por la degeneración axonal. En ciertas realizaciones, el sujeto se identifica como en riesgo de degeneración axonal, por ejemplo, basado en el genotipo del sujeto, un diagnóstico de una condición asociada con la degeneración axonal, y/o exposición a un agente y/o una condición que induce degeneración axonal.

[0179] En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de desarrollar un trastorno neurodegenerativo. En ciertas realizaciones, el sujeto es anciano. En ciertas realizaciones, se sabe que el sujeto tiene un factor de

riesgo genético para la neurodegeneración. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa. En ciertas realizaciones, el sujeto expresa una o más copias de un factor de riesgo genético conocido para la neurodegeneración. En ciertas realizaciones, el sujeto se extrae de una población con una alta incidencia de neurodegeneración. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene una expansión de repetición de hexanucleótidos en el cromosoma 9 marco de lectura abierto 72. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene una o más copias del alelo ApoE4.

[0180] En ciertas realizaciones, una enfermedad, trastorno o condición neurodegenerativa puede ser o comprender una lesión neuronal traumática. En ciertas realizaciones, una lesión neuronal traumática es un traumatismo por fuerza contundente, una lesión en la cabeza cerrada, una lesión abierta en la cabeza, la exposición a una fuerza de conmoción y/o explosiva, una lesión penetrante en la cavidad cerebral o región invadida del cuerpo. En ciertas realizaciones, una lesión neuronal traumática es una fuerza que hace que los axones se deformen, se estiren, aplasten o se desmayen. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una lesión cerebral traumática (TBI).

[0181] En ciertas realizaciones, el sujeto ha participado, o participa, en una actividad identificada como un factor de riesgo para la degradación neuronal, por ejemplo, un deporte de contacto u ocupaciones con una alta probabilidad de lesión neuronal traumática o LCT.

[0182] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa que comprende la administración a un paciente que lo necesita, un compuesto como se describe en este documento y uno o más de un inhibidor de DLK o un inhibidor de NAMPT. En ciertas realizaciones, se proporciona una terapia combinada que comprende un compuesto como se describe en este documento y un inhibidor de DLK y/o un inhibidor de NAMPT. En ciertas realizaciones, se proporciona una terapia combinada que comprende un compuesto como se describe en la presente invención, un inhibidor de DLK y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, siempre que haya una terapia combinada que comprenda un compuesto como se describe en la presente invención, un inhibidor de NAMPT y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, se proporciona una terapia combinada que comprende un compuesto como se describe en la presente invención, un inhibidor de DLK, un inhibidor de NAMPT y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0183] En ciertas realizaciones, el inhibidor de DLK es una molécula pequeña, un polipéptido, un fragmento peptídico, un ácido nucleico (por ejemplo, un siRNA, un oligonucleótido antisentido, un micro-ARN o un aptámero), un anticuerpo, un inhibidor dominante-negativo o una ribozima. En ciertas realizaciones, el inhibidor de DLK es una molécula pequeña. En ciertas realizaciones, el inhibidor de DLK es un siRNA. En ciertas realizaciones, el inhibidor de DLK es un oligonucleótido antisentido. En ciertas realizaciones, el inhibidor de DLK es un polipéptido. En ciertas realizaciones, un inhibidor de

DLK es un fragmento peptídico. En ciertas realizaciones, un inhibidor de DLK es un ácido nucleico. En ciertas realizaciones, un inhibidor de DLK es un oligonucleótido antisentido.

[0184] Los inhibidores de DLK ejemplares se proporcionan en WO2013174780, WO2014111496, WO2014177524, WO2014177060, WO2015091889, WO2016142310, US20180057507, WO2018107072, WO2019241244, WO2020168111 y CN104387391A, que se incorporan por referencia en su totalidad.

[0185] En ciertas realizaciones, el inhibidor de NAMPT es una molécula pequeña, un polipéptido, un fragmento peptídico, un ácido nucleico (por ejemplo, un ARNsi, un oligonucleótido antisentido, un microARN o un aptámero), un anticuerpo, un inhibidor dominante-negativo o una ribozima. En ciertas realizaciones, el inhibidor de NAMPT es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de NAMPT es un siRNA. En algunas realizaciones, el inhibidor de NAMPT es un oligonucleótido antisentido. En ciertas realizaciones, el inhibidor de NAMPT es un polipéptido. En algunas realizaciones, un inhibidor de NAMPT es un fragmento peptídico. En ciertas realizaciones, un inhibidor de NAMPT es un ácido nucleico. En algunas realizaciones, un inhibidor de NAMPT es un oligonucleótido antisentido.

[0186] En ciertas realizaciones, un inhibidor de NAMPT previene la formación de mononucleótido de nicotinamida (NMN). En ciertas realizaciones, la inhibición de NAMPT inhibe la vía de rescate NAD⁺ de mamíferos.

[0187] En ciertas realizaciones, la composición proporcionada es un compuesto como se describe en la presente invención, formulado para su uso en la administración a un sujeto en combinación con un inhibidor de DLK y/o un inhibidor de NAMPT.

[0188] En ciertas realizaciones, la composición proporcionada comprende un compuesto como se describe en la presente invención, para su uso en combinación con un inhibidor de DLK y/o un inhibidor de NAMPT. En ciertas realizaciones, tales composiciones son composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0189] En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que ha recibido, está recibiendo, o se le ha recetado, una quimioterapia asociada con neuropatía periférica. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, talidomida, epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vinorelbina, vincristina y vindesina), inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), medicamentos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino).

[0190] En ciertas realizaciones, la inhibición de SARM1 como se describe en este documento se puede utilizar en combinación con una o más terapias para tratar una enfermedad, trastorno o afección

relevante. En ciertas realizaciones, la dosificación de un inhibidor de SARM1 se altera cuando se utiliza en la terapia de combinación en comparación con cuando se administra como monoterapia; alternativa o adicionalmente, una terapia que se administra en combinación con la inhibición de SARM1 como se describe en este documento se administra de acuerdo con un régimen o protocolo que difiere de su régimen o protocolo cuando se administra solo o en combinación con una o más terapias distintas de la inhibición de SARM1. En ciertas realizaciones, las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y un compuesto proporcionado pueden actuar sinérgicamente. En ciertas realizaciones, una o ambas terapias utilizadas en un régimen de combinación se administran a un nivel más bajo o con menos frecuencia que cuando se utiliza como monoterapia.

[0191] En ciertas realizaciones, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, o la composición proporcionada en este documento, se administra en combinación con un NAD⁺ o un precursor de NAD⁺ (por ejemplo, nicotinamida ribósido (NR), ácido nicotínico (NA), ribósido de ácido nicotínico (NaR), nicotinamida (NAM), nicotinamida mononucleótido (NMN), mononucleótido de ácido nicotínico (NaMN), triptófano (TRP), dinucleótido de adenina de ácido nicotínico (NAAD) o vitamina B₃).

[0192] En ciertas realizaciones, siempre que sea un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad estéril de la proteína 1 que contiene el motivo TIR alfa y TIR (SARM1) (por ejemplo, en *vitro* o en *vivo*).

[0193] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad estéril de la proteína 1 que contiene el motivo TIR alfa y TIR (SARM1) (por ejemplo, en *vitro* o en *vivo*) y complementar los niveles axonales de NAD⁺.

[0194] La degeneración axonal se ha asociado con diversos tipos de enfermedades neurodegenerativas, siendo reconocida como un indicador importante de la progresión de la enfermedad, y una diana interesante para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades. Del mismo modo, la degeneración axonal también se observa en aquellos con lesiones cerebrales traumáticas y neuropatías periféricas.

[0195] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por SARM1, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de

estereoisómeros o profármaco del mismo, en combinación con NAD^+ o NAD^+ precursor (por ejemplo, NR, NA, NaR, NAM, NMN, NaMN, TRP, NAAD o vitamina B_3).

[0196] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, en combinación con NAD^+ o un precursor de NAD^+ (por ejemplo, NR, NA, NaR, NAM, NMN, NaMN, TRP, NAAD o vitamina B_3), en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesite.

[0197] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar cualquier enfermedad causada por la actividad de SARM1, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, en combinación con NAD^+ o un precursor de NAD^+ (por ejemplo, NR, NA, NaR, NAM, NMN, NaMN, TRP, NAAD o vitamina B_3).

[0198] En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición puede ser una enfermedad o condición del sistema nervioso central, y/o puede ser causada por o asociada con un patógeno o lesión traumática. Se apreciará que estas realizaciones generales definidas de acuerdo con amplias categorías de enfermedades, trastornos y condiciones no son mutuamente excluyentes.

[0199] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, en combinación con NAD^+ o un precursor de NAD^+ (por ejemplo, NR, NA, NaR, NAM, NMN, NaMN, TRP, NAAD o vitamina B_3).

[0200] Otras realizaciones incluyen el uso de los compuestos actualmente divulgados en terapia.

4.Kits

[0201] También se proporcionan en este documento kits que incluyen un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, y un empaque adecuado. En ciertas realizaciones, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco de los mismos, y una etiqueta y/o instrucciones de uso de los compuestos

en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o condiciones, descritas en este documento.

[0202] También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos en un recipiente adecuado. El envase puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o bolsa intravenosa.

5. Composiciones farmacéuticas y modos de administración

[0203] Los compuestos proporcionados en este documento generalmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluida la solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en el arte farmacéutico. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pensilvania, 17ª ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0204] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse por varios métodos, incluyendo, por ejemplo, vías rectales, bucales, intranasales y transdérmicas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

[0205] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en que las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden incorporarse para su administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas o de aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

[0206] La administración oral puede ser otra vía para la administración de los compuestos aquí descritos. La administración puede ser a través de, por ejemplo, cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. Al hacer las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo, el ingrediente activo generalmente

se diluye por un excipiente y/o se encierra dentro de dicho portador que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden ser en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0207] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones también pueden incluir agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0208] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco del mismo pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de polímero de fármaco. Otra formulación para su uso en los métodos descritos en este documento emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos aquí descritos en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0209] Para preparar composiciones sólidas como tabletas, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contenga una mezcla homogénea de un compuesto descrito en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármaco de los mismos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede dispersarse uniformemente en toda la composición, de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0210] Las tabletas o píldoras de los compuestos descritos en este documento pueden ser recubiertas o compuestas de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrece la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir una dosis interna y un componente de dosificación externo, este último en forma de un sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden ser 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 se retrase en la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, tales materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0211] Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticos, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede conectar a una tienda de campaña con mascarilla o a una máquina de respiración intermitente con presión positiva. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse, en una realización, por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

[0212] La cantidad del compuesto en una composición o formulación farmacéutica puede variar dentro de la gama completa empleada por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (peso %) de aproximadamente 0.01-99.99 % en peso de un compuesto de esta divulgación basada en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En una realización, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas.

Ejemplo de formulación 1 - Formulación en comprimidos

[0213] Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se presionan en tabletas de puntuación única.

Ingrediente	Cantidad por tableta, mg
Compuesto de esta divulgación	400
almidón de maiz	50

Croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Ejemplo de formulación 2 - Formulación en cápsula

[0214] Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cáscara dura

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
Compuesto de esta divulgación	200
lactosa secada por atomización	148
estearato de magnesio	2

Ejemplo de formulación 3 - Formulación de suspensión

[0215] Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Ingrediente	Importe
Compuesto de esta divulgación	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro de sodio	2,0 g
metilparabeno	0,15 g
propilparabeno	0,05 g
azúcar granulada	25,0 g
sorbitol (solución al 70%)	13,00 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizante	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada	c.s.p. a 100 mL

Ejemplo de formulación 4 - Formulación inyectable

[0216] Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable .

Ingrediente	Importe
Compuesto de esta divulgación	0.2 mg-20 mg
solución tampón de acetato de sodio, 0,4 M	2.0 mL
HCl (1N) o NaOH (1N)	c.s. a pH adecuado
Agua (destilada, estéril)	c.s.p. a 20 mL

Ejemplo de formulación 5 - Formulación de supositorios

[0217] Un supositorio de peso total 2.5 g se prepara mezclando el compuesto de esta divulgación con Witepsol® H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Importe
Compuesto de esta divulgación	500 mg
Witepsol® H-15	equilibrar

6. Dosificación

[0218] El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de 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 la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en este documento por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Dosis de entre aproximadamente 0.1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En ciertas realizaciones, alrededor de 0,1 y 100 mg/kg pueden ser apropiados. En otras realizaciones puede ser apropiada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, una dosis de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 50 mg de compuesto por kg de peso corporal, o de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg de compuesto por kg de peso corporal puede ser apropiado. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaño muy dispar, como ocurre cuando se usa el medicamento tanto en niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano como el perro a una dosis adecuada para un sujeto humano.

7. Síntesis de los compuestos

[0219] Los compuestos pueden prepararse utilizando los métodos descritos en este documento y las modificaciones rutinarias de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en este documento y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas aquí expuestas. La síntesis de compuestos típicos descritos en este documento se puede lograr como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos y materiales de partida pueden comprarse comercialmente, por ejemplo, a Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

[0220] Se apreciará que cuando se den condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

[0221] Además, los grupos de protección convencionales ("PG") pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos de protección adecuados para varios grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos de protección se describen en Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). Grupos protectores de Greene en síntesis orgánica. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, y referencias citadas en el mismo. Por ejemplo, los grupos protectores para los alcoholes, como el hidroxilo, incluyen éteres de sililo (incluidos los éteres de trimetilsililo (TMS), tert-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililoximetilo (TOM) y triisopropilsililo (TIPS)), los cuales pueden eliminarse mediante ácido o mediante un ion fluoruro, tal como NaF, TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio), HF-Py o HF-NEt₃. Otros grupos de protección para los alcoholes incluyen acetil, eliminado por ácido o base, benzoilo, eliminado por ácido o base, bencilo, eliminado por hidrogenación, metoxietoximetil éter, eliminado por ácido, dimetoxitritil, eliminado por ácido; metoximetil éter, eliminado por ácido, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo, eliminado por ácido, y tritil, eliminado por ácido. Ejemplos de grupos protectores para aminas incluyen carbobenciloxi, eliminado por hidrogenólisis *p*-metoxibencil carbonilo, eliminado por hidrogenólisis, terc-butiloxycarbonilo, eliminado por ácido fuerte concentrado (como HCl o CF₃COOH), o por calentamiento a más de aproximadamente 80 °C, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, eliminado por base, como piperidina, acetil, eliminado por tratamiento con una base, benzoilo, eliminado por tratamiento con una base, bencilo, eliminado por hidrogenólisis, grupo carbamato, eliminado por ácido y calentamiento suave, *p*-metoxibencil, eliminado por hidrogenólisis, 3,4-dimetoxibencil, eliminado por hidrogenólisis, *p*-metoxifenilo, eliminado por nitrato de cerio amónico (IV), tosil, eliminado por ácido concentrado (como HBr o H₂SO₄) y agentes

reductores fuertes (sodio en amoníaco líquido o naftalenuro de sodio), troc (tricloroetil cloroformiato), eliminado por inserción de Zn en presencia de acético ácido, y sulfonamidas (Nosil & Nps), eliminadas por yoduro de samario o hidruro de tributilestaño.

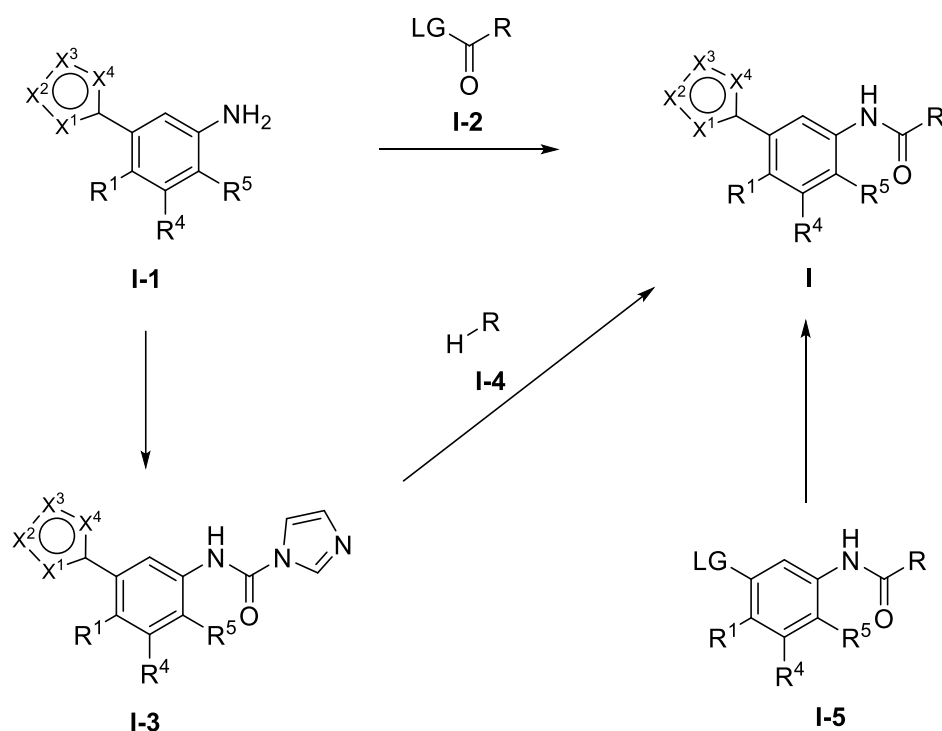
[0222] Además, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros quirales. En consecuencia, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o diastereómeros o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos en el alcance de esta divulgación, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

[0223] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, y Sons, 1991), Rodd's Chemistry de Carbon Compounds, Volumes 1-5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, y Sons, 5th Edition, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Síntesis General

[0224] El esquema I ilustra un método general que puede emplearse para la síntesis de compuestos descritos en este documento (por ejemplo, Fórmula I), donde cada X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R, R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente como se define aquí, LG es un grupo saliente (por ejemplo, halo, alcoxi, etc.).

Esquema I

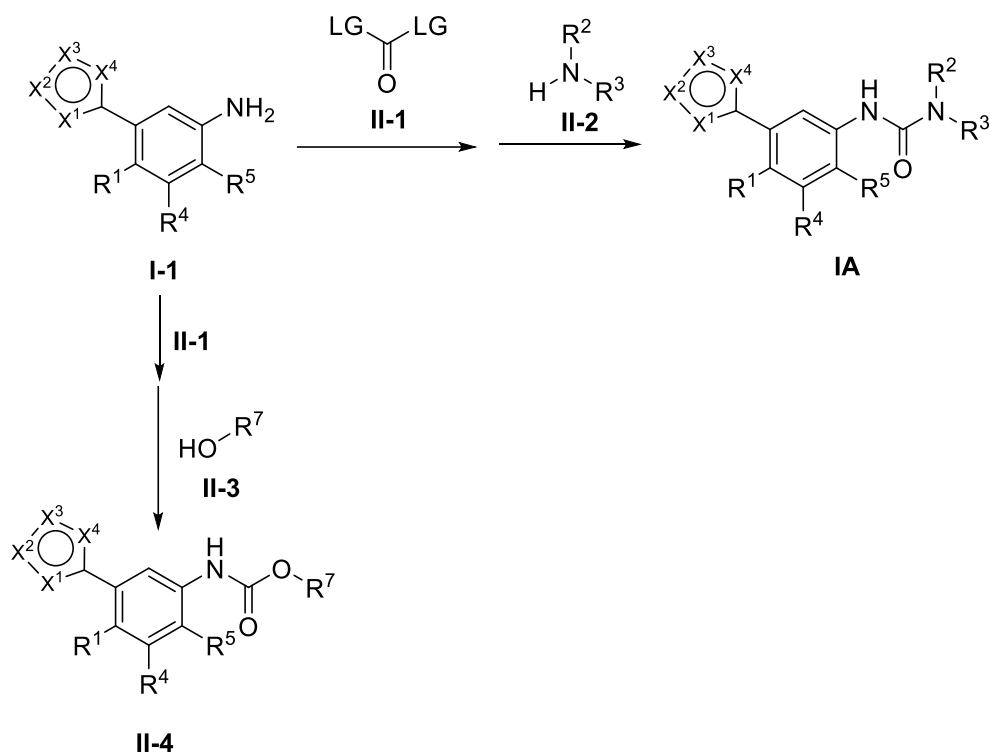


[0225] En el Esquema I, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse poniendo en contacto el compuesto I-1 con el compuesto I-2 en condiciones de reacción de acoplamiento adecuadas, seguido de funcionalización o desprotección opcional cuando sea necesario. Alternativamente, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse poniendo en contacto el compuesto I-3 con el compuesto I-4 en condiciones de reacción de acoplamiento adecuadas, seguido de funcionalización o desprotección opcional cuando sea necesario. Alternativamente, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse poniendo en contacto el compuesto I-5 con un precursor funcionalizado adecuado para la fracción A, en condiciones de reacción de acoplamiento adecuadas, seguido de funcionalización o desprotección opcional cuando sea necesario. Tras la finalización de cada reacción, cada uno de los compuestos intermedios o finales puede recuperarse, y opcionalmente purificarse, mediante técnicas convencionales tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

[0226] La derivatización adicional del compuesto proporcionada por los pasos descritos en el Esquema I, o cualquier intermediario, proporciona compuestos adicionales de Fórmula I. Debe entenderse que cualquiera de los compuestos o productos Intermedio s que se muestran en el Esquema I puede prepararse utilizando métodos tradicionales o comprarse de fuentes comerciales. Además, cualquiera de los productos Intermedio s o cualquier producto o retenido por el proceso descrito en el Esquema I puede derivarse en cualquier paso para proporcionar varios compuestos de Fórmula I. En ciertas realizaciones, los diversos sustituyentes de los compuestos o Intermedio s utilizados en el Esquema I son los definidos para la Fórmula I.

[0227] En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula I en donde R es -OR⁷, o compuestos de Fórmula IA o IB, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema II, donde X¹, X², X³, X⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁷ son cada uno independientemente como se define en este documento, y cada LG es independientemente un grupo saliente (por ejemplo, halo, alcoxi, etc.).

Esquema II



[0228] En el Esquema II, los compuestos de Fórmula IA se pueden preparar poniendo en contacto el compuesto I-1 con el compuesto II-1 en condiciones de reacción de acoplamiento adecuadas para proporcionar un intermedio acilado, seguido de poner en contacto el intermedio acilado con el compuesto II-2, o una sal del mismo. Los compuestos de Fórmula I en la que R es -OR⁷, es decir, el compuesto II-4, se pueden preparar poniendo en contacto el compuesto I-1 con el compuesto II-1 en condiciones de reacción de acoplamiento adecuadas para proporcionar el intermedio acilado, seguido de poner en contacto el intermedio acilado con el compuesto II-3. Tras la finalización de cada reacción, cada uno de los compuestos intermedios o finales se puede recuperar, y opcionalmente purificar, mediante técnicas convencionales tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

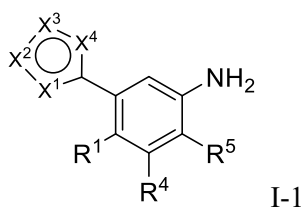
[0229] Se debe entender que cualquiera de los compuestos o intermedios mostrados en el Esquema II se puede preparar utilizando métodos tradicionales o se puede comprar de fuentes comerciales. Además, cualquiera de los intermedios o cualquier producto obtenido mediante el proceso descrito en el Esquema II se puede derivatizar en cualquier etapa para proporcionar diversos compuestos de Fórmula I o IA. En

ciertas realizaciones, los diversos sustituyentes de los compuestos o intermedios que se utilizan en el Esquema II son los definidos para la Fórmula I o IA.

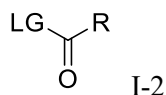
[0230] Al completarse cada reacción, cada uno de los compuestos intermedios o finales se puede recuperar y, opcionalmente, purificar mediante técnicas convencionales tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

[0231] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso para proporcionar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

1) poner en contacto un compuesto de Fórmula I-1:



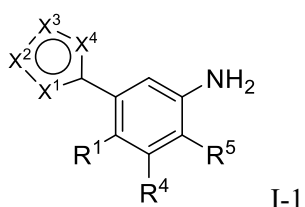
Con un compuesto de Fórmula I-2:



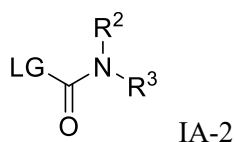
en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula I; en donde X¹, X², X³, X⁴, R, R¹, R⁴, y R⁵ son cada uno independientemente como se define en el presente documento.

[0232] En ciertas realizaciones, se proporciona un proceso para proporcionar un compuesto de Fórmula IA, que comprende:

1) poner en contacto un compuesto de Fórmula I-1:



Con un compuesto de Fórmula IA-2:



en condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula IA; en donde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno independientemente como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, las condiciones comprenden un reactivo de fosgeno, por ejemplo, trifosgeno.

EJEMPLOS

[0233] Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Debe ser apreciado por los expertos en la técnica que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, pueden considerarse como modos específicos de su práctica. Sin embargo, aquellos con conocimientos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún así obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

Métodos experimentales generales

[0234] Todos los disolventes utilizados estaban disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron típicamente utilizando disolventes anhidros bajo una atmósfera inerte de nitrógeno.

[0235] Espectroscopia de RMN: La espectroscopia de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) se llevó a cabo utilizando un Bruker Avance III equipado con una sonda BBFO 300 MHz que funciona 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 5mm ^1H - ^{13}C ID, un instrumento Bruker Avance III 400 con nanobahía equipado con sonda Broadband BBFO 5 mm directa, un espectrómetro Bruker Mercury Plus 400 RMN equipado con una sonda Bruker 400 BBO que funciona a 400 MHz. Todos los disolventes deuterados contenían típicamente 0,03% a 0,05% v/v tetrametilsilano, que se utilizó como señal de referencia (establecido en 0,00 para $\delta^1\text{H}$ y ^{13}C). En algunos casos, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H se llevó a cabo utilizando un instrumento Bruker Avance 400 que funciona a 400 MHz utilizando el disolvente indicado a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN fueron consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón utilizando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; br, amplio.

[0236] Cromatografía en capa fina: Cuando se ha utilizado cromatografía en capa fina (TLC), se refiere a la TLC de gel de sílice que utiliza placas de gel de sílice F254 (Merck), R_f es la distancia recorrida por el compuesto dividida por la distancia recorrida por el disolvente en una placa TLC. La cromatografía en columna se realizó utilizando un sistema automático de cromatografía flash sobre

cartuchos de gel de sílice o, en el caso de la cromatografía en fase inversa sobre cartuchos C18. Alternativamente, la cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó en Alugram® (gel de sílice 60 F254) de Mancherey-Nagel y UV se usó típicamente para visualizar las manchas. También se emplearon métodos de visualización adicionales en algunos casos. En estos casos, la placa TLC se desarrolló con yodo (generado al agregar aproximadamente 1 g de I₂ a 10 g de gel de sílice y mezclar bien), ninhidrina (disponible comercialmente en Aldrich) o Magic Stain (generado al mezclar a fondo 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆ en 450 mL de agua y 50 mL de H₂SO₄ concentrado) para visualizar el compuesto.

[0237] Cromatografía líquida-espectrometría de masas y análisis HPLC: El análisis HPLC se realizó en el sistema HPLC Shimadzu 20AB con un detector de matriz de fotodiodos y una columna Luna-C18 (2) de 2,0×50 mm y 5 µm a un caudal de 1,2 ml/min con un disolvente de gradiente Fase móvil A (MPA, H₂O +0,037 % (v/v) TFA): Fase móvil B (MPB, ACN+0,018 % (v/v) TFA) (0,01 min, 10% MPB; 4 min, 80% MPB; 4,9 min, 80% MPB; 4,92 min, 10% MPB; 5,5 min, 10% MPB). LCMS se detectó bajo 220 y 254 nm o utilizó la detección de dispersión de luz evaporativa (ELSD), así como la ionización positiva por electrospray (MS). La HPLC semi-preparativa se realizó en condiciones ácidas o neutras. Ácido: Luna C18 100 × 30 mm, 5 µm; MPA: HCl/H₂O =0,04%, o ácido fórmico/H₂O =0,2% (v/v); MPB: ACN. Neutro: Waters Xbridge 150 × 25, 5 µm; MPA: 10 mM NH₄HCO₃ en H₂O ; MPB: ACN. Gradiente para ambas condiciones: 10% de MPB a 80% de MPB durante 12 min a un caudal de 20 mL/min, luego 100% MPB durante 2 min, 10% MPB sobre 2 min, detector UV. El análisis SFC se realizó en el sistema SFC analítico Thar con un detector UV/Vis y una serie de columnas quirales que incluyen AD, AS-H, OJ, OD, AY e IC, columna de 4,6 × 100 mm, 3 µm a un caudal de 4 mL/min con un disolvente de gradiente Fase móvil A (MPA, CO₂): Fase móvil B (MPB, MeOH+0,05 % (v/v) IPA) (0,01 min, 10% MPB; 3 min, 40% MPB; 3.5 min, 40% MPB; 3.56-5 min, 10% MPB). La preparación de SFC se realizó en el sistema SFC preparativo Thar 80 con un detector UV/Vis y una serie de columnas preparativas quirales que incluyen AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H e IC-H, columna de 30×250 mm, 5 µm a un caudal de 65 ml/min con un disolvente de gradiente Fase móvil A (MPA, CO₂): Fase móvil B (MPB, MeOH+0,1 % (v/v) NH₃H₂O) (0,01 min, 10% MPB; 5 min, 40% MPB; 6 min, 40% MPB; 6,1-10 min, 10% MPB). Los datos de LC-MS también se recopilaron utilizando un sistema UPLC-MS Acquity™ equipado con detector PDA y acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo único de Waters que opera en modo de ionización por electrospray positivo y negativo alternado. La columna utilizada fue una Cortecs UPLC C18, 1,6 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95% A (A: 0.1% de ácido fórmico en agua) y terminando en 95% B (B: 0.1% de ácido fórmico en MeCN) durante 2.0 min con un tiempo total de ejecución de 2.5 min. La temperatura de la columna fue de 40 °C con un caudal de 0,8 mL/min.

EJEMPLOS

[0238] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas que funcionan bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, pueden considerarse que constituyen modos específicos de su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deben apreciar, a la luz de la presente divulgación, que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún así obtener un resultado similar o parecido sin alejarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

Métodos experimentales generales

[0239] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas que funcionan bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, pueden considerarse que constituyen modos específicos de su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deben, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún así obtener un resultado similar sin alejarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

Métodos experimentales generales

[0240] Todos los disolventes utilizados estaban disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo típicamente utilizando disolventes anhidros bajo una atmósfera inerte de nitrógeno.

[0241] Espectroscopia de RMN: La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H se llevó a cabo utilizando un Bruker Avance III equipado con una sonda BBFO de 300 MHz que funcionaba a 300 MHz o uno de los siguientes instrumentos: un instrumento Bruker Avance 400 equipado con una sonda DUAL 400 MHz S1, un instrumento Bruker Avance 400 equipado con una sonda 6 S1 400 MHz 5 mm ^1H - ^{13}C ID, un instrumento Bruker Avance III 400 con nanobay equipado con una sonda Broadband BBFO 5 mm directa, un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBO que funcionaba a 400 MHz. Todos los disolventes deuterados contenían típicamente entre un 0,03 % y un 0,05 % v/v de tetrametilsilano, que se utilizó como señal de referencia (establecida en δ 0,00 tanto para ^1H como para ^{13}C). En ciertos casos, se llevó a cabo una espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H utilizando un instrumento Bruker Avance 400 que funcionaba a 400 MHz utilizando el disolvente indicado a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón utilizando abreviaturas

convencionales para la designación de picos principales: p. ej., s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; br, ancho.

[0242] Cromatografía de capa fina: cuando se ha utilizado cromatografía de capa fina (TLC), se refiere a TLC de gel de sílice utilizando placas de gel de sílice F254 (Merck), Rf es la distancia recorrida por el compuesto dividida por la distancia recorrida por el disolvente en una placa de TLC. La cromatografía en columna se realizó utilizando un sistema automático de cromatografía flash sobre cartuchos de gel de sílice o, en el caso de la cromatografía de fase inversa, sobre cartuchos C18. Como alternativa, se realizó una cromatografía en capa fina (TLC) sobre Alugram® (gel de sílice 60 F254) de Mancherey-Nagel y, por lo general, se utilizó UV para visualizar las manchas. También se emplearon métodos de visualización adicionales en algunos casos. En estos casos, la placa de TLC se reveló con yodo (generado añadiendo aproximadamente 1 g de I₂ a 10 g de gel de sílice y mezclando bien), ninhidrina (disponible comercialmente en Aldrich) o Magic Stain (generado mezclando bien 25 g de (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5 g de (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆ en 450 mL de agua y 50 mL de H₂SO₄ concentrado) para visualizar el compuesto.

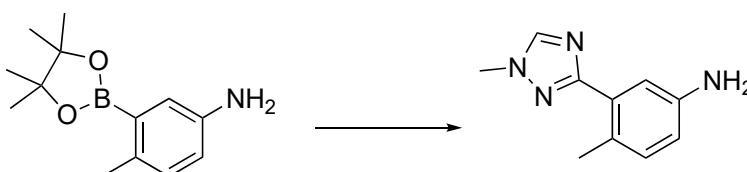
[0243] Cromatografía líquida-espectrometría de masas y análisis HPLC: el análisis HPLC se realizó en un sistema HPLC Shimadzu 20AB con un detector de matriz de fotodiodos y una columna Luna-C18(2) de 2,0×50 mm, 5 µm a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min con un disolvente de gradiente Fase móvil A (MPA, H₂O+0,037 % (v/v) TFA): Fase móvil B (MPB, ACN+0,018 % (v/v) TFA) (0,01 min, 10 % MPB; 4 min, 80 % MPB; 4,9 min, 80 % MPB; 4,92 min, 10 % MPB; 5,5 min, 10 % MPB). La detección por LCMS se realizó a 220 y 254 nm o se utilizó la detección por dispersión de luz evaporativa (ELSD) así como la ionización por electrospray positiva (MS). La HPLC semipreparativa se realizó en condiciones ácidas o neutras. Ácida: Luna C18 100 × 30 mm, 5 µm; MPA: HCl/H₂O=0,04%, o ácido fórmico/H₂O=0,2% (v/v); MPB: ACN. Neutra: Waters Xbridge 150 × 25, 5 µm; MPA: 10 mM NH₄HCO₃ en H₂O; MPB: ACN. Gradiente para ambas condiciones: 10% de MPB a 80% de MPB durante 12 min a un caudal de 20 mL/min, luego 100% de MPB durante 2 min, 10% de MPB durante 2 min, detector UV. El análisis SFC se realizó en un sistema SFC analítico Thar con un detector UV/Vis y una serie de columnas quirales que incluyen AD, AS-H, OJ, OD, AY e IC, 4,6 × 100 mm, columna de 3 µm a un caudal de 4 ml/min con un disolvente de gradiente Fase móvil A (MPA, CO₂): Fase móvil B (MPB, MeOH + 0,05 % (v/v) IPA) (0,01 min, 10 % MPB; 3 min, 40 % MPB; 3,5 min, 40 % MPB; 3,56-5 min, 10 % MPB). La preparación de SFC se realizó en un sistema de SFC preparativo Thar 80 con un detector UV/Vis y una serie de columnas preparativas quirales que incluyen 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 disolvente de gradiente Fase móvil A (MPA, CO₂): Fase móvil B (MPB, MeOH+0,1 % (v/v) NH₃H₂O) (0,01 min, 10 % MPB; 5 min, 40 % MPB; 6 min, 40 % MPB; 6,1-10 min, 10 % MPB). Los datos de LC-MS también se recopilaron utilizando un sistema UPLC-MS Acquity™ equipado con un detector PDA y acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters que funciona en modo de ionización

por electrospray positivo y negativo alternado. La columna utilizada fue una Cortecs UPLC C18, 1.6 μm , 2.1×50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95% A (A: ácido fórmico al 0.1% en agua) y terminando en 95% B (B: ácido fórmico al 0.1% en MeCN) durante 2.0 min con un tiempo total de ejecución de 2.5 min. La temperatura de la columna fue de 40 °C con un caudal de 0.8 mL/min.

INTERMEDIOS

Intermedio 1

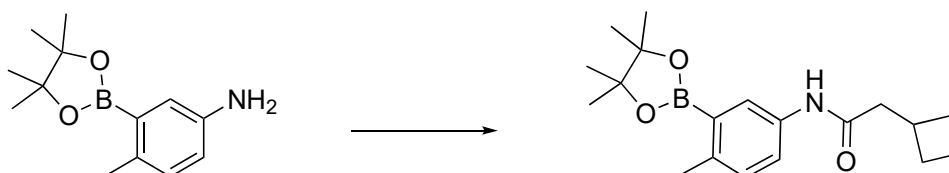
4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



[0244] A una mezcla de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 4,29 mmol) y 3-bromo-1-metil-1,2,4-triazol (834 mg, 5,15 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (1 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (314 mg, 0,429 mmol) y K₂CO₃ (1,78 g, 12,87 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 189,1 [M+H]⁺.

Intermedio 2

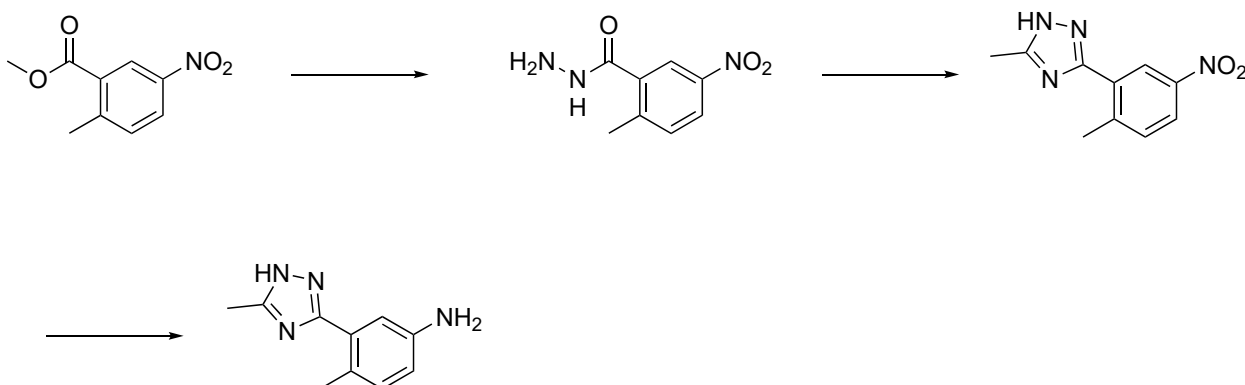
2-ciclobutil-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



[0245] A una mezcla de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2 g, 8,58 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió TEA (1,74 g, 17,16 mmol) y cloruro de 2-ciclobutilacetilo (1,37 g, 10,30 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (3 $\times$ 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 330,3 [M+H]⁺.

Intermedio 3

4-metil-3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



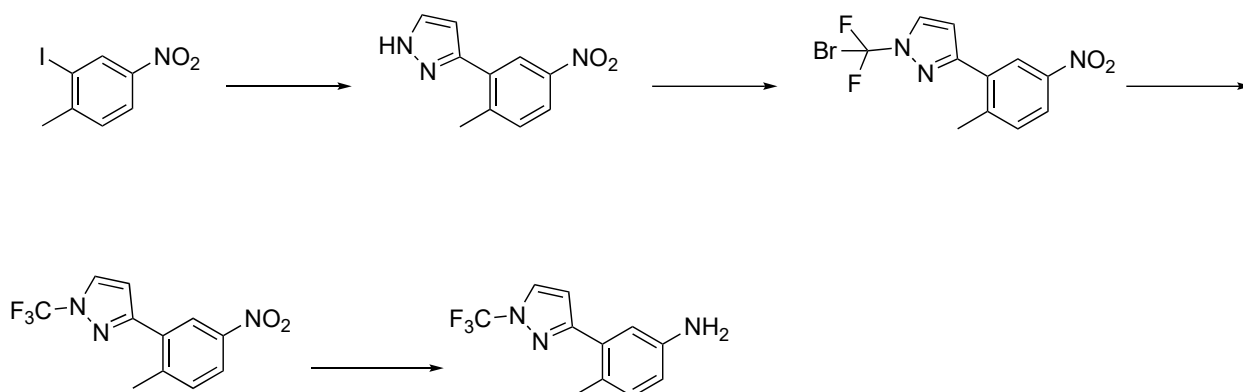
[0246] 2-metil-5-nitrobenzohidrazida: A una mezcla de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2 g, 10,25 mmol) en EtOH (20 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió NH₂NH₂•H₂O (2,56 g, 51,24 mmol, 2,49 mL). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado.

[0247] 5-metil-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol: A una mezcla de 2-metil-5-nitrobenzohidrazida (1,34 g, 6,87 mmol) y clorhidrato de acetamidina (649 mg, 6,87 mmol) en H₂O (20 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (1,90 g, 13,73 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se secaron a presión reducida para dar el compuesto titulado.

[0248] 4-metil-3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina: A una solución de 5-metil-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (200 mg, 0,92 mmol) en EtOAc (5 mL) a 25 °C se le añadió 10% de Pd/C (50 mg, 0,92 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 0,5 h. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 189,0 [M+H]⁺.

Intermedio 4

4-metil-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)anilina



[0249] 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol: Una mezcla de 2-yodo-1-metil-4-nitrobenceno (5 g, 19,01 mmol), ácido (1H-pirazol-3-il)borónico (4,25 g, 38,02 mmol), K₂CO₃ (5,25 g, 38,02 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,39 g, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y H₂O (10 mL) se desgasificó y purgó con N₂ tres veces. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 204,3 [M+H]⁺.

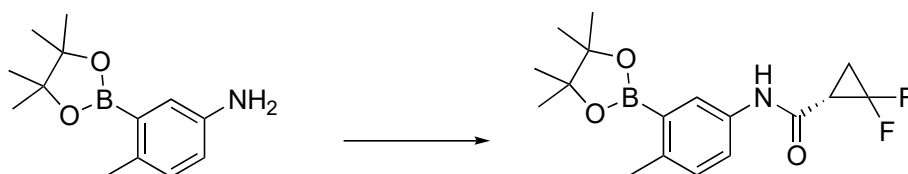
[0250] 1-(bromodifluorometil)-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol: A una mezcla de 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol (580 mg, 2,85 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió NaH (457 mg, 11,42 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, antes de añadir dibromo(difluoro)metano (3,59 g, 17,13 mmol) a 0 °C y agitar durante 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de sat. aq. NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 332,0, 334,0 [M+H]⁺.

[0251] 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol: A una mezcla de 1-(bromodifluorometil)-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol (1,5 g, 4,52 mmol) en DCM (20 mL) y MeCN (4 mL) a -78 °C bajo N₂ se añadió tetrafluoroborato de plata (2,64 g, 13,55 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7-8 mediante la adición de sat. aq. NaHCO₃ y luego se extrajo con DCM (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 272,1 [M+H]⁺.

[0252] 4-metil-3-(1-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)anilina: A una solución de 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1-(trifluorometil)-1H-pirazol (70 mg, 0,26 mmol) en EtOAc (2 mL) a 25 °C se añadió 10% Pd/C (30 mg, 0,13 mmol). La suspensión se desgaseó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. A continuación, la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 242,2 [M+H]⁺.

Intermedio 5

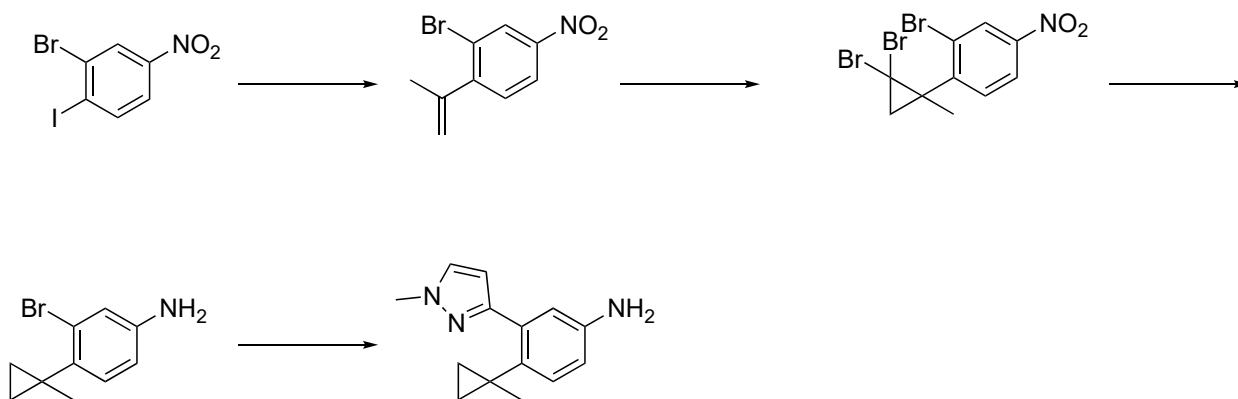
(S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida



[0253] A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 4,29 mmol) en piridina (10 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió ácido (S)-2,2-difluorociclopropanocarboxílico (628,42 mg, 5,15 mmol) y EDCI (1,64 g, 8,58 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 9:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 338,1 [M+H]⁺.

Intermedio 6

3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(1-metilciclopropil)anilina



[0254] 2-bromo-4-nitro-1-(prop-1-en-2-il)benceno: A una mezcla de 2-bromo-1-yodo-4-nitrobenceno (20 g, 60,99 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11,27 g, 67,09 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y H₂O (20 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (16,86 g, 121,99 mmol) y Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (4,98 g, 6,10 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La

mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla cruda de reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (PE) en gel de sílice para obtener el compuesto titulado.

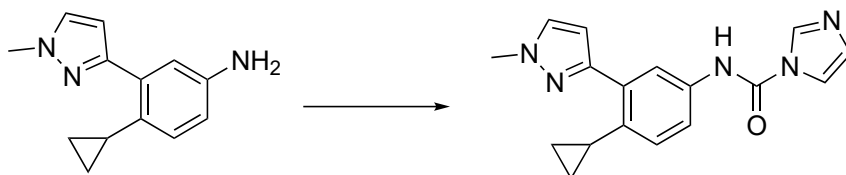
[0255] 2-bromo-1-(2,2-dibromo-1-metilciclopropil)-4-nitrobenceno: A una mezcla de 2-bromo-1-isopropenil-4-nitrobenceno (5 g, 20,66 mmol) en bromoformo (50 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió NaOH (33,05 g, 413 mmol, 25 mL, 50% de pureza en H₂O) y cloruro de benciltriethylamonio (188 mg, 0,826 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se ajustó a pH = 7-8 mediante la adición de HCl (2 M) y luego se extrajo con MTBE (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con aq. sat. NaHCO₃, secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrado y concentrado a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 10:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0256] 3-bromo-4-(1-metilciclopropil)anilina: A una mezcla de 2-bromo-1-(2,2-dibromo-1-metilciclopropil)-4-nitrobenceno (13 g, 31,41 mmol) en EtOH (100 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió Zn (30,81 g, 471 mmol) y NH₄Cl (33,60 g, 628 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Welch Xtimate C18 250 × 70 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 40%-70%, 10 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 226,1, 228,1 [M+H]⁺.

[0257] 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(1-metilciclopropil)anilina: A una mezcla de 3-bromo-4-(1-metilciclopropil)anilina (300 mg, 1,33 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (414 mg, 1,99 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (0,5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (367 mg, 2,65 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (97 mg, 0,133 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 10 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 (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 228,1 [M+H]⁺.

Intermedio 7

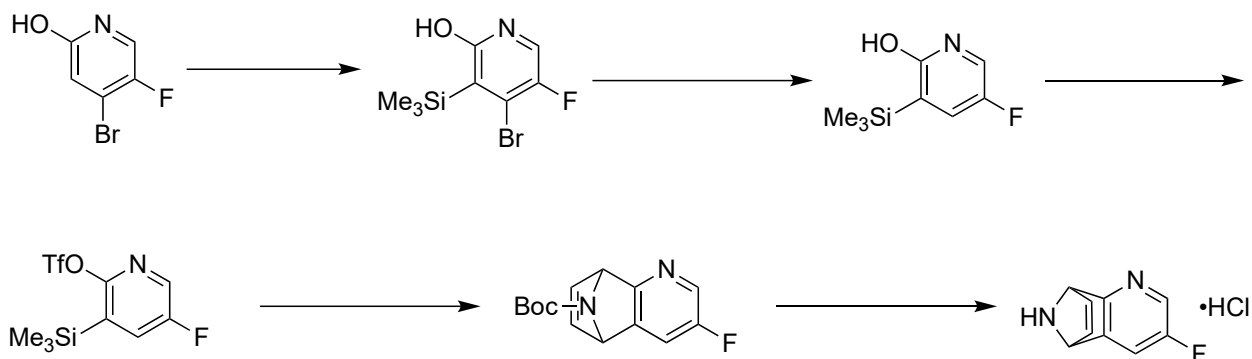
N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-1-carboxamida



[0258] A una mezcla de CDI (91 mg, 0,56 mmol) en DCM (3 mL) a -40 °C bajo N₂ se añadió 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (100 mg, 0,469 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h y la mezcla de reacción se utilizó directamente en el siguiente paso.

Intermedio 8

Clorhidrato de 3-fluoro-5,8-dihidro-5,8-epiminoquinolina



[0259] **4-bromo-5-fluoro-3-(trimetilsilil)piridin-2-ol:** A una mezcla de 4-bromo-5-fluoropiridina-2-ol (2 g, 10,42 mmol) en THF (25 mL) a -78 °C bajo N₂ se añadió LDA (22,92 mmol, 2 M en THF, 11,46 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió TMSCl (2,26 g, 20,83 mmol) y se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de 4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 264,0, 266,0 [M+H]⁺.

[0260] **5-fluoro-3-(trimetilsilil)piridina-2-ol:** A una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-3-(trimetilsilil)piridina-2-ol (847 mg, 3,21 mmol) en MeOH (10 mL) a 20 °C se le añadió un 10% de Pd/C (100 mg, 3,21 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C bajo H₂ (15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 186,2 [M+H]^+$.

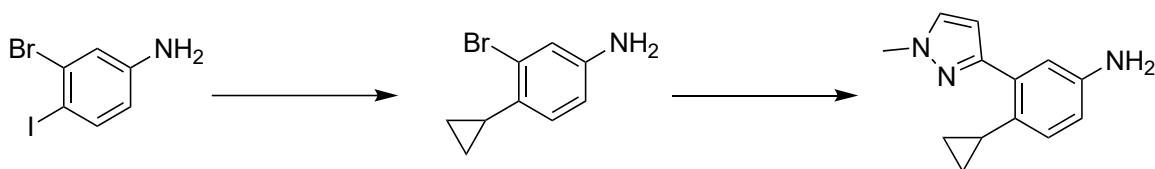
[0261] 5-fluoro-3-(trimetilsilil)piridina-2-il trifluorometanosulfonato: A una mezcla de 5-fluoro-3-(trimetilsilil)piridina-2-ol (450 mg, 2,43 mmol) en piridina (5 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió Tf₂O (1,37 g, 4,86 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se ajustó a pH = 7-8 mediante la adición de aq. sat. Solución de NaHCO₃ y luego extraído con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (PE) en gel de sílice para obtener el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 318,1 [M+H]^+$.

[0262] *tert*-butilo 3-fluoro-5,8-dihidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxilato: A una mezcla de 5-fluoro-3-(trimetilsilil)piridina-2-il trifluorometanosulfonato (200 mg, 0,63 mmol) y *tert*-butilo 1H-pirrol-1-carboxilato (527 mg, 3,15 mmol) en MeCN (5 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió CsF (191 mg, 1,26 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 263,2 [M+H]^+$.

[0263] Clorhidrato de 3-fluoro-5,8-dihidro-5,8-epiminoquinolina: Se agitó a 20 °C una mezcla de *tert*-butilo 3-fluoro-5,8-dihidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxilato (50 mg, 0,19 mmol) en HCl/EtOAc (3 mL, 4 M) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 163,0 [M+H]^+$.

Intermedio 9

4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina



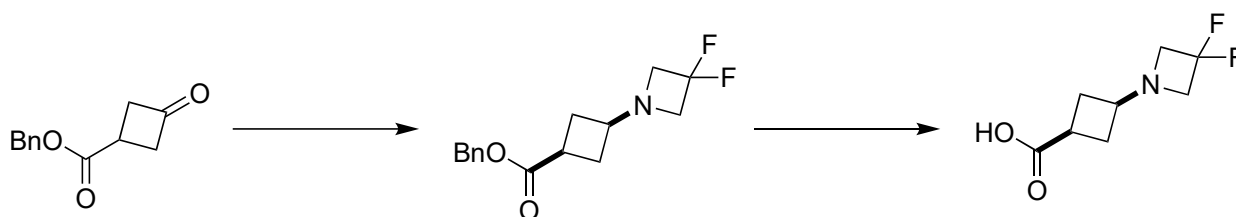
[0264] 3-bromo-4-ciclopropilanilina: A una solución de 3-bromo-4-yodo-anilina (10 g, 33,57 mmol) en tolueno (160 mL) y H₂O (8 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió ácido ciclopropilborónico (4,32 g, 50,35 mmol), K₃PO₄ (21,37 g, 100,70 mmol), triciclohexilfosfina (1,88 g, 6,71 mmol, 2,18 mL) y Pd(OAc)₂ (753 mg, 3,36 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 212,1, 214,1$ $[M+H]^+$.

[0265] 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina: A una solución de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (13,49 g, 64,83 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y H₂O (3 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió 3-bromo-4-ciclopropil-anilina (5,5 g, 25,93 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,90 g, 2,59 mmol) y K₂CO₃ (7,17 g, 51,87 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 214,2$ $[M+H]^+$.

Intermedio 10

ácido *cis*-3-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclobutano-1-carboxílico

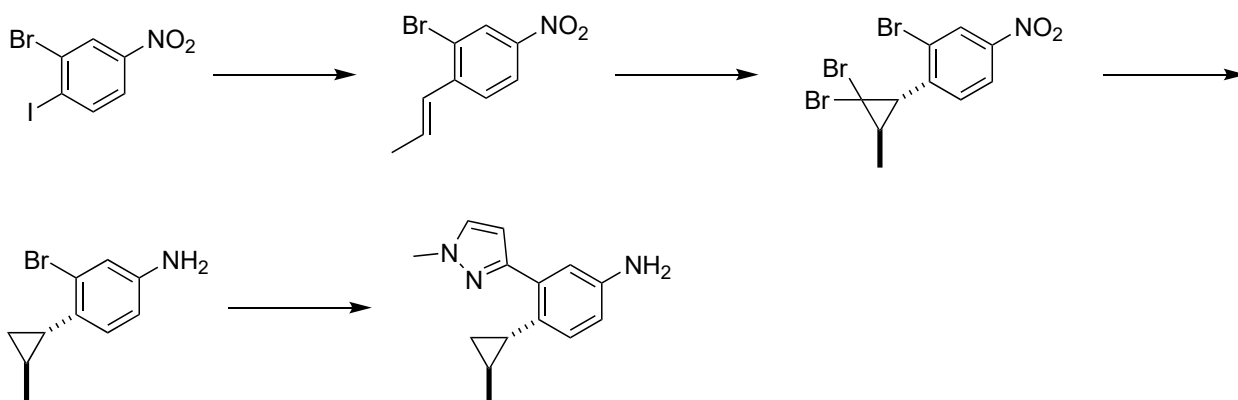


[0266] bencilo *cis*-3-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclobutano-1-carboxilato: A una mezcla de bencilo 3-oxociclobutanocarboxilato (1 g, 4,90 mmol) y 3,3-difluoroazetidina (1,27 g, 9,79 mmol) en DCE (10 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió TEA (990 mg, 9,79 mmol) y HOAc (588 mg, 9,79 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min, luego la reacción se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (923 mg, 14,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0267] ácido *cis*-3-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclobutano-1-carboxílico: A una solución de bencilo *cis*-3-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclobutano-1-carboxilato (200 mg, 0,71 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente por debajo de N₂ se añadió un 10% de Pd/C (20 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. A continuación, la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 192,1$ $[M+H]^+$.

Intermedio 11

3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trans-2-metilciclopropil)anilina



[0268] (*E*)-2-bromo-4-nitro-1-(prop-1-en-1-il)benceno: A una mezcla de 2-bromo-1-yodo-4-nitrobenceno (4 g, 12,20 mmol) y ácido [(*E*)-prop-1-enil]borónico (1,05 g, 12,20 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y H₂O (6 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (5,06 g, 36,60 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (892 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se diluyó con H₂O (40 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (PE) en gel de sílice para obtener el compuesto titulado.

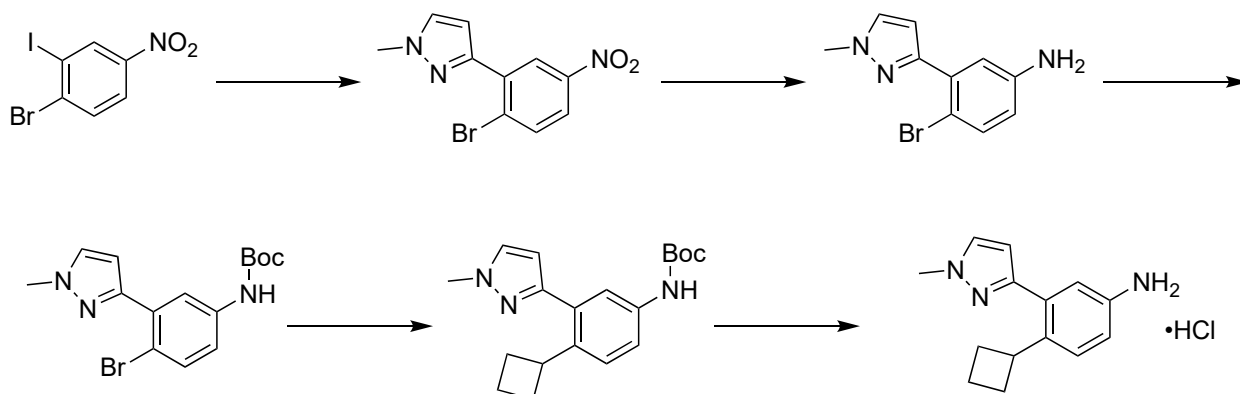
[0269] 2-bromo-1-((*trans*)-2,2-dibromo-3-metilciclopropil)-4-nitrobenceno: A una mezcla de (*E*)-2-bromo-4-nitro-1-(prop-1-en-1-il)benceno (3 g, 12,39 mmol) en bromoformo (30 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió NaOH (15 g, 0,375 mol, 50% p/p, 15 mL H₂O) y cloruro de bencitrietilamonio (112 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se ajustó a pH = 7-8 con HCl (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con aq. sat. NaHCO₃ (10 mL), secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrado y concentrado a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (PE) en gel de sílice para obtener el compuesto titulado.

[0270] 2-bromo-1-(*trans*-2-metilciclopropil)-4-nitrobenceno: A una mezcla de 2-bromo-1-[(*trans*)-2,2-dibromo-3-metil-ciclopropil]-4-nitrobenceno (3,3 g, 7,97 mmol) en EtOH (30 mL) a 25 °C bajo N₂ se le añadió Zn (7,82 g, 119,60 mmol) y NH₄Cl (8,53 g, 159,46 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para obtener el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 226.1, 228.1 [M+H]⁺.

[0271] 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trans-2-metilciclopropil)anilina: A una mezcla de 2-bromo-1-(trans-2-metilciclopropil)-4-nitrobenzo (410 mg, 1,81 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (565 mg, 2,72 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (0,6 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (501 mg, 3,63 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (132 mg, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 µm; fase móvil: A: NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B%: 25%-55%, 10 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 228,2 [M+H]⁺.

Intermedio 12

Clorhidrato de 4-ciclobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina



[0272] 3-(2-bromo-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol: A una mezcla de 1-bromo-2-yodo-4-nitrobenzo (4 g, 12,20 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,8 g, 13,42 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL) y H₂O (7 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (5 g, 36,60 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (892 mg, 1,22 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 282,2, 284,2 [M+H]⁺.

[0273] 4-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina: A una mezcla de 3-(2-bromo-5-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (1,2 g, 4,25 mmol) en EtOH (10 mL) y H₂O (2 mL) a 20 °C se le añadió Fe (950 mg, 17,02 mmol) y NH₄Cl (455 mg, 8,51 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 252,1, 254,1 $[M+H]^+$.

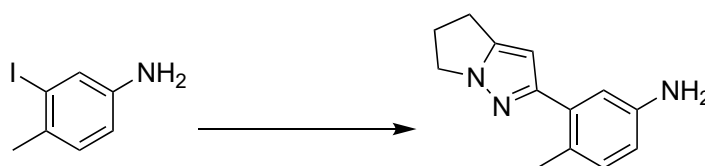
[0274] tert-butilo (4-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamato: A una mezcla de 4-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (700 mg, 2,78 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H₂O (6 mL) a 20 °C se añadió (Boc)₂O (908 mg, 4,16 mmol) y NaOH (5,55 mL, 2 M) y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 352,1, 354,1 $[M+H]^+$.

[0275] tert-butilo (4-ciclobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamato: A una solución de *tert*-butilo (4-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamato (300 mg, 0,85 mmol) en DMA (1 mL) se le añadió ciclobutiltrifluoroborato de potasio (179 mg, 1,11 mmol), Na₂CO₃ (180 mg, 1,70 mmol), NiCl₂•glyme (9 mg, 0,04 mmol), dtbbpy (11 mg, 0,04 mmol) e Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy) (PF₆) (47 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h bajo dos LED azules de 34 W (viales a una distancia aproximada de 6 cm de la fuente de luz). 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 (3 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 328,2 $[M+H]^+$.

[0276] Clorhidrato de 4-ciclobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina: Se agitó a 20 °C una mezcla de *tert*-butilo (4-ciclobutil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamato (140 mg, 0,42 mmol) en HCl/EtOAc (5 mL, 4 M) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 228,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 13

3-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-il)-4-metilanilina

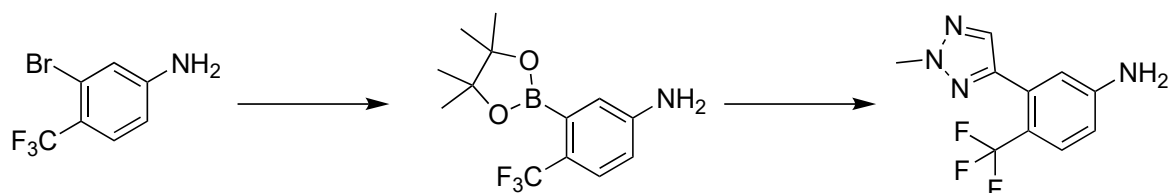


[0277] A una mezcla de 3-yodo-4-metilanilina (352 mg, 1,51 mmol) y 2-(tributilstannil)-5,6-dihidro-4 H-pirrolo[1,2-b]pirazol (500 mg, 1,26 mmol) en DMF (8 mL) a 25 °C bajo N₂ se le añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina) (64 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 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 (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 214,2 [M+H]⁺.

Intermedio 14

3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(trifluorometil)anilina

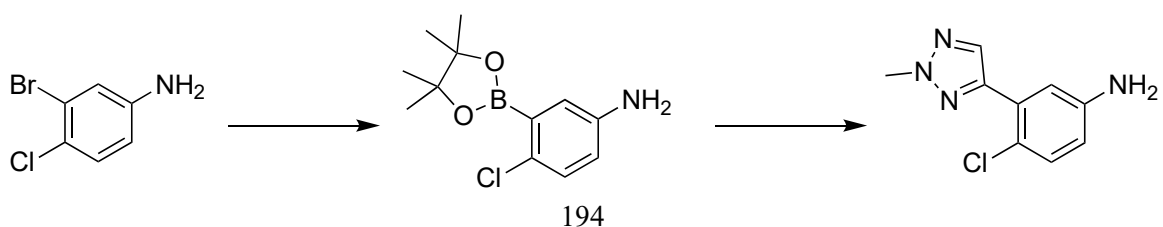


[0278] 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina: A una mezcla de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (5 g, 20,83 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (7,93 g, 31,25 mmol) en DMSO (50 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió KOAc (5,11 g, 52,08 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,52 g, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 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 (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 288.0 [M+H]⁺.

[0279] 3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(trifluorometil)anilina: A una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 3,48 mmol) y 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (846 mg, 5,22 mmol) en DMF (20 mL) y H₂O (2 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (1,44 g, 10,45 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (403 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 243,2 [M+H]⁺.

Intermedio 15

4-cloro-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina



[0280] 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina: A una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (8 g, 31,56 mmol) y 3-bromo-4-cloroanilina (4 g, 15,78 mmol) en DMF (80 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió KOAc (1,6 g, 15,78 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (577 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (160 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 254,1 [M+H]⁺.

[0281] 4-cloro-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina: A una mezcla de 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 3,94 mmol) y 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (638 mg, 3,94 mmol) en DMF (10 mL) y H₂O (1 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (1,64 g, 11,83 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (455 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h bajo N₂. 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 (3 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 209,1 [M+H]⁺.

Intermedio 16

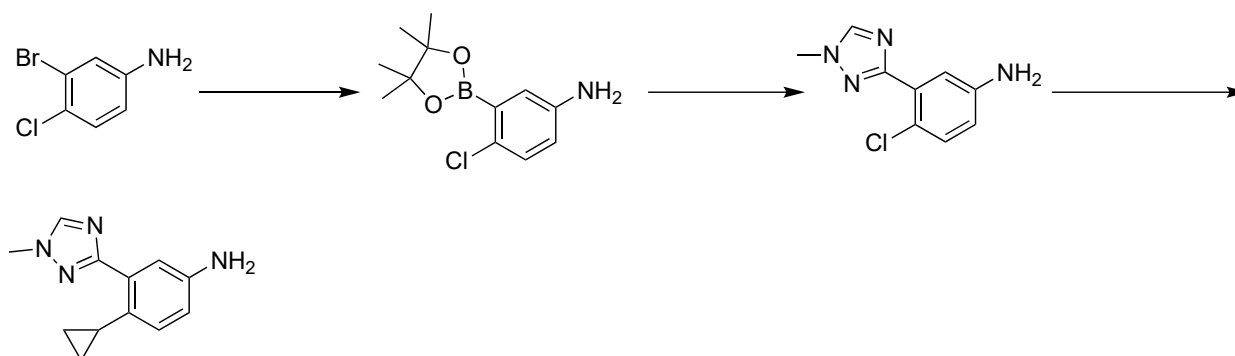
4-ciclopropil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina



[0282] A una solución de 4-cloro-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (300 mg, 1,44 mmol) en tolueno (5 mL) y H₂O (0,5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió ácido ciclopropilborónico (247 mg, 2,88 mmol), K₃PO₄ (610 mg, 2,88 mmol), tetrafluoroborato de tris(ciclohexil)fosfonio (106 mg, 0,29 mmol) y Pd(OAc)₂ (32 mg, 0,14 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 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 (3 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS m/z = 215,0 [M+H]⁺.

Intermedio 17

4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



[0283] 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina: A una solución de 3-bromo-4-cloro-anilina (5 g, 24,22 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (9,22 g, 36,33 mmol) en DMSO (50 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió KOAc (5,94 g, 60,54 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,77 g, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 254,1 [M+H]⁺.

[0284] 4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina: A una solución de 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 3,94 mmol) y 3-bromo-1-metil-1,2,4-triazol (639 mg, 3,94 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H₂O (1 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (1,64 g, 11,83 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (289 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 209,1 [M+H]⁺.

[0285] 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina: A una mezcla de 4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (250 mg, 1,20 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio (531 mg, 3,59 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) bajo N₂ se añadió Pd(OAc)₂ (26 mg, 0,11 mmol), Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,59 mmol) y bis(1-adamantyl)-butil-fosfano (85 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 215.0$ $[M+H]^+$.

Intermedio 18

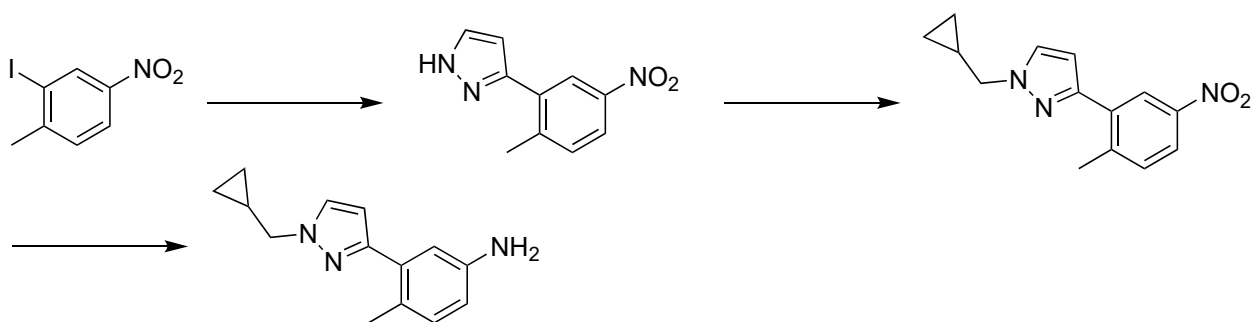
4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo



[0286] A una solución de 4-amino-2-bromobenzonitrilo (500 mg, 2,55 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (581 mg, 2,79 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y H₂O (1,2 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (877 mg, 6,34 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (186 mg, 0,25 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1 a 0:1) para dar el compuesto titulado.

Intermedio 19

3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-4-metilanilina



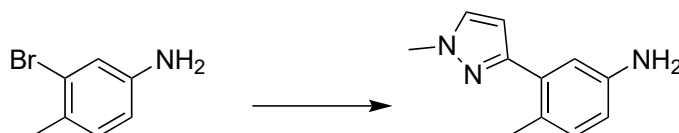
[0287] 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol: A una mezcla de 2-yodo-1-metil-4-nitrobenceno (9 g, 34,22 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,96 g, 51,32 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) y H₂O (10 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (9,46 g, 68,43 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,50 g, 3,42 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. El residuo resultante se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 204,1$ $[M+H]^+$.

[0288] 1-(ciclopropilmetil)-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol: A una mezcla de 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol (1 g, 4,92 mmol) y bromometilciclopropano (797 mg, 5,91 mmol) en DMF (10 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió Cs₂CO₃ (4,01 g, 12,30 mmol) y KI (81 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0289] 3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-4-metilanilina: A una mezcla de 1-(ciclopropilmetil)-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol (600 mg, 2,33 mmol) en EtOH (6 mL) y H₂O (1,5 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió Fe (261 mg, 4,66 mmol) y NH₄Cl (499 mg, 9,33 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 0:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 228,2 [M+H]⁺.

Intermedio 20

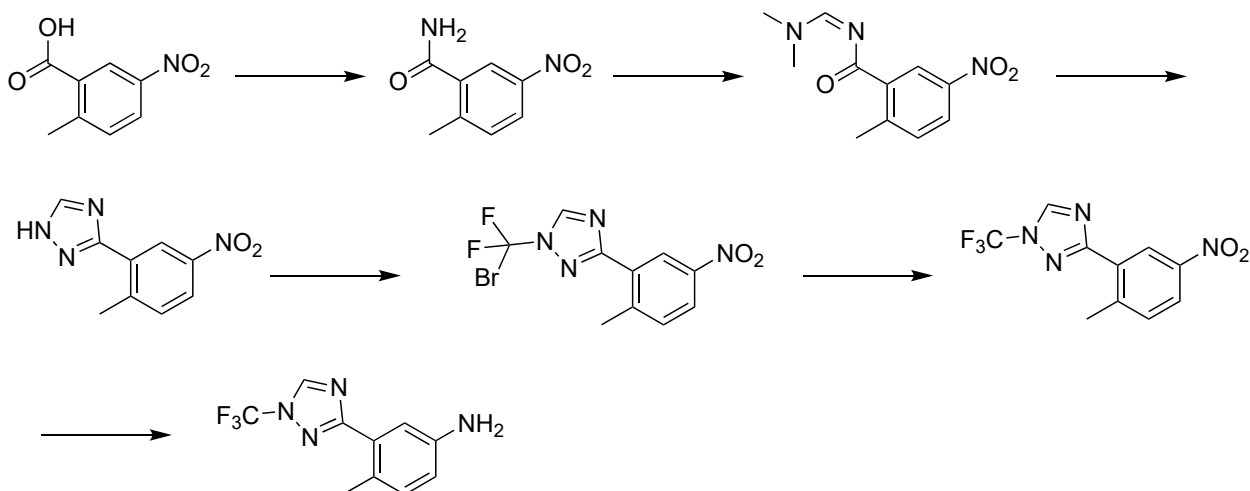
4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina



[0290] A una solución de 3-bromo-4-metilanilina (2 g, 10,75 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,58 g, 12,90 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y H₂O (2 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (2,97 g, 21,50 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (786 mg, 1,07 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc= 1:1 a 0:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 188,3 [M+H]⁺.

Intermedio 21

4-metil-3-(1-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



2-metil-5-nitrobenzamida: A una mezcla de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (15 g, 82,81 mmol) en SOCl₂ (100 mL) se le añadió DMF (121 mg, 1,66 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo resultante (10 g, 50,10 mmol) en NH₃•H₂O (100 mL) se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se secó a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 181,1 [M+H]⁺.

[0291] N-((dimetilamino)metileno)-2-metil-5-nitrobenzamida: se añadió 2-metil-5-nitrobenzamida (7,3 g, 40,52 mmol) a DMF•DMA (80 mL) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 236,1 [M+H]⁺.

[0292] 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol: A una mezcla de N-((dimetilamino)metileno)-2-metil-5-nitrobenzamida (9,5 g, 40,38 mmol) en AcOH (100 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió N₂H₄•H₂O (2,22 g, 44,42 mmol, 98% de pureza). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se añadió H₂O (50 mL). El sólido se recolectó por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 205,1 [M+H]⁺.

[0293] 1-(bromodifluorometil)-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol: A una mezcla de 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (3 g, 14,69 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió NaH (1,18 g, 29,39 mmol, 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Dibromo(difluoro)metano (9,25 g, 44,08 mmol) se añadió a 0 °C bajo N₂ y la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se

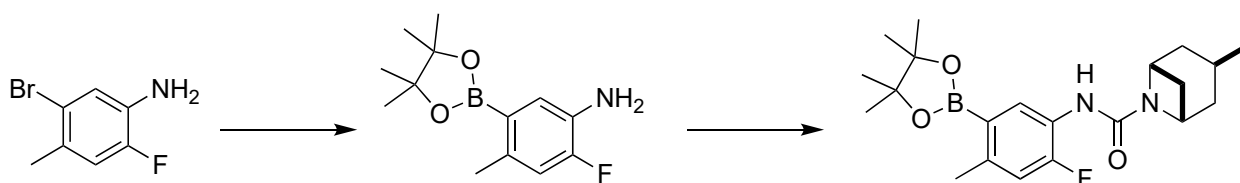
concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 333,1, 335,1 [M+H]^+$.

[0294] 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol: A una mezcla de 1-(bromodifluorometil)-3-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (500 mg, 1,50 mmol) en DMSO (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió AgF (952,19 mg, 7,51 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C y se agitó durante 2 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 273,1 [M+H]^+$.

[0295] 4-metil-3-(1-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina: A una mezcla de 3-(2-metil-5-nitrofenil)-1-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (100 mg, 367,40 mmol) en EtOH (2 mL) y H₂O (0,5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió NH₄Cl (98 mg, 1,84 mmol) y Fe (103 mg, 1,84 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 243,0 [M+H]^+$.

Intermedio 22

cis-N-(2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



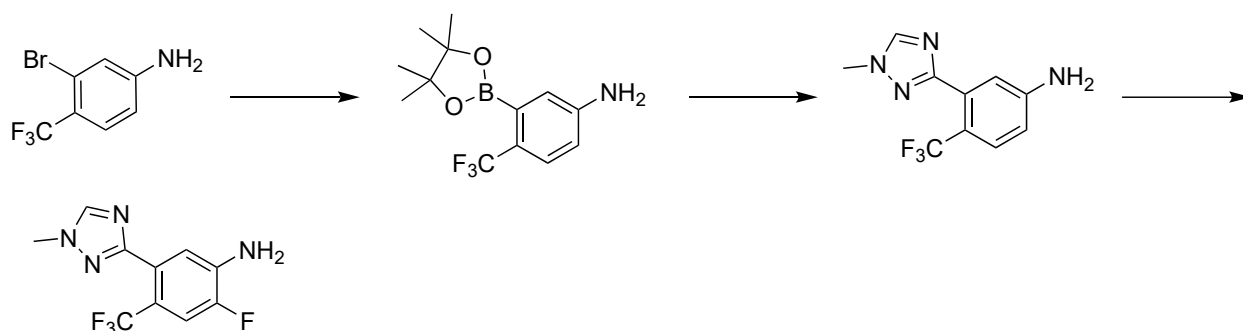
[0296] 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina: A una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-4-metil-anilina (10 g, 49,01 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (18,67 g, 73,52 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) y H₂O (15 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió KOAc (14,43 g, 147,03 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (3,59 g, 4,90 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 252,3 [M+H]^+$.

[0297] *cis-N-(2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida:* A una mezcla de trifosgeno (236 mg, 0,80 mmol) en THF

(15 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió TEA (483 mg, 4,78 mmol) y 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (400 mg, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se añadió cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (300 mg, 2,70 mmol) y TEA (292 mg, 2,89 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 389,2 [M+H]⁺.

Intermedio 23

2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina



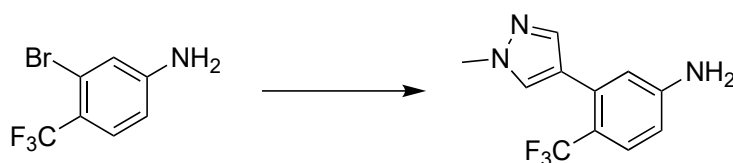
[0298] 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina: A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (3 g, 12,50 mmol) en DMSO (40 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió 4,4,4',4',5,5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (4,76 g, 18,75 mmol), KOAc (3,07 g, 31,25 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (915 mg, 1,25 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 10:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 288,2 [M+H]⁺.

[0299] 3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina: A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (1,35 g, 4,70 mmol) y 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (914 mg, 5,64 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y H₂O (3 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (1,95 g, 14,11 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (344 mg, 0,47 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 0:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 243,2 [M+H]⁺.

[0300] 2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina: A una solución de 3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (340 mg, 1,40 mmol) en MeCN (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió SelectfluorTM (597 mg, 1,68 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 261,1 [M+H]⁺.

Intermedio 24

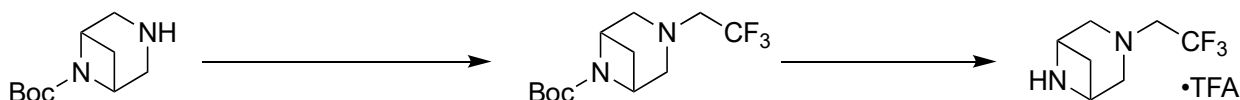
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0301] A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (2 g, 8,33 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y H₂O (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,73 g, 8,33 mmol), K₂CO₃ (2,30 g, 16,67 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (610 mg, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 242,2 [M+H]⁺.

Intermedio 25

3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de heptano

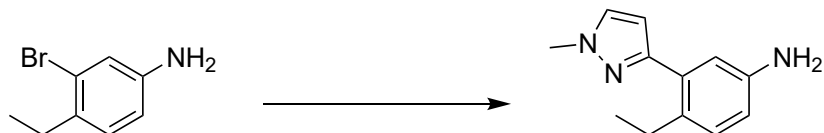


[0302] terc-butilo 3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato: A una mezcla de terc-butilo 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (1 g, 5,04 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió DIEA (1,96 g, 15,13 mmol) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (1,40 g, 6,05 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 5:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 281,2 [M+H]⁺.

[0303] trifluoroacetato de 3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptano: A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (1,2 g, 4,28 mmol) en DCM (15 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado.

Intermedio 26

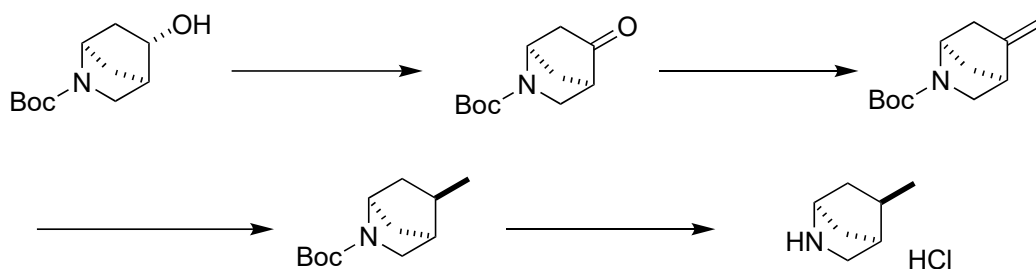
4-etil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina



[0304] A una solución de 3-bromo-4-etil-anilina (200 mg, 1,00 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (312 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (0,5 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (276 mg, 2,00 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 202,1 [M+H]⁺.

Intermedio 27

Clorhidrato de trans-5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano



[0305] tert-butyl-5-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: A una solución de tert-butilo (cis)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (1,00 g, 4,69 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió DMP (5,97 g, 14,07 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de aq. sat. Na₂S₂O₃ (10 mL) y extraído con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto titulado.

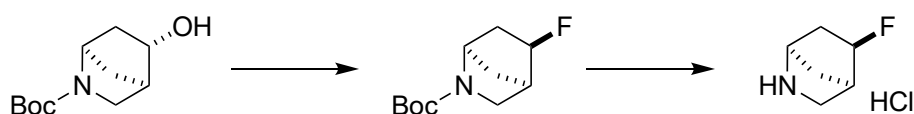
[0306] tert-butil-5-metileno-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: A una solución de *terc-butil-5-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato* (500 mg, 2,37 mmol) en THF (16 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió reactivo Tebbe (0,5 M, 9,47 mL). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 mediante la adición de aq. sat. NaHCO₃ y extraído con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0307] tert-butilo (*trans*)-5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: A una solución de *terc-butil-5-metileno-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato* (540 mg, 2,58 mmol) en MeOH (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió 10% Pd/C (250 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h bajo H₂ (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado.

[0308] clorhidrato de heptano *trans*-5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]: Se agitó una solución de *terc-butilo (trans)-5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato* (350 mg, 1,66 mmol) en HCl/EtOAc (10 mL, 4 M) a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 112,2 [M+H]⁺.

Intermedio 28

Clorhidrato de *trans*-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

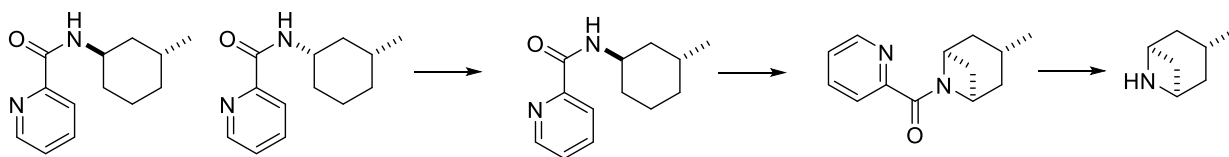


[0309] tert-butilo (*trans*)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: A una mezcla de *terc-butilo (cis)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato* (0,8 g, 3,75 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió DAST (1,21 g, 7,50 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0310] clorhidrato de *trans*-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1] heptano: Se agitó a 25 °C una solución de *terc-butilo (trans)-5-fluoro-2-azabicyclo[2.2.1] heptano-2-carboxilato* (90 mg, 0,418 mmol) en HCl/EtOAc (2 mL, 4 M) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado.

Intermedio 29

cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano



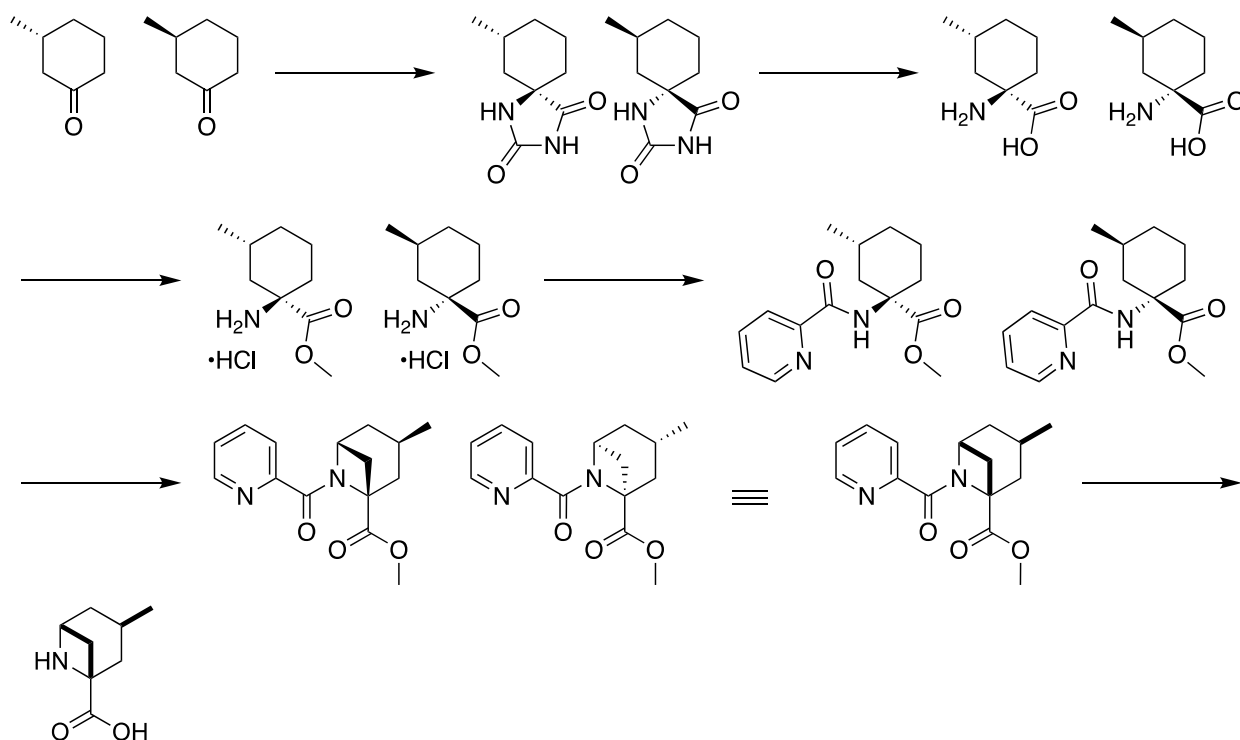
[0311] *N*-(trans-3-metilciclohexil)picolinamida: Una mezcla de *N*-(trans-3-metilciclohexil)picolinamida y *N*-(cis-3-metilciclohexil)picolinamida se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 250 × 100 mm × 15 μm; fase móvil: A: 10 mM TFA en agua, B: MeCN; B en A: 40%-70%, durante 20 min) para proporcionar los isómeros *cis* y *trans* separados como el primer y segundo pico de elución respectivamente. El segundo pico de elución se concentró a presión reducida, ajustado a pH = 7-8 con aq. sat. Solución de NaHCO₃ y extraída con DCM (3 × 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 219,2$ [M+H]⁺.

[0312] (cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(piridina-2-il)metanona A una mezcla de *N*-(trans-3-metilciclohexil)picolinamida (6 g, 27,49 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano (200 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió AgOAc (13,76 g, 82,46 mmol), benzoquinona (1,49 g, 13,74 mmol), Na₃PO₄ (13,52 g, 82,46 mmol), 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodo-benceno (80,80 g, 274,86 mmol) y Pd(OAc)₂ (1,23 g, 5,50 mmol). La mezcla se calentó a 145 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celiteâ y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 217,0$ [M+H]⁺.

[0313] cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano: A una mezcla de (cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(piridina-2-il)metanona (2,4 g, 11,1 mmol) en EtOH (30 mL) a 25 °C bajo N₂ se le añadió NaOH (4,44 g, 111 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (bomba de agua, por debajo de 35 °C) para dar una mezcla cruda. La mezcla se agitó en DCM (20 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celiteâ. El filtrado se concentró a baja presión (bomba de agua, por debajo de 35 °C). El procedimiento de elaboración se repitió 2 o 3 veces o hasta que el residuo concentrado no contenía sólidos para dar el compuesto titulado como base libre. La base libre se convirtió en sal de TFA mediante la adición de TFA y la agitación durante 0,5 h a 20 °C antes de concentrarse a presión reducida. Alternativamente, una mezcla de la base libre en MTBE a -20 °C tratada con 4M HCl/MTBE (1,2 equivalente) y agitada durante 10 minutos dio la sal de HCl. LCMS: $m/z = 112,2$ [M+H]⁺.

Intermedio 30

Ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico



[0314] (5R,7R)-7-metil-1,3-diazaspiro[4,5]decano-2,4-diona y (5S,7S)-7-metil-1,3-diazaspiro[4,5]decano-2,4-diona: a una mezcla de (R)-3-metilciclohexano-1-ona y (S)-3-metilciclohexano-1-ona (50 g, 445,76 mmol, 54,59 mL) en EtOH (250 mL) y H₂O (250 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió (NH₄)₂CO₃ (128,49 g, 1,34 mol) y KCN (43,54 g, 669 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtración se lavó con H₂O y se secó a presión reducida. El producto crudo se trituroó con EtOH a 20 °C durante 30 min, se filtró y el sólido se secó a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 183,2 [M+H]⁺.

[0315] Ácido (1R,3R)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxílico y ácido (1S,3S)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxílico: A una solución de (5R,7R)-7-metil-1,3-diazaspiro[4,5]decano-2,4-diona y (5S,7S)-7-metil-1,3-diazaspiro[4,5]decano-2,4-diona (78,5 g, 430,80 mmol) en H₂O (1000 mL) a 25 °C se añadió Ba(OH)₂ (738 g, 4,31 mol). La mezcla se calentó a 140 °C y se agitó durante 12 h en un autoclave de 5 L. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a pH = 3 con 3 M de H₂SO₄. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 158,2 [M+H]⁺.

[0316] clorhidrato de metilo (1R,3R)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxilato y clorhidrato de metilo (1S,3S)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxilato: A una mezcla de ácido (1R,3R)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxílico y ácido (1S,3S)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxílico (60 g, 382

mmol) en MeOH (600 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió SOCl₂ (227 g, 1,91 mol, 138,43 mL). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 172,2 [M+H]⁺.

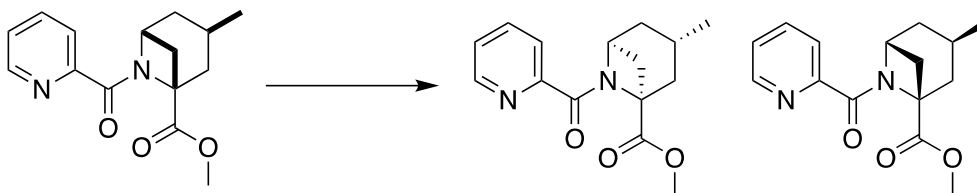
[0317] metilo (1R,3R)-3-metil-1-(picolinamido)ciclohexano-1-carboxilato y metilo (1S,3S)-3-metil-1-(picolinamido)ciclohexano-1-carboxilato: A una solución de clorhidrato de metilo (1R,3R)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxilato y clorhidrato de metilo (1S,3S)-1-amino-3-metilciclohexano-1-carboxilato (24 g, 140 mmol) y ácido picolínico (25,88 g, 210 mmol) en DCM (300 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió DIEA (54,34 g, 420 mmol, 73,24 mL), DMAP (1,71 g, 14 mmol) y EDCI (40,30 g, 210 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con DCM (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar a los compuestos titulados. LCMS: m/z = 277,2 [M+H]⁺.

[0318] metilo (1R,3R) 2-(3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-il)-2-oxoacetato y metilo (1S,3S) 2-(3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-il)-2-oxoacetato: A una solución de metilo (1R,3R)-3-metil-1-(picolinamido)ciclohexano-1-carboxilato y metilo (1S,3S)-3-metil-1-(picolinamido)ciclohexano-1-carboxilato (19 g, 68,76 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano (900 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió Na₃PO₄ (33,82 g, 206 mmol, 33,82 mL), 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodo-bresina (202,12 g, 688 mmol), AgOAc (34,43 g, 206 mmol, 10,56 mL), benzoquinona (3,72 g, 34 mmol, 7,74 mL) y Pd(OAc)₂ (3,09 g, 13,75 mmol). La mezcla se calentó a 145 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar a los compuestos titulados. LCMS: m/z = 275,2 [M+H]⁺.

[0319] ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una solución de metilo *cis*-2-(3-metil-6-(piridina-2-carbonil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato (10 g, 36,45 mmol) en EtOH a 25 °C bajo N₂ (150 mL) se añadió NaOH (14,58 g, 364,55 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con H₂O (100 mL) y se enfrió a 0 °C antes de que la solución se acidificara a pH = 4 con HCl conc. La solución fue liofilizada para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 156,1 [M+H]⁺.

Intermedio 31 y 32

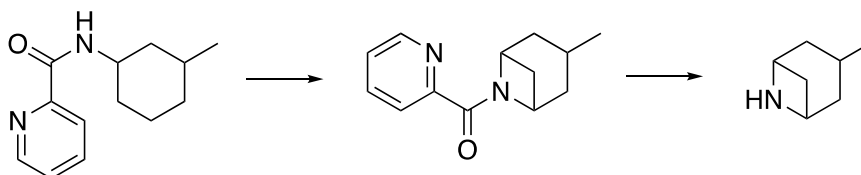
Metil-(1R,3S,5S)-3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato y metilo (1S,3R,5R)-3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato



[0320] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK 250 mm × 50 mm, 10 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en i-PrOH MeOH; B% en A: 20%-20%, 3 min; Caudal: 200 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar metilo *cis*-3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato (pico 1 en SFC) **Intermedio 31**. LCMS: $m/z = 275,2$ $[M+H]^+$ y metilo *cis*-3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato (pico 2 en SFC) **Intermedio 32**. LCMS: $m/z = 275,2$ $[M+H]^+$.

Intermedio 33

Metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano

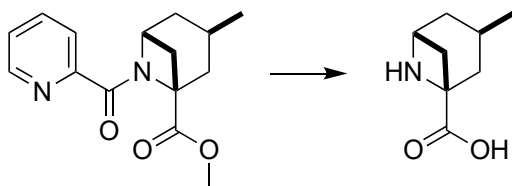


[0321] (Metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(piridina-2-il)metanona: A una mezcla de *N*-(3-metilciclohexil)picolinamida (20 g, 91,62 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano (300 mL) se le añadió AgOAc (45,88 g, 274,86 mmol), benzoquinona (4,95 g, 45,81 mmol), Na₃PO₄ (45 g, 274,86 mmol), 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodo-benceno (269 g, 916,20 mmol) y Pd(OAc)₂ (2,06 g, 9,16 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 145 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 217,10$ $[M+H]^+$.

[0322] 3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano: A una mezcla de (3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)(piridina-2-il)metanona (2,7 g, 12,48 mmol) en EtOH (50 mL) se le añadió NaOH (4,99 g, 124,84 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (bomba de agua, por debajo de 35 °C) para dar una mezcla que contenía el producto, NaOH y la sal sódica del ácido. La mezcla se agitó en DCM (20 mL) y se filtró a través de una[®] almohadilla Celita. El filtrado se concentró a baja presión (bomba de agua, por debajo de 35 °C). El procedimiento de elaboración se repitió 2-3 veces o hasta que el residuo concentrado no contenía sólidos para dar el compuesto titulado como una mezcla 10:1 de isómeros *cis* y *trans*. LCMS: $m/z = 112,2$ $[M+H]^+$.

Intermedio 34

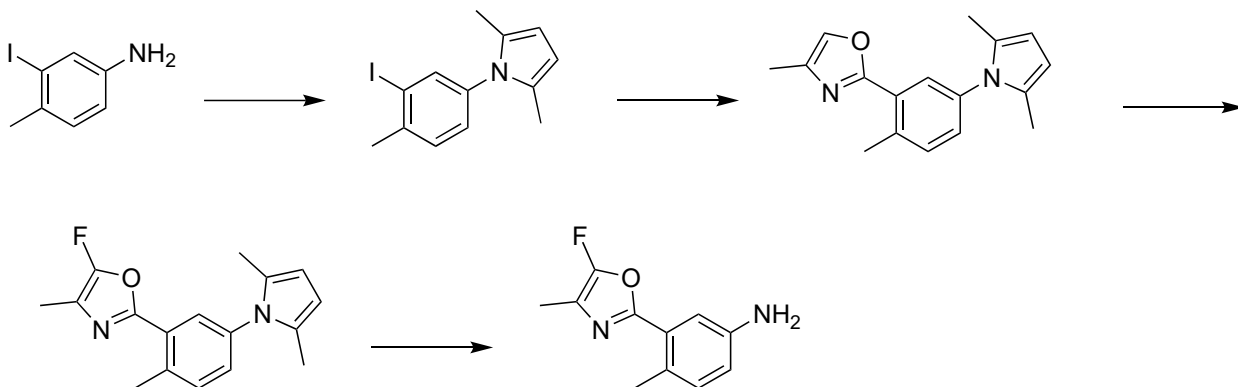
Ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico



[0323] A una solución de metilo cis-3-metil-6-picolinoyl-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato (intermedio 31) (3 g, 11 mmol) en EtOH (30 mL) se le añadió NaOH (4,37 g, 109 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se ajustó a pH = 5 con 12 M de HCl a 0 °C y se liofilizó para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 156,1 [M+H]⁺.

Intermedio 35

3-(5-fluoro-4-metiloxazol-2-il)-4-metilanilina



[0324] **1-(3-yodo-4-metilfenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol:** A una mezcla de 3-yodo-4-metilanilina (5 g, 21,45 mmol) en tolueno (50 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió p-TsOH (37 mg, 0,21 mmol) y hexano-2,5-diona (2,94 g, 25,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se ajustó a pH = 7-8 mediante la adición de aq. sat. NaHCO₃ (60 mL) y extraído con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 312,0 [M+H]⁺.

[0325] **2-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-4-metiloxazol:** A una mezcla de 4-metiloxazol (334 mg, 4,02 mmol) en THF (3 mL) a -78 °C bajo N₂ se añadió n-BuLi (4,02 mmol, 1,61 mL, 2,5 M en hexano). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, luego se añadió ZnCl₂ (9,34 mmol, 4,82 mL, 2 M en THF) y se agitó durante 15 min más. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se añadió a una

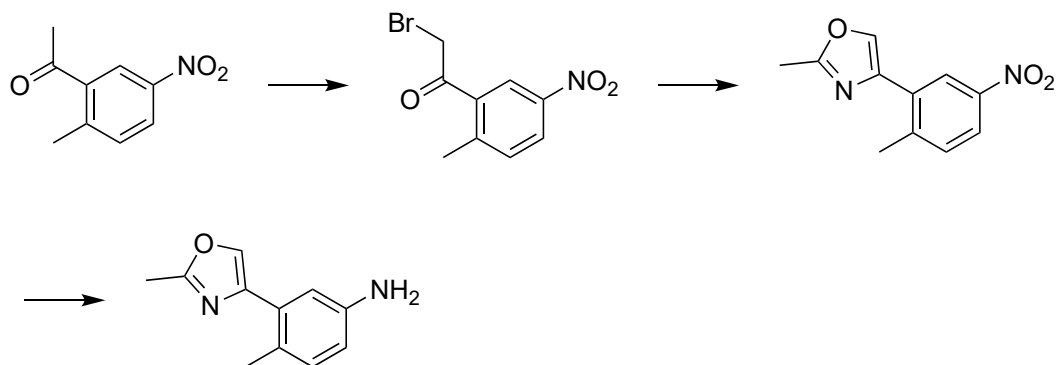
solución de 1-(3-yodo-4-metilfenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (500 mg, 1,61 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (113 mg, 0,16 mmol) en THF (5 mL) a 20 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción combinada se calentó a 60 °C y se agitó durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 15:1 a 5:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 267,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0326] 2-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-5-fluoro-4-metiloxazol: A una solución de 2-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-4-metiloxazol (750 mg, 2,82 mmol) en THF (14 mL) a -78 °C bajo N_2 se añadió $n\text{-BuLi}$ (3,38 mmol, 1,35 mL, 2,5 M en hexano). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min y luego se añadió una solución de NFSI (1,07 g, 3,38 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 285,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0327] 3-(5-fluoro-4-metyloxazol-2-il)-4-metilanilina: A una mezcla de 2-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2-metilfenil)-5-fluoro-4-metiloxazol (140 mg, 0,5 mmol) en EtOH (1,5 mL) y H_2O (0,5 mL) a 25 °C bajo N_2 se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (411 mg, 5,91 mmol) y TEA (299 mg, 2,95 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material crudo se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 207,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 36

4-metil-3-(2-metiloxazol-4-il)anilina



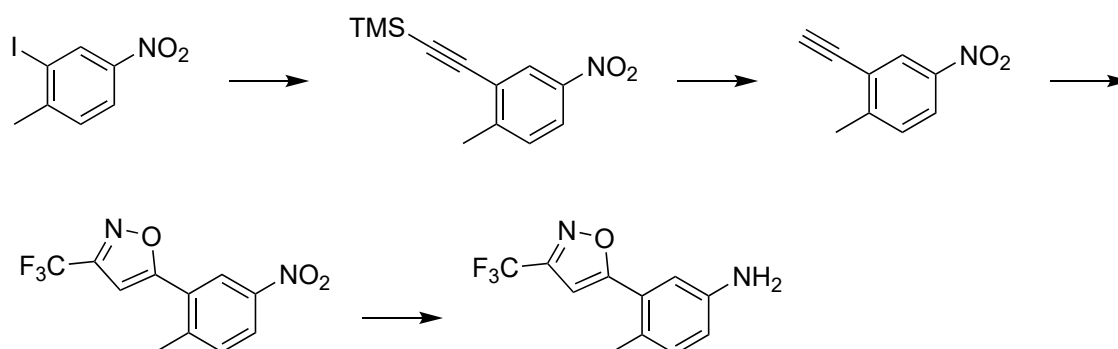
[0328] 2-bromo-1-(2-metil-5-nitrofenil)etano-1-ona: A una mezcla de 1-(2-metil-5-nitrofenil)etano-1-ona (500 mg, 2,79 mmol) en AcOH (5 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió Br₂ (446 mg, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material crudo se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado.

[0329] 2-metil-4-(2-metil-5-nitrofenil)oxazol: A una mezcla de 2-bromo-1-(2-metil-5-nitrofenil)etano-1-ona (500 mg, 1,94 mmol) en NMP (10 mL) a 25 °C se le añadió acetamida (286 mg, 4,84 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0330] 4-metil-3-(2-metyloxazol-4-il)anilina: A una solución de 2-metil-4-(2-metil-5-nitro-fenil)oxazol (240 mg, 1,10 mmol) en MeOH (2 mL) bajo Ar₂ se le añadió 10% de Pd/C (50 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h bajo H₂ (15 psi), se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 189,0 [M+H]⁺.

Intermedio 37

4-metil-3-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]anilina



[0331] trimetil-[2-(2-metil-5-nitro-fenil)etinil]silano: A una solución de 2-yodo-1-metil-4-nitrobenceno (5 g, 19,01 mmol) y etinil(trimetil)silano (4,67 g, 47,52 mmol) en THF (50 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió TEA (5,77 g, 57,03 mmol), CuI (181 mg, 0,95 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (667 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 a 5:1) para obtener el compuesto titulado.

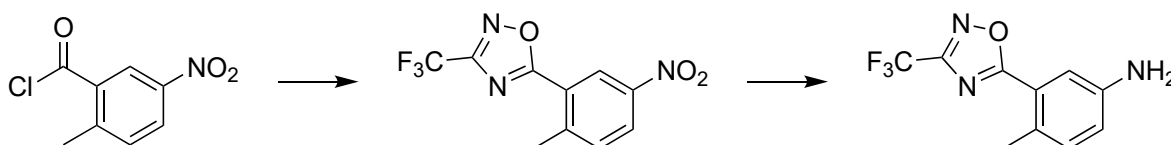
[0332] 2-etinil-1-metil-4-nitrobenceno: A una solución de trimetil-[2-(2-metil-5-nitro-fenil)etinil]silano (3,7 g, 15,86 mmol) en MeOH (50 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (4,38 g, 31,71 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 10:1) para dar el compuesto titulado.

[0333] 5-(2-metil-5-nitro-fenil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol: Una mezcla de 2-etinil-1-metil-4-nitrobenceno (500 mg, 3,10 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (922 mg, 9,31 mmol), nitrito de *terc-butilo* (960 mg, 9,31 mmol), CuI (59 mg, 0,31 mmol), AcOH (75 mg, 1,24 mmol) y ZnBr₂ (1,40 g, 6,21 mmol) en CHCl₃ (10 mL) se agitó a 20 °C bajo N₂ durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto titulado.

[0334] 4-metil-3-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]anilina: A una solución de 5-(2-metil-5-nitro-fenil)-3-(trifluorometil)isoxazol (200 mg, 0,735 mmol) en EtOAc (5 mL) bajo Ar₂ se le añadió 10% de Pd/C (100 mg). La atmósfera se reemplazó y desgasificó con H₂ y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h bajo H₂ (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 243,0 [M+H]⁺.

Intermedio 38

4-metil-3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]anilina



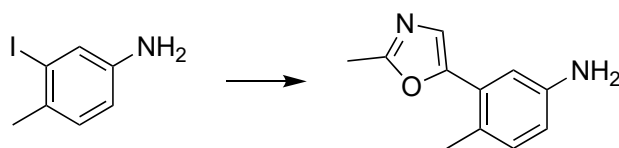
[0335] 5-(2-metil-5-nitro-fenil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol: A una solución de cloruro de 2-metil-5-nitro-benzoilo (130 mg, 0,651 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina (83 mg, 0,651 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C se añadió DIEA (337 mg, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 16 h y luego se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se

lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 274,1 [M+H]⁺.

[0336] 4-metil-3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]anilina: A una mezcla de 5-(2-metil-5-nitro-fenil)-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,366 mmol) en EtOH (2 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió SnCl₂ (278 mg, 1,46 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se vertió al 5% aq. NaOH (5 mL) y extraído con EtOAc (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 244,1 [M+H]⁺.

Intermedio 39

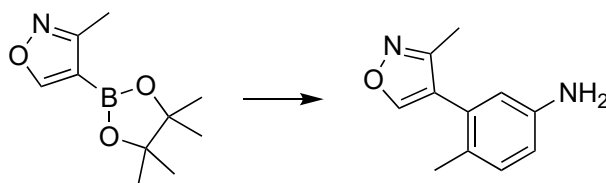
4-metil-3-(2-metiloxazol-5-il)anilina



[0337] A una solución de 3-yodo-4-metil-anilina (1,05 g, 4,51 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió 2-metiloxazol (56, 2 mg, 6,76 mmol), KOAc (884 mg, 9,01 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (521 mg, 0,45 mmol) a 20 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se diluyó con H₂O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 189,2 [M+H]⁺.

Intermedio 40

4-metil-3-(3-metilisoxazol-4-il)anilina

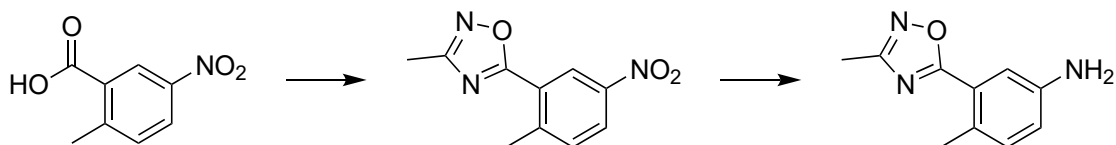


[0338] A una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (130 mg, 0,622 mmol) y 3-yodo-4-metil-anilina (145 mg, 0,622 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y H₂O (0,7 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (172 mg, 1,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (46 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 189,2 [M+H]⁺.

Intermedio 41

4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina

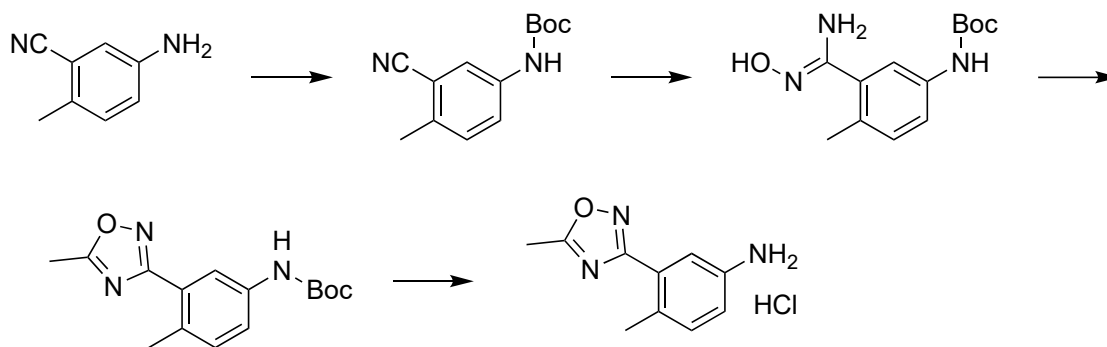


[0339] 3-metil-5-(2-metil-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol: A una solución de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (1 g, 5,52 mmol) en DMF (15 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió CDI (985 mg, 6,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. A continuación, *se añadió N-hidroxiacetimidamida* (410 mg, 5,54 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (45 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 2:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 220,1 [M+H]⁺.

[0340] 4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina: A una solución de 3-metil-5-(2-metil-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (690 mg, 3,15 mmol) en EtOH (20 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió SnCl₂ (2,39 g, 12,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7–8 con aq. sat. NaHCO₃, luego filtrado a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 190,2 [M+H]⁺.

Intermedio 42

Clorhidrato de 4-metil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina



[0341] carbamato de tert-butilo (3-ciano-4-metilfenil): A una solución de 5-amino-2-metilbenzonitrilo (2 g, 15,13 mmol) en THF (25 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió (Boc)₂O (3,30 g, 15,13 mmol) y TEA (1,53 g, 15,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 233,2 [M+H]⁺.

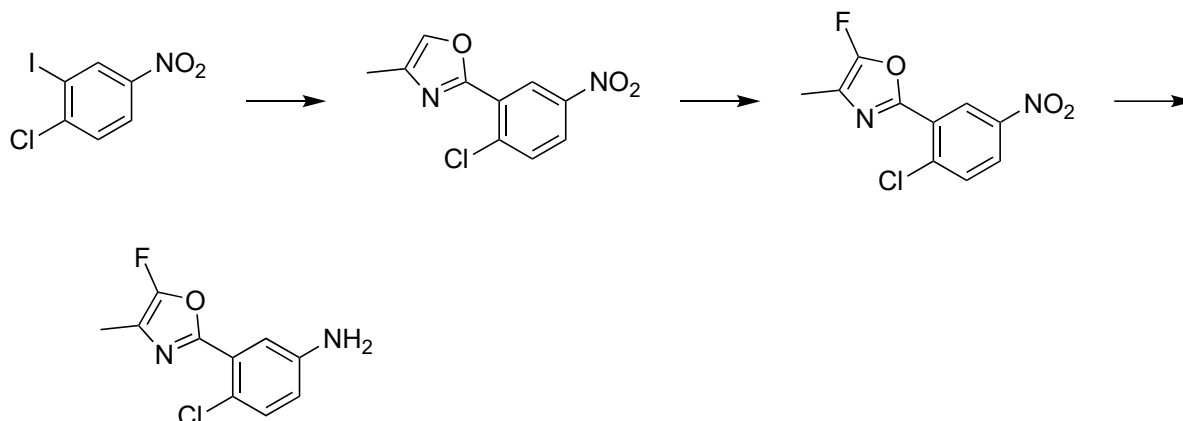
[0342] tert-butil-(3-(N'-hidroxicarbamimidoil)-4-metilfenil)carbamato: A una solución de terc-butilo (3-ciano-4-metilfenil)carbamato (500 mg, 2,15 mmol) en EtOH (10 mL) a 25 °C bajo N₂ se le añadió hidroxilamina (284 mg, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 266,2 [M+H]⁺.

[0343] tert-butilo (4-metil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)carbamato: A una solución de terc-butil-(3-(N'-hidroxicarbamimidoil)-4-metilfenil)carbamato (100 mg, 0,38 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió piridina (36 mg, 0,45 mmol) y cloruro de acetilo (35 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C, se agitó durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió DMF (2 mL), seguido de TEA (66 mg, 0,65 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 234,2 [M-tBu+H]⁺.

[0344] 4-metil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina: Se agitó una solución de *terc-butilo* (4-metil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)carbamato (110 mg, 0,38 mmol) en HCl/EtOAc (10 mL, 4 M) a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 190,2 [M+H]^+$.

Intermedio 43

4-cloro-3-(5-fluoro-4-metiloxazol-2-il)anilina



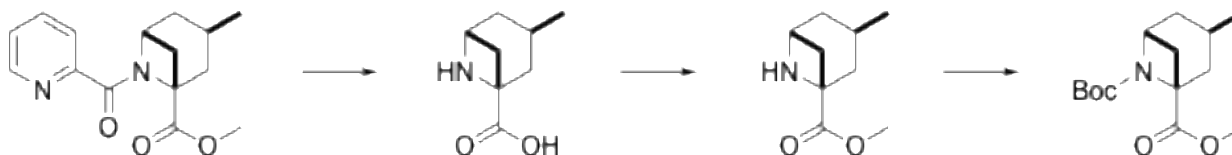
[0345] 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-metilazol: A una solución de 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenceno (2 g, 7,06 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (779 mg, 2,12 mmol), 4-metiloazol (1,17 g, 14,11 mmol), DBU (2,15 g, 14,11 mmol), CuI (403 mg, 2,12 mmol) y Pd(OAc)₂ (316 mg, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 239,0 [M+H]^+$.

[0346] 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-5-fluoro-4-metiloxazol: A una solución de LDA (3,14 mmol, 1,57 mL, 2 M en THF) en THF (10 mL) a -78 °C bajo N₂ se añadió 2-(2-cloro-5-nitro-fenil)-4-metil-oxazol (500 mg, 2,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió NFSI (1,32 g, 4,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 257,1 [M+H]^+$.

[0347] 4-cloro-3-(5-fluoro-4-metilazol-2-il)anilina: A una solución de 2-(2-cloro-5-nitro-fenil)-5-fluoro-4-metil-oxazol (50 mg, 0,19 mmol) en EtOH (5 mL) y H₂O (1 mL) se le añadió Fe (21 mg, 0,38 mmol) y NH₄Cl (52 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h, se

filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 227,1 [M+H]⁺.

Intermedio 44



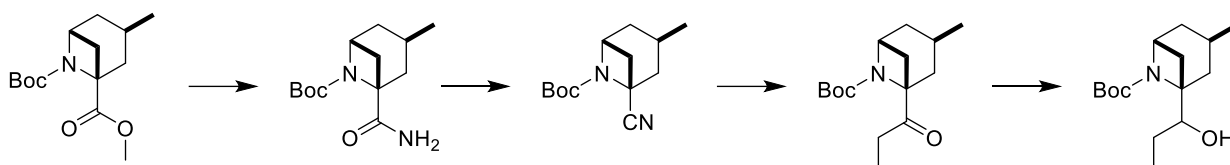
[0348] ácido *cis*-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una solución de ácido *cis*-metilo 3-metil-6-picolinoil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato (Intermedio 31) (10 g, 36,45 mmol) en EtOH (150 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió NaOH (14,58 g, 364,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el EtOH. El residuo se diluyó con H₂O (100 mL) y la solución se ajustó a pH = 4 con HCl conc. a 0 °C. La solución fue liofilizada para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 156,1 [M+H]⁺.

[0349] clorhidrato de metilo *cis*-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato: A una solución de ácido *cis*-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (25 g crudo, 35,44 mmol, 22% de pureza) en MeOH (300 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota SOCl₂ (8,4 g, 70,88 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto titulado. LCMS: m/z = 170,2 [M+H]⁺.

[0350] *cis*-6-*tert*-butil 1-metil-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1,6-dicarboxilato: A una solución de clorhidrato de metilo *cis*-metilo 3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxilato (26 g crudo, 35,34 mmol, 23% de pureza) en DCM (300 mL) y MeOH (30 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió Boc₂O (15,43 g, 70,68 mmol), TEA (7,15 g, 70,68 mmol) y DMAP (431 mg, 3,53 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 270,2 [M+H]⁺.

Intermedios 45 y 46

cis-terc-butilo 1-(1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato



[0351] *cis-terc-butil 1-carbamoil-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato*: Se agitó a 20 °C durante 12 h una mezcla de *cis-6-terc-butilo 1-metilo 3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1,6-dicarboxilato* intermedio 44 (2 g, 7,43 mmol) en $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 199,2$ $[\text{M-tBu} + \text{H}]^+$.

[0352] *cis-terc-butil 1-ciano-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato*: A una solución de *cis-terc-butilo 1-carbamoil-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato* (1,68 g, 6,61 mmol) en THF (50 mL) a 25 °C bajo N_2 se añadió reactivo Burgess (4,72 g, 19,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con MTBE (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado.

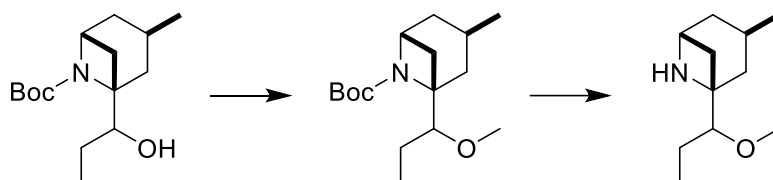
[0353] *cis-terc-butil 3-metil-1-propionil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato*: A una solución de *cis-terc-butilo 1-ciano-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato* (900 mg, 3,81 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió gota a gota EtMgBr (3,17 mL, 9,52 mmol, 3M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0354] *cis-terc-butilo 1-((S)-1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato y cis-terc-butilo 1-((R)-1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato*: a una solución de *cis-terc-butilo 3-metil-1-propionil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato* (600 mg, 2,24 mmol) en MeOH (10 mL) NaBH_4 (102 mg, 2,69 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc

= 10:1 a 3:1) para dar *cis*-*tert*-butilo 1-(1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (**Intermedio 45**) como primer isómero *eluyente* y *cis*-*tert*-butilo 1-(1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (**Intermedio 46**) como segundo isómero *eluyente*.

Intermedio 47

cis-1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano

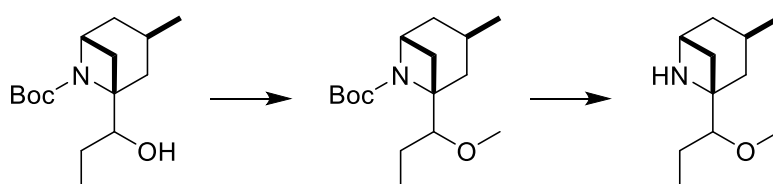


[0355] *cis*-*tert*-butilo 1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato: A una solución de *cis*-*tert*-butilo 1-(1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (**Intermedio 45**) (100 mg, 0,37 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se añadió NaH (45 mg, 1,11 mmol, 60% p/p). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se añadió MeI (211 mg, 1,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl (6 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto titulado.

[0356] *cis*-1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano: A una solución de *cis*-*tert*-butilo 1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (50 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se le añadieron 2,6-dimetilpiridina (142 mg, 1,32 mmol) y TMSOTf (118 mg, 0,53 mmol) en DCM (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado.

Intermedio 48

cis-1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano



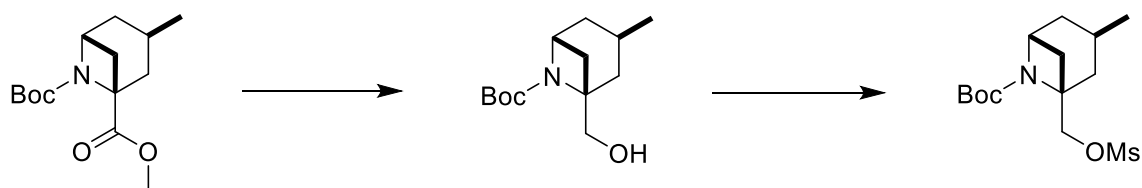
[0357] *cis*-*tert*-butilo 1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato: A una solución de *cis*-*tert*-butilo 1-(1-hidroxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (**Intermedio 46**) (100 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadió NaH (45 mg, 1,11 mmol, 60%

p/p). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, se añadió MeI (211 mg, 1,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (6 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 5:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 228,2 [M-tBu+H]⁺.

[0358] *cis*-1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano: A una solución de *cis*-*tert*-butilo 1-(1-metoxipropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (50 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se le añadieron 2,6-dimetilpiridina (142 mg, 1,32 mmol) y TMSOTf (118 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado.

Intermedio 49

***tert*-butilo *cis*-3-metil-1-(((metilsulfonil)oxi)metil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato**

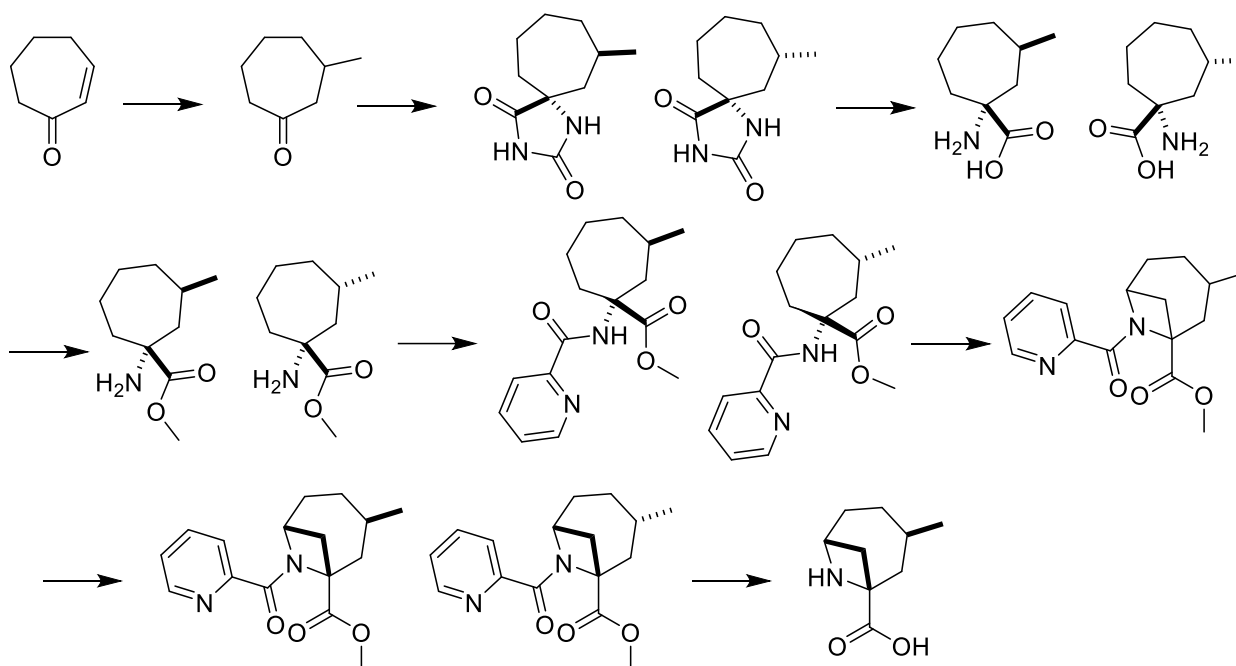


[0359] *tert*-butil *cis*-1-(hidroximetil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato: A una mezcla de 6-(*tert*-butilo) 1-metil-*cis*-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1,6-dicarboxilato (Intermedio 44) (2,5 g, 9,28 mmol) en MeOH (50 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió NaBH₄ (2,11 g, 55,69 mmol) y CaCl₂ (4,12 g, 37,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con aq. sat. NH₄Cl (5 mL) y extraído con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 186.2 [M-t-Bu+H]⁺.

[0360] *tert*-butilo *cis*-3-metil-1-(((metilsulfonil)oxi)metil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato: A una mezcla de *tert*-butilo *cis*-1-(hidroximetil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (500 mg, 2,07 mmol) y TEA (419,31 mg, 4,14 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió MsCl (356 mg, 3,11 mmol) y DMAP (25 mg, 0,21 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con aq. sat. NH₄Cl (5 mL) y extraído con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado.

Intermedio 50

ácido cis-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico



[0361] 3-metilcicloheptanona: Solución 1: {ciclohept-2-enona (70 g, 635,48 mmol) }, {CuBr (9,12 g, 63,55 mmol) } en {THF (2100 mL) }; Solución 2: {AlMe₃ (2 m, 413.06 mL) }; La solución 1 fue añadida por la bomba 1 {S1,P1,53,744 mL/min} al reactor de flujo 1 {FLR1, PFA, CSTRs, 80 mL, 40 °C, FLR1, PFA, CSTRs, 80 mL, 40 °C }. La solución 2 fue añadida por la bomba 2 {S2, P2, 10.256 mL/min} al reactor de flujo 1 {FLR1, PFA, CSTRs, 80 mL, 40 °C, FLR1, PFA, CSTRs, 80 mL, 40 °C }. La bomba 1 y la bomba 2 se pusieron en marcha al mismo tiempo. El tiempo de residencia del reactor de flujo 1 fue {FLR1, 2,5 min}. La mezcla se recogió en una botella que contenía 3 L de agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0362] cis-7-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona y trans-7-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona: A una solución de 3-metilcicloheptanona (32 g, 253,57 mmol) en EtOH (240 mL) y H₂O (240 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió (NH₄)₂CO₃ (73,09 g, 760,72 mmol) y TMSCN (37,73 g, 380,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (800 mL) y se formó un precipitado. El precipitado se filtró y la torta de filtración se lavó con H₂O 3 veces y se secó al vacío para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 197,2 [M+H]⁺.

[0363] ácido *cis*-1-amino-3-metilcicloheptanocarboxílico y ácido *trans*-1-amino-3-

metilcicloheptanocarboxílico: A una solución de *cis*-7-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona y *trans*-7-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona) (42 g, 214 mmol) en H₂O (1 L) a 25 °C se añadió Ba(OH)₂·10H₂O (675 g, 2,14 mol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3 con H₂SO₄ (6 M), se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 172,2 [M+H]⁺.

[0364] 1-amino-3-metilcicloheptanocarboxilato de *cis*-metilo 1-amino-3-

metilcicloheptanocarboxilato de transmetilo: A una solución de ácido *cis*-1-amino-3-metilcicloheptanocarboxílico y ácido *trans*-1-amino-3-metilcicloheptanocarboxílico) (79 g, 230,68 mmol) en MeOH (600 mL) a 0 °C se añadió SOCl₂ (137,22 g, 1,15 mol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 186,2 [M+H]⁺.

[0365] 3-metil-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato y trans-metilo 3-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato:

A una solución de *cis*-metilo 1-amino-3-metilcicloheptanocarboxilato y trans-metilo 1-amino-3-metilcicloheptanocarboxilato (79 g, 234,53 mmol) en DCM (700 mL) a 25 °C se añadió ácido picolínico (37,53 g, 304,89 mmol) y DIEA (151,56 g, 1,17 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió T4P (253,48 g, 351,80 mmol, 50% de pureza en EtOAc) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (1 L) y se extrajo con DCM (3 × 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 1:1) para obtener los compuestos titulados. LCMS: m/z = 291,2 [M+H]⁺.

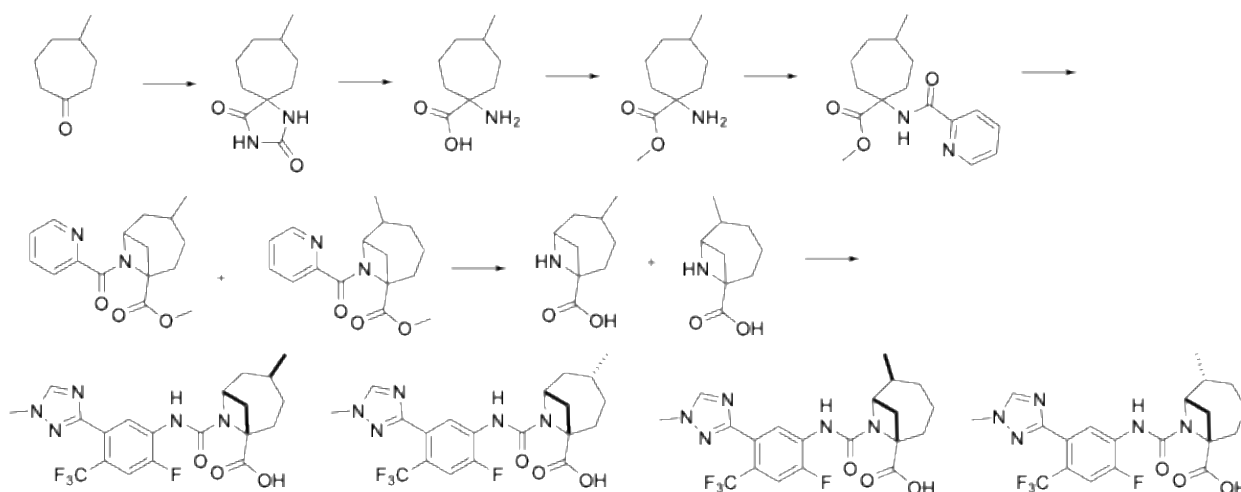
[0366] 3-metil-3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato y trans-metilo 3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato:

A una solución de *cis*-metilo 3-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato y trans-metilo 3-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato) (22 g, 75,77 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano (700 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió Na₃PO₄ (37,26 g, 227,31 mmol), AgOAc (37,94 g, 227,31 mmol), BQ (4,10 g, 37,88 mmol), 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodobenceno (222,73 g, 757,69 mmol) y Pd(OAc)₂ (3,40 g, 15,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 145 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 289,1 [M+H]⁺.

[0367] 3-metil-metil-3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato y trans-metilo 3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato: La mezcla de 3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato (26 g, 90,17 mmol) se purificó mediante prep-HPLC (columna: Xselect CSH C18 100 × 30 mm × 5 µm; fase móvil: A: 0,1%TFA en agua, B: MeCN; B% en A: 40% en 8 min). El eluyente de los dos picos se ajustó a pH = 7 con aq. sat. Na₂CO₃ y extraído con EtOAc (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *cis*-metilo 3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato (Pico 1 en HPLC) y trans-metilo 3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato (Pico 2 en HPLC).

[0368] ácido cis-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico: A una solución de *cis*-metilo 3-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato (7,8 g, 27,05 mmol) en EtOH (150 mL) a 20 °C se añadió NaOH (32,46 g, 811 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se ajustó a pH = 2 mediante la adición de HCl de conc., luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 170,1 [M+H]⁺.

Intermedios 51 y 52



[0369] cis-8-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona y trans-8-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona: A una solución de 4-metilcicloheptanona (13 g, 103.01 mmol) en EtOH (130 mL) y H₂O (130 mL) se le añadió TMSCN (15.33 g, 154.52 mmol) y (NH₄)₂CO₃ (29.69 g, 309.04 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 mL), el precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 197,2 [M+H]⁺.

[0370] ácido cis-1-amino-4-metilcicloheptanocarboxílico y ácido trans-1-amino-4-metilcicloheptanocarboxílico: A una mezcla de *cis*-8-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona y

trans-8-metil-1,3-diazaspiro[4.6]undecano-2,4-diona) (12 g, 61.15 mmol) en H₂O (400 mL) se le agregó Ba(OH)₂ (193 g, 611,48 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 con 6 M de H₂SO₄ a 0 °C y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar los compuestos titulados.

[0371] *cis*-metilo 1-amino-4-metilcicloheptanocarboxilato y *trans*-metilo 1-amino-4-metilcicloheptanocarboxilato: A una solución de ácido *cis*-1-amino-4-metilcicloheptanocarboxílico y ácido *trans*-1-amino-4-metilcicloheptanocarboxílico) (20 g, 60,73 mmol) en MeOH (160 mL) se añadió gota a gota SOCl₂ (36,13 g, 303,67 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar los compuestos titulados. LCMS: m/z = 186,2 [M+H]⁺.

[0372] 4-metil-4-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato y *trans*-metilo 4-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato: a una solución de ácido picolínico (18,69 g, 151,81 mmol), *cis*-metilo 1-amino-4-metilcicloheptanocarboxilato y *trans*-metilo 1-amino-4-metilcicloheptanocarboxilato) (11,25 g, 60,72 mmol) en DCM (300 mL) se añadió gota a gota DIEA (47,09 g, 364,35 mmol) y T4P (87,51 g, 121,45 mmol, 50% de pureza en EtOAc) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para dar lugar a los compuestos titulados. LCMS: m/z = 291,2 [M+H]⁺.

[0373] 4-metil-4-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato, *trans*-metilo 4-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato, *cis*-metilo 5-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato y *trans*-metilo 5-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato: a una solución de *cis*-metilo 4-metil-1-(picolinamido) cicloheptanocarboxilato y *trans*-metilo 4-metil-1-(picolinamido)cicloheptanocarboxilato) (2 g, 6,89 mmol) en 1,1,2,2-tetracloroetano (60 mL) se añadieron BQ (372 mg, 3,44 mmol), Na₃PO₄ (3,39 g, 20,66 mmol), AgOAc (3,45 g, 20,66 mmol), 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodo-benceno (20,25 g, 68,88 mmol) y Pd(OAc)₂ (309 mg, 1,38 mmol) a 20 °C bajo N₂. La solución de reacción se agitó a 140 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1 a 3:1) para dar los cuatro compuestos titulados como una mezcla. LCMS: m/z = 289,1 [M+H]⁺.

[0374] Ácido *cis*-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico, ácido *trans*-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico, ácido *cis*-5-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico y ácido *trans*-5-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico: a una solución de *cis*-metilo 4-metil-7-

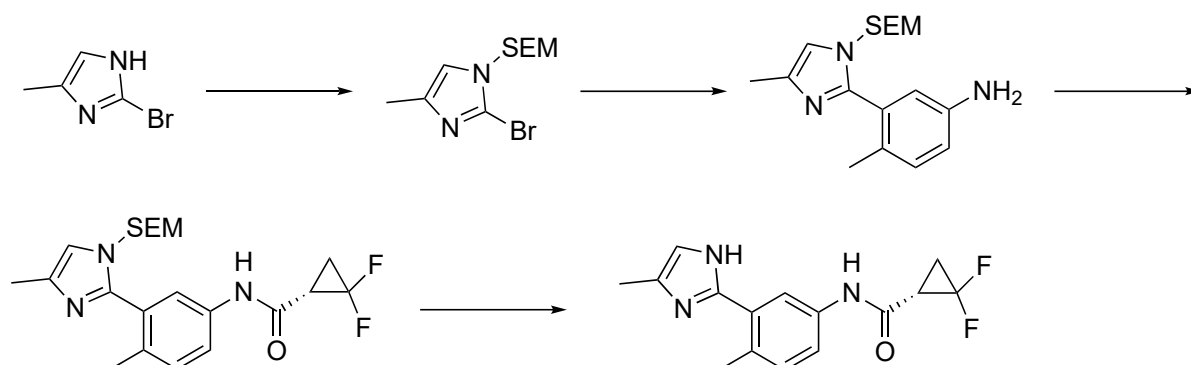
picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato, trans-4-metil-4-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato, cis-metilo 5-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato y trans-metilo 5-metil-7-picolinoil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxilato (1,30 g, 4,51 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió NaOH (1,80 g, 45,09 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el EtOH. El residuo se diluyó con H₂O (10 mL) y se ajustó a pH = 4 con HCl (8 M) a 0 °C, luego se liofilizó para dar los cuatro compuestos titulados como una mezcla. LCMS: m/z = 170,2 [M+H]⁺.

[0375] ácido cis-7-((2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico, ácido trans-7-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico y ácido cis-7-((2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-7-azabicyclo[4.1.1]ácido octano-1-carboxílico y ácido trans-7-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-

(trifluorometil)fenil)-5-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico: A una solución de trifosgeno (205 mg, 0,69 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota una solución de TEA (467 mg, 4,61 mmol) y 2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (400 mg, 1,54 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió a 25 °C una mezcla de ácido cis-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico, ácido *trans-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico*, ácido *trans-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico* (2,53 g crudo, 15% de pureza) y TEA (467 mg, 4,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h, se diluyó con H₂O (0,5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Welch Xtimate C18 250 × 70 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua; B: MeCN; B% en A: 10%-40%, durante 17 min) para dar una mezcla de *ácido cis-7-((2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico*, ácido *trans-7-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico y ácido cis-7-((2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico* (pico 1 en HPLC), LCMS: m/z = 456,2 [M+H]⁺ (intermedio 51) y *trans-7-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-5-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-ácido carboxílico* (pico 2 en HPLC). LCMS: m/z = 456,2 [M+H]⁺ (Intermedio 52).

Ejemplo A-1

(S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida



[0376] 2-bromo-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-1H-imidazol-2-il)fenil: A una mezcla de 2-bromo-4-metil-1H-imidazol (1 g, 6,21 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió NaH (298,11 mg, 7,45 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se agregó SEMCl (1,24 g, 7,45 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se diluyó con NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 291,1, 293,1 [M+H]⁺.

[0377] 4-metil-3-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)anilina: A una mezcla de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (100 mg, 0,429 mmol) y 2-[(2-bromo-4-metilimidazol-1-il)metoxi]etiltrimetilsilano (187 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (0,5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (178 mg, 1,29 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3 : 1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

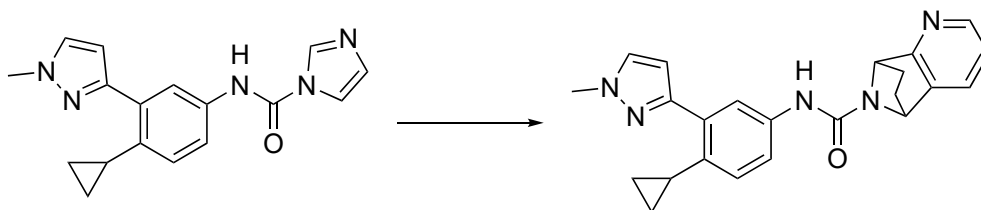
[0378] (S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida: A una mezcla de 4-metil-3-[4-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]anilina (200 mg, 0,63 mmol) y ácido (S)-2,2-difluorociclopropanocarboxílico (92 mg, 0,756 mmol) en piridina (2 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió EDCI (181 mg, 0,945 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 1:1) para dar el compuesto titulado.

[0379] (S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida:

A una mezcla de (S)-2,2-difluoro-N-[4-metil-3-[4-metil-1-(2-trimetilsililetoximetimetil)imidazol-2-il]fenil]ciclopropanocarboxamida (180 mg, 0,427 mmol) en DCM (1,5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió TFA (770 mg, 6,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (columna: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 10%-40%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 292,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-2

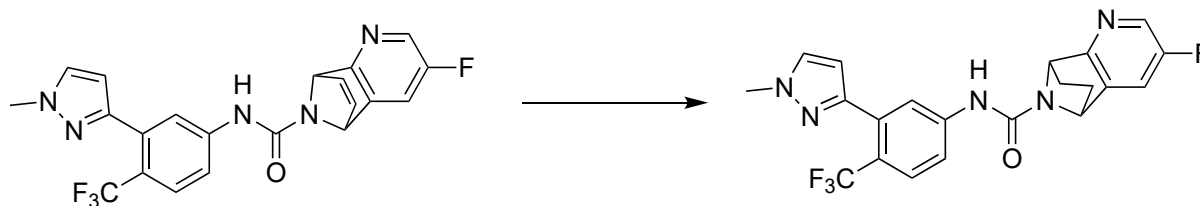
N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxamida



[0380] A una mezcla de clorhidrato de 3,11-diazatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno (30 mg, 0,162 mmol) y N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-1-carboxamida (50 mg, 0,163 mmol) en DCM (3 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió TEA (50 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (columna: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 30%-55%, 10 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 386.0 [M+H]⁺.

Ejemplo A-3

3-fluoro-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxamida

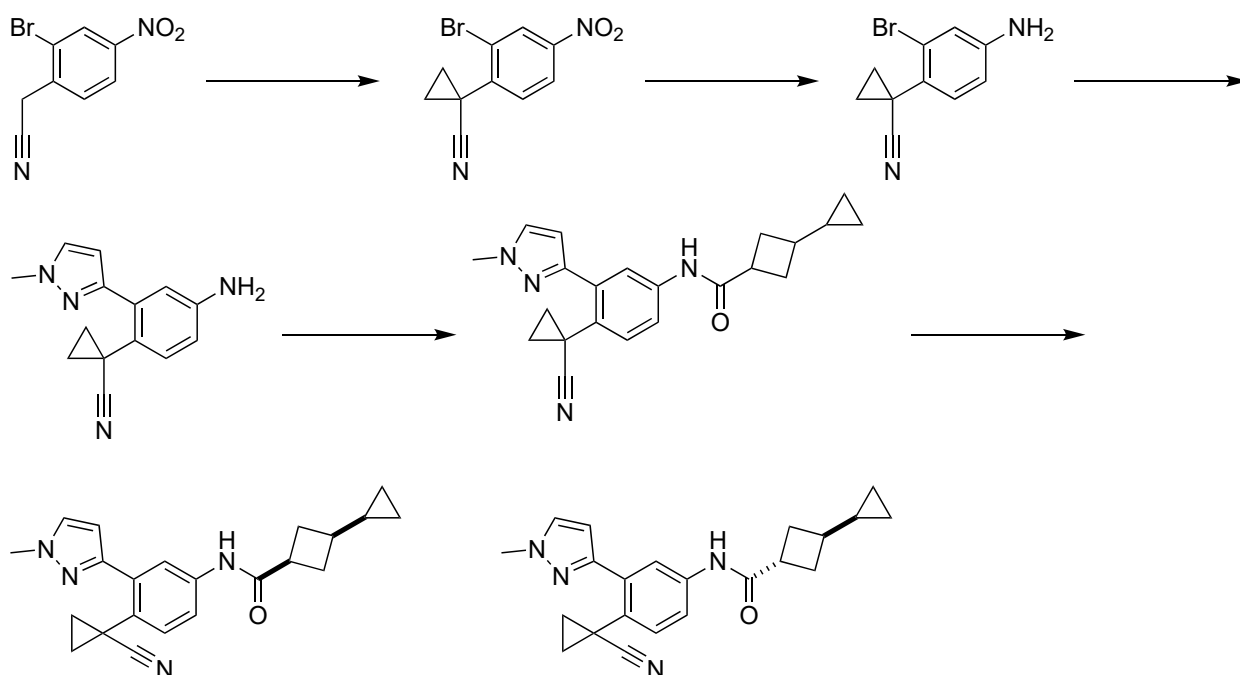


[0381] A una solución de 3-fluoro-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5,8-dihidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxamida (5 mg, 0,12 mmol) en EtOAc (2 mL) bajo N₂ se le añadió un 10%

de Pd/C (0,5 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 20 °C durante 5 min antes de que la mezcla de reacción se filtrara a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentrara a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 432,2 [M+H]⁺.

Ejemplos A-4 y A-5

cis-N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida y *trans*-N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida



[0382] 1-(2-bromo-4-nitrofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo: A una mezcla de 2-(2-bromo-4-nitrofenil)acetonitrilo (1,5 g, 6,25 mmol) en tolueno (30 mL) y H₂O (3 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió KOH (3,49 g, 62,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (403 mg, 1,25 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,34 g, 12,45 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 5:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0383] 1-(4-amino-2-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo: A una mezcla de 1-(2-bromo-4-nitrofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (240 mg, 0,90 mmol) en EtOH (5 mL) y H₂O (1 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió NH₄Cl (240 mg, 4,49 mmol) y Fe (251 mg, 4,49 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se

concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 237,1, 239,1$ $[M+H]^+$.

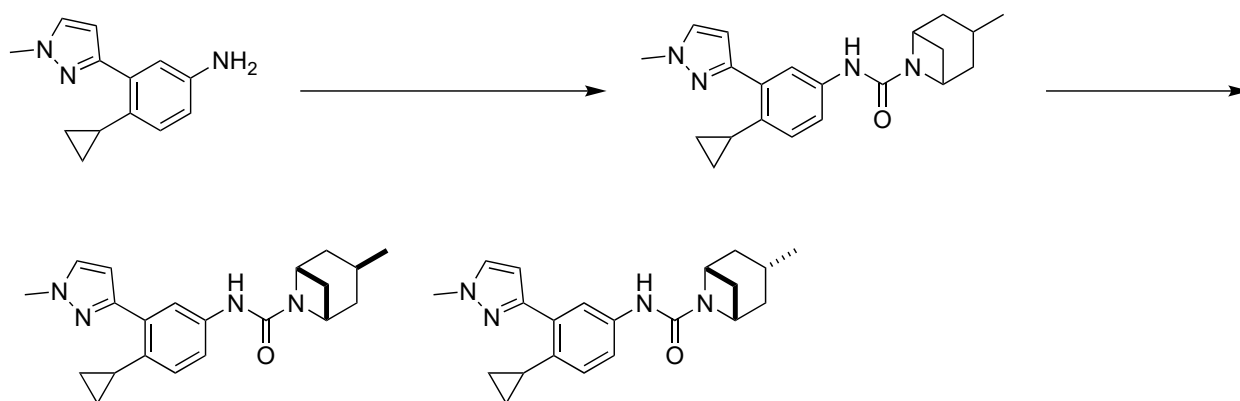
[0384] 1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo: A una mezcla de 1-(4-amino-2-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (200 mg, 0,84 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (263 mg, 1,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (0,3 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (350 mg, 2,54 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 239,0$ $[M+H]^+$.

[0385] N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida: A una mezcla de 1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (100 mg, 0,42 mmol) en piridina (3 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió ácido 3-ciclopropilciclobutano-1-carboxílico (71 mg, 0,50 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 30%-60%, durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 361,1$ $[M+H]^+$.

[0386] *cis*-N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida (A-4) y *trans*-N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida (A-5): La mezcla se separó por SFC (Instrumento: Waters SFC 80Q preparativo SFC; Columna: ChiralPak IH, 250 mm × 30 mm × 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en IPA; B% en A: 40%-40%, 4 min; Caudal: 50 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-4. LCMS: $m/z = 361,2$ $[M+H]^+$ y *trans*-N-(4-(1-cianociclopropil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-ciclopropilciclobutano-1-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-5. LCMS: $m/z = 361,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplos A-6 y A-7

***cis*-N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y *trans*-N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0387] *N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-

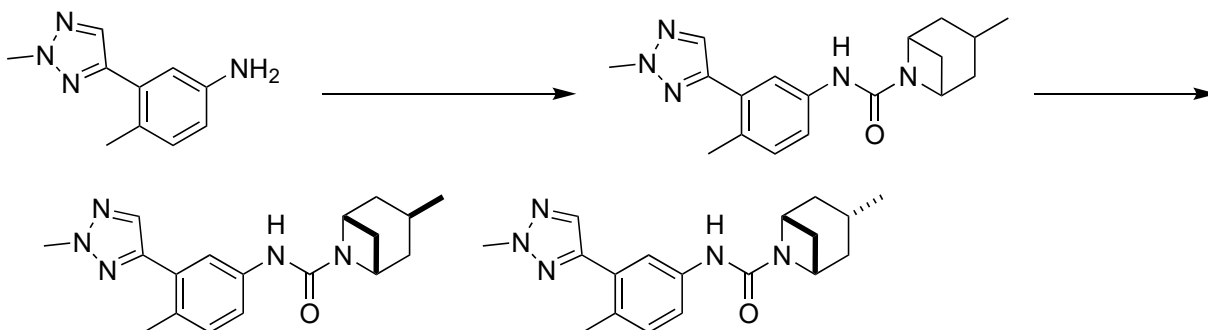
carboxamida: A una mezcla de CDI (182 mg, 1,13 mmol) en DCM (3 mL) a -40°C bajo N_2 se añadió 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (200 mg, 937,8 μL) en DCM (3 mL). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 2 h. Se añadió 3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (109 mg, 1,95 mmol) en DCM (3 mL) y TEA (198 mg, 1,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (2 mL) y se extrajo con DCM (3×1 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 75×30 mm $\times$ 3 μm ; fase móvil: A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, B: MeCN; B en A: 25%-55%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 351.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0388] *cis*-*N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-6) y *trans*-*N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-

azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-7): La mezcla se separó por separación SFC (Columna: REGIS(s,s) WHELK-O1, 250 mm $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm ; Fase móvil: A: CO_2 , B: 0,1% NH_3 . H_2O en EtOH; B% en A: 35%-35%, Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35°C ; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-*N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-6. LCMS: $m/z = 351.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ y *trans*-*N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-7. LCMS: $m/z = 351,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos A-8 y A-9

cis-3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida
y *trans*-3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-
carboxamida

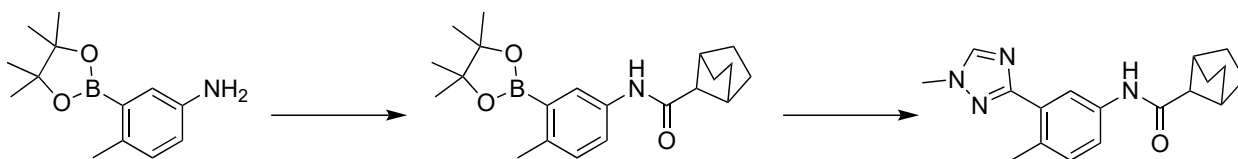


[0389] 3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una mezcla de CDI (103 mg, 0,64 mmol) en DCM (3 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 se añadió 4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (100 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 y se añadió 3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (95 mg, 0,85 mmol) (*cis:trans*~2:1) y TEA (129 mg, 1,28 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM ($3 \times 5\text{ mL}$). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO_2 , PE:EtOAc = 1:2) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 326,0\text{ [M+H]}^+$.

[0390] *cis*-3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-8) y *trans*-3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-9): La mezcla de diastereómeros se separó por SFC (REGIS(s,s) WHELK-O1 (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μm ; Fase móvil: A: CO_2 , B: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ en MeOH; B% en A: 30%-30%, 13 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: $35\text{ }^{\circ}\text{C}$; Contrapresión del sistema: 120 bar)) para dar *cis*-3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-8. LCMS: $m/z = 326,2\text{ [M+H]}^+$ y *trans*-3-metil-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-9. LCMS: $m/z = 326,2\text{ [M+H]}^+$.

Ejemplo A-10

N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)biciclo[2.2.1]heptano-7-carboxamida

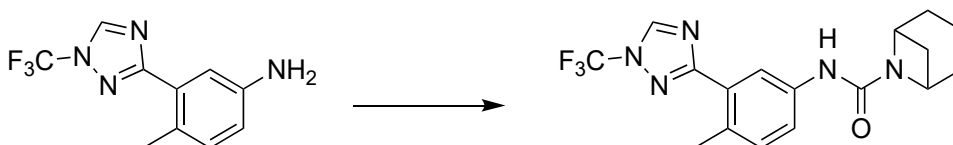


[0391] *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)biciclo[2.2.1]heptano-7-carboxamida: A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (200 mg, 0,86 mmol) en piridina (6 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió ácido biciclo[2.2.1]heptano-7-carboxílico (100 mg, 0,71 mmol) y EDCI (274 mg, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1 a 0:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 356,3 [M+H]⁺.

[0392] *N*-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)biciclo[2.2.1]heptano-7-carboxamida (A-10): A una solución de *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)biciclo[2.2.1]heptano-7-carboxamida (50 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (0,3 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (27 mg, 0,17 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmol) y Pd(dppf)Cl₂. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 μm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B en A: 35%-60% B, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 311,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-11

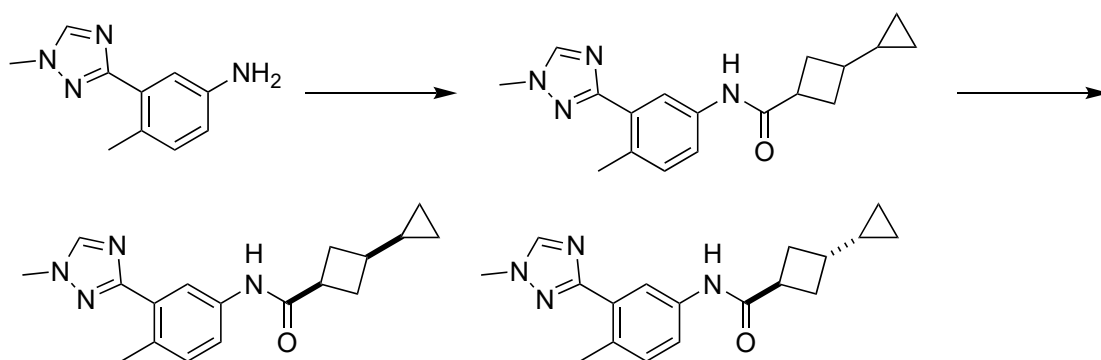
N-(4-metil-3-(1-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-azabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0393] A una mezcla de CDI (28 mg, 0,17 mmol) en DMF (3 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 se añadió una mezcla de 4-metil-3-(1-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (50 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se calentó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió 6-azabicyclo[3.1.1]heptano (20 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 mL) y TEA (11 mg, 0,1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (2 mL) y se extrajo con EtOAc ($3 \times 5\text{ mL}$). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 $150 \times 40\text{ mm} \times 10\text{ }\mu\text{m}$; fase móvil: A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, B: MeCN; B% en A: 20%-50%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 366,2\text{ [M+H]}^+$.

Ejemplos A-12 y A-13

cis-3-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida y *trans*-3-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida



[0394] 3-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida: A una solución de 4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (56 mg, 0,29 mmol) en piridina (2 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 se añadió ácido 3-ciclopropilciclobutano-1-carboxílico (50 mg, 0,36 mmol) y EDCI (114 mg, 0,59 mmol). La mezcla se calentó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (columna: Waters Xbridge BEH C18 $100 \times 30\text{ mm} \times 10\text{ }\mu\text{m}$; fase móvil: A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, B: MeCN; B en A: 30%-60% B, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 311,2\text{ [M+H]}^+$.

[0395] *cis*-3-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (A-12) y *trans*-3-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (A-13): La mezcla de diastereómeros se separó por SFC (DAICEL QUIRALPAK IC, $250\text{ mm} \times 30\text{ mm}$, $10\text{ }\mu\text{m}$; Fase móvil: A: CO_2 , B: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ en MeOH; B% en A: 37%-37%, 19 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: $35\text{ }^{\circ}\text{C}$; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-3-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-12. LCMS: $m/z = 311,2$

[M+H]⁺ y *trans*-3-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-13. LCMS: m/z = 311.2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-14

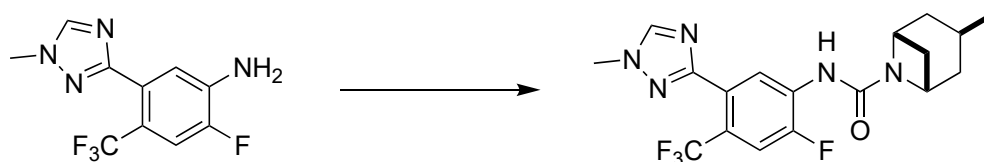
cis-*N*-(2-fluoro-4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0396] A una mezcla de *cis*-*N*-(2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (30 mg, 0,08 mmol) y 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (15 mg, 0,093 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0,2 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (32 mg, 0,23 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil: A: NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B%: 20%-50%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 344.2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-15

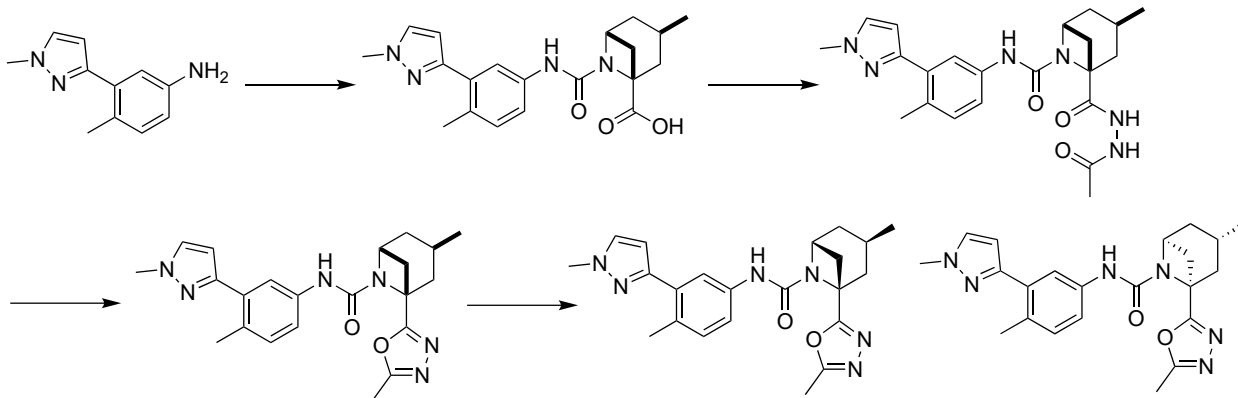
cis-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0397] A una mezcla de trifosgeno (29 mg, 0,10 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió TEA (58 mg, 0,58 mmol) y 2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (50 mg, 0,19 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C, luego se añadió trifluoroacetato de heptano *cis*-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (79 mg, 0,35 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (1 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge BEH C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B en A: 25%-55% durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 398,1 [M+H]⁺.

Ejemplos A-16 y A-17

(1S,3R,5R)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0398] *ácido cis-3-metil-6-((4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamoil)-6-*

azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una solución de trifosgeno (317 mg, 1,07 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió una solución de TEA (865 mg, 8,55 mmol, 1,19 mL) y 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (400 mg, 2,14 mmol) en THF (8 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se añadió ácido *cis*-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (2,62 g, 3,20 mmol, 23% de pureza) y TEA (432 mg, 4,27 mmol) y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de H₂O (3 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (Welch Xtimate C18 250 × 70 mm × 10 µm; fase móvil: A: 0,1% NH₃H₂O, B: EtOH; B% en A: 5%-35%, 20 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 369,2 [M+H]⁺.

[0399] *cis-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-3-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-*

azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis*-3-metil-6-((4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]ácido heptano-1-carboxílico (200 mg, 0,54 mmol) y acetilhidrazina (45 mg, 0,61 mmol) en DMF (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió HATU (258 mg, 0,68 mmol) y DIEA (211 mg, 1,63 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 425,2 [M+H]⁺.

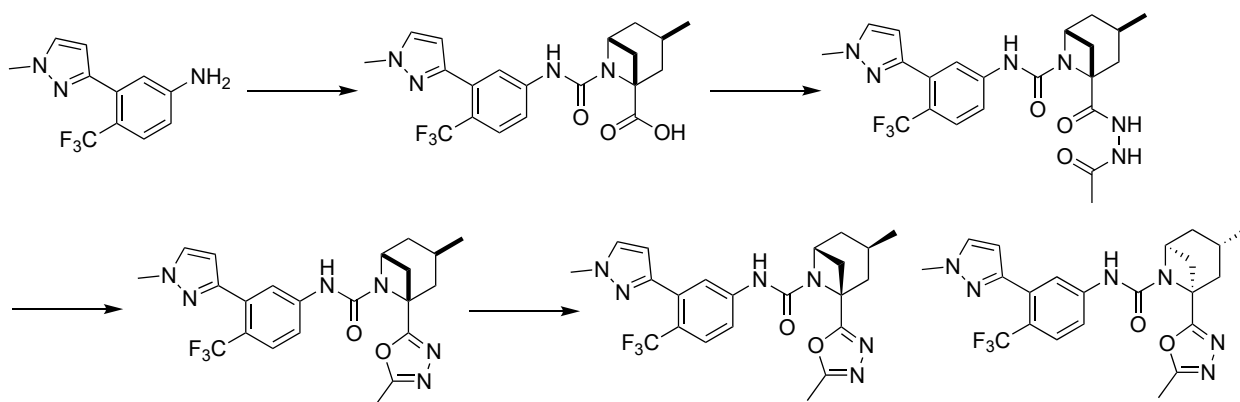
[0400] *cis-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida:* A una solución de *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-3-

metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol) en MeCN (10 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió *p*-TsCl (135 mg, 0,71 mmol) y Cs₂CO₃ (614 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 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 (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 407,2 [M+H]⁺.

[0401] (1S,3R,5R)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL QUIRALPAK IG (250 mm × 30 mm × 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃. H₂O en MeOH; B% en A: 42%-42%, 13 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar cis-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-16. LCMS: m/z = 407.2 [M+H]⁺ y cis-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-17. LCMS: m/z = 407.2 [M+H]⁺

Ejemplos A-18 y A-19

(1S,3R,5R)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0402] ácido cis-3-metil-6-((3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una mezcla de trifosgeno (307 mg, 1,04 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió TEA (629 mg, 6,22 mmol) y 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (500 mg, 2,07 mmol) en THF (15 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió a la mezcla ácido 3-metil-6-

azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (2,90 g, 3,74 mmol, 23% de pureza) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex luna C18 250 × 70 mm × 10 µm; fase móvil: A: NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 10%-40%, 20 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 423,2 [M+H]⁺.

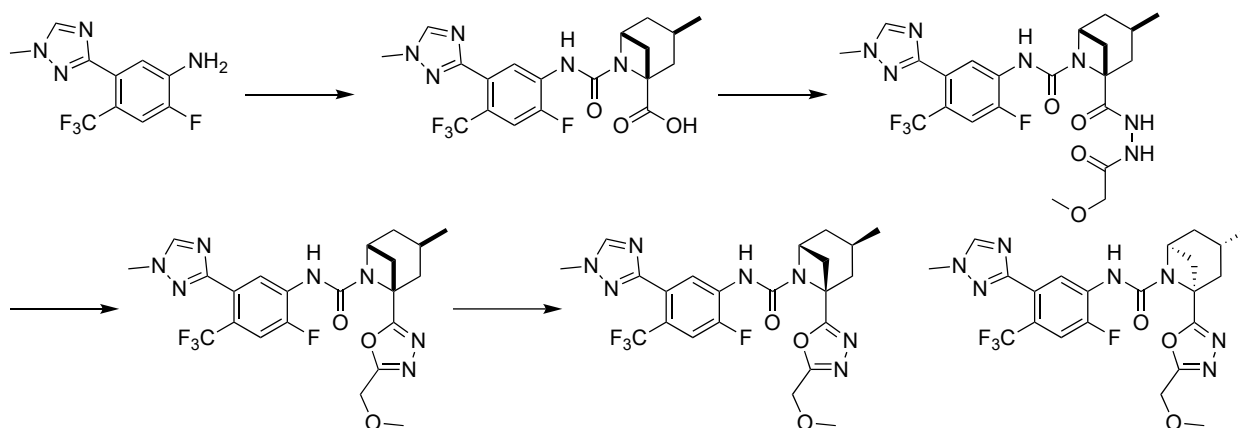
[0403] *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-3-metil-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis*-3-metil-6-((3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]ácido heptano-1-carboxílico (360 mg, 0,85 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió acetilhidrazina (94 mg, 1,28 mmol), DIEA (220 mg, 1,70 mmol) y HATU (648 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM:MeOH (v:v = 10:1) = (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 479,2 [M+H]⁺.

[0404] *cis*-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-3-metil-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) en MeCN (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió p-TsCl (89 mg, 0,47 mmol) y Cs₂CO₃ (408 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 461,2 [M+H]⁺.

[0405] (1S,3R,5R)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (ChiralPak IH 250 mm × 30 mm × 10 µm; fase móvil: A: CO₂, B: 0,1%NH₃H₂O en EtOH; B % en A: 20%-20%, 14 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-18. LCMS: m/z = 461,1 [M+H]⁺ y *cis*-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-19. LCMS: m/z = 461,1 [M+H]⁺.

Ejemplos A-20 y A-21

(1S,3R,5R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0406] ácido cis-6-((2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una mezcla de trifosgeno (257 mg, 0,86 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió 2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (450 mg, 1,73 mmol) y TEA (525 mg, 5,19 mmol) en THF (15 mL) gota a gota. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (1,34 g, 2,08 mmol, 23% de pureza) en THF (15 mL) y TEA (525 mg, 5,19 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de H₂O (2 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B en A: 10%-40% B, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 442,1 [M+H]⁺.

[0407] cis-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(2-metoxiacetil)hidrazina-1-carbonil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de ácido cis-6-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (250 mg, 0,57 mmol) en DMF (5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió 2-metoxiacetohidrazida (88 mg, 0,85 mmol), DIEA (220 mg, 1,70 mmol) y HATU (431 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 528,1 [M+H]⁺.

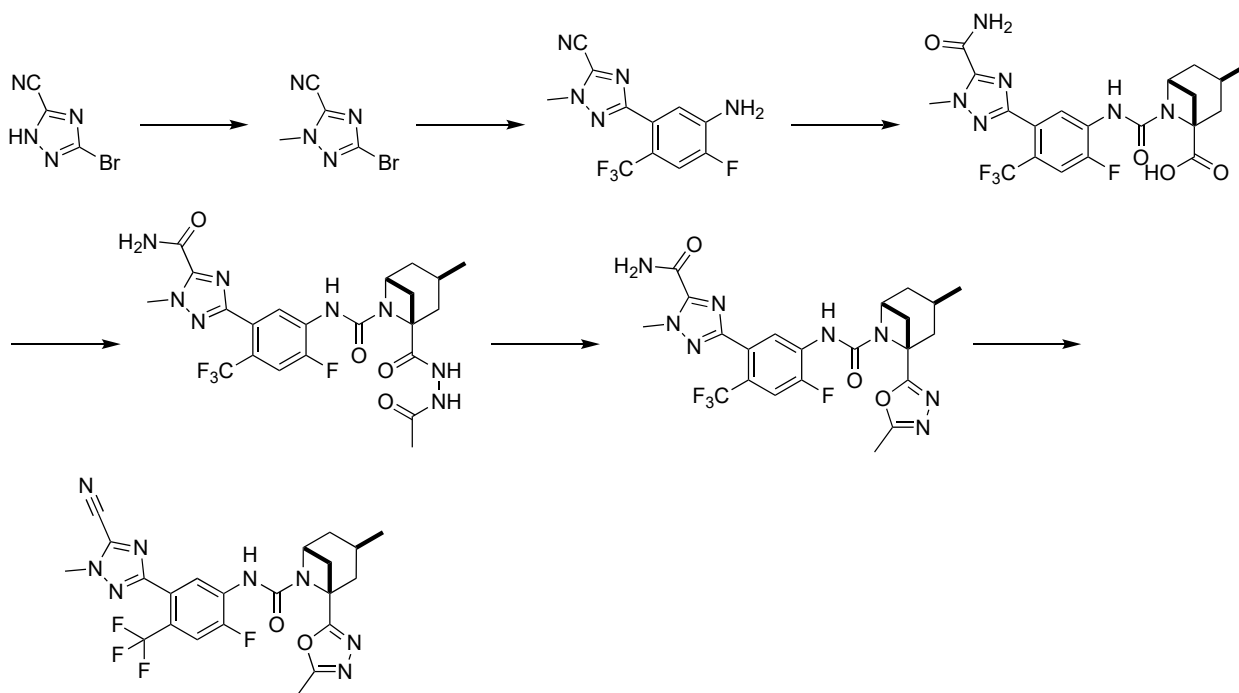
[0408] cis-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una mezcla de *cis*-N-(2-

fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(2-metoxiacetil)hidrazina-1-carbonilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (150 mg, 0,28 mmol) en MeCN (5 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió Cs₂CO₃ (371 mg, 1,14 mmol) y p-TsCl (81 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h, se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 510.1 [M+H]⁺.

[0409] (1S,3R,5R)-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK IG, 250 mm × 30 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%, 15 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para administrar *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) (Ejemplo A-20). LCMS: m/z = 510.1 [M+H]⁺ y *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) (Ejemplo A-21). LCMS: m/z = 510.1 [M+H]⁺.

Ejemplo A-22

***cis*-N-(5-(5-ciano-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0410] 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo: A una mezcla de 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo (500 mg, 2,89 mmol) en DMF (5 mL) a 25 °C se le añadió K₂CO₃ (599 mg, 4,34 mmol) y MeI (615 mg, 4,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 187,0, 189,0 [M+H]⁺.

[0411] 3-(5-amino-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo: A una mezcla de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (1,17 g, 3,85 mmol) y 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo (600 mg, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y H₂O (2 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (887 mg, 6,42 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (235 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1 a 0:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 286,1 [M+H]⁺.

[0412] ácido cis-6-((5-(5-(5-carbamoil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una mezcla de trifosgeno (88 mg, 0,3 mol) en THF (5 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió 3-(5-amino-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo (170 mg, 0,6 mmol) y TEA (181 mg, 1,79 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, *se añadió a la mezcla ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico* (intermedio 34) (450 mg, 0,71 mmol, 24% de pureza) y TEA (301 mg, 2,97 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 10%-40%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 485,1 [M+H]⁺.

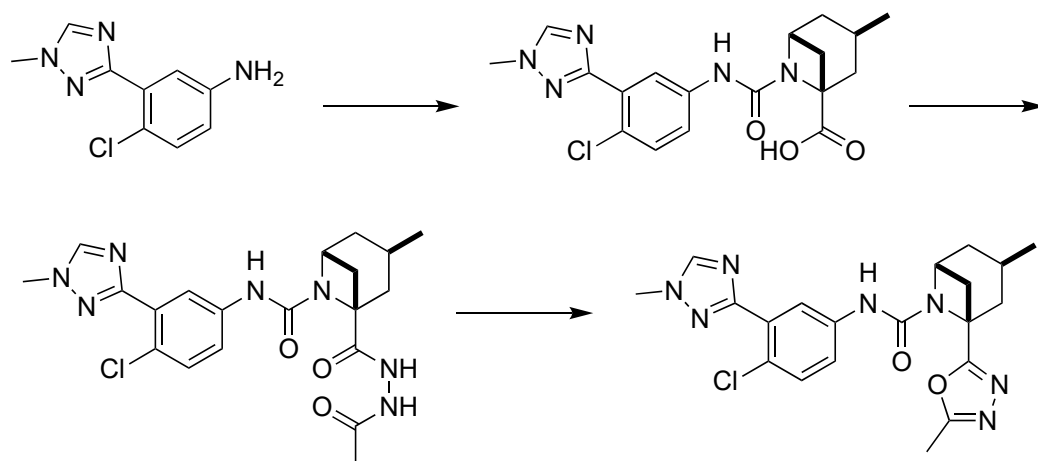
[0413] cis-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonilo)-N-(5-(5-carbamoil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de *ácido cis-6-((5-(5-carbamoil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico* (70 mg, 0,13 mmol) y acetilhidrazina (19 mg, 0,26 mmol) en DMF (2 mL) a 25 °C se añadió DIEA (67 mg, 0,51 mmol) y HATU (73 mg, 0,19 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 541,1 [M+H]⁺.

[0414] ***cis-N-(5-(5-carbamoyl-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida***: a una solución de *cis-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonilo)-N-(5-(5-carbamoyl-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida* (70 mg, 0,13 mmol) en MeCN (4 mL) a 25 °C se añadió Cs₂CO₃ (169 mg, 0,52 mmol) y p-TsCl (37 mg, 0,19 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 523,1 [M+H]⁺.

[0415] ***cis-N-(5-(5-ciano-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida***: a una solución de *cis-N-(5-(5-carbamoyl-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida* (80 mg, 0,15 mmol) en Se añadió 1,4-dioxano (1 mL) a 0 °C por debajo de N₂, piridina (61 mg, 0,77 mmol) y TFAA (64 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 30%-60%, durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 505,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-23

cis-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0416] ***ácido cis-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico***: A una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (142 mg,

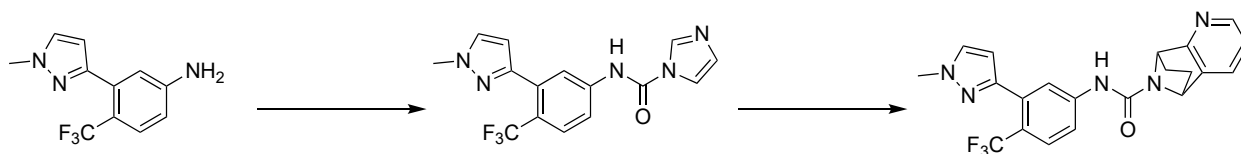
0,48 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió 4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (200 mg, 0,96 mmol) y TEA (291 mg, 2,88 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (intermedio 34) (606 mg, 0,94 mmol, 24% de pureza) y TEA (259 mg, 2,56 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. La reacción se apagó mediante la adición de H₂O (2 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex luna C18 250 × 70 mm × 15 µm; fase móvil: A: 0,2 % FA en agua, B: MeCN; B% en A: 20%-50%, 20 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 390,1 [M+H]⁺.

[0417] *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonilo)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]ácido heptano-1-carboxílico (195 mg, 0,5 mmol) en DMF (2 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió acetilhidrazina (56 mg, 0,75 mmol), DIEA (129 mg, 1 mmol) y HATU (380 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM:MeOH (v:v = 10:1) (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 446,1 [M+H]⁺.

[0418] *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-23): A una solución de *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonilo)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (450 mg, 1,01 mmol, crudo) en MeCN (8 mL) a 20 °C se añadió *p*-TsCl (289 mg, 1,51 mmol) y Cs₂CO₃ (1,32 g, 4,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 30%-45%, 8 min) y purificado aún más por prep-TLC (SiO₂, EtOAc) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 428,1 [M+H]⁺.

Ejemplo A-24

N-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxamida

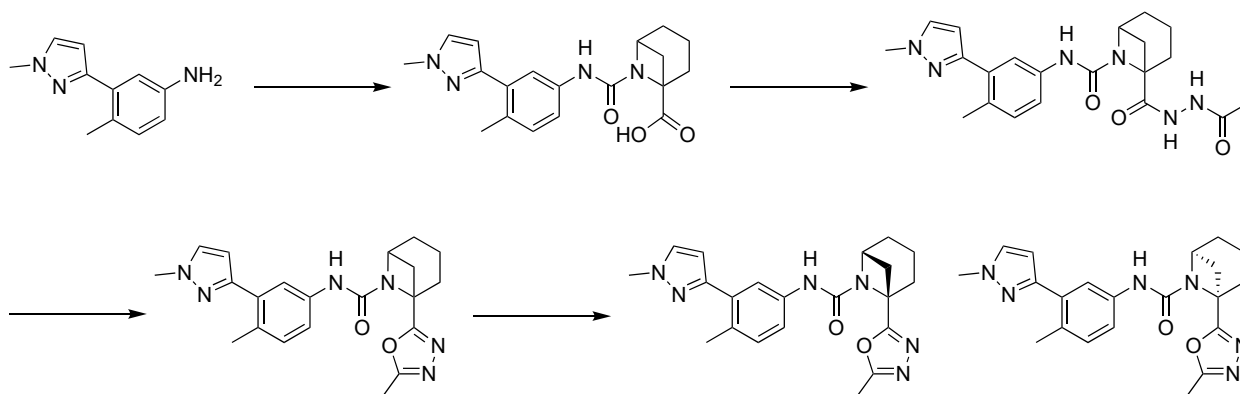


[0419] *N*-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-carboxamida: A una solución de CDI (40 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió una mezcla de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)anilina (50 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) gota a gota. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 24 h antes de usar la solución directamente en el siguiente paso.

[0420] *N*-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epiminoquinolina-9-carboxamida: A una solución de clorhidrato de *N*-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-carboxamida (69 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-5,8-de epiminoquinolina (41 mg, 0,23 mmol) y TEA (63 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 20%-50% 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 414,2 [M+H]⁺.

Ejemplos A-25 y A-26

(1S,5R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,5S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0421] Ácido 6-((4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una solución de CDI (1,04 g, 6,41 mmol) en DCM (15 mL) -20 °C bajo N₂ se añadió una mezcla de 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (1,00 g, 5,34 mmol) en DCM gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 h. A continuación, se añadió ácido 6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (4,51 g, 6,41 mmol, 20% de pureza) a la mezcla anterior y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (2 mL) y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Welch Xtimate C18 250 × 70 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua; B: MeCN; B% en A: 0%-30%, durante 20 min) para proporcionar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 355,3 [M+H]⁺.

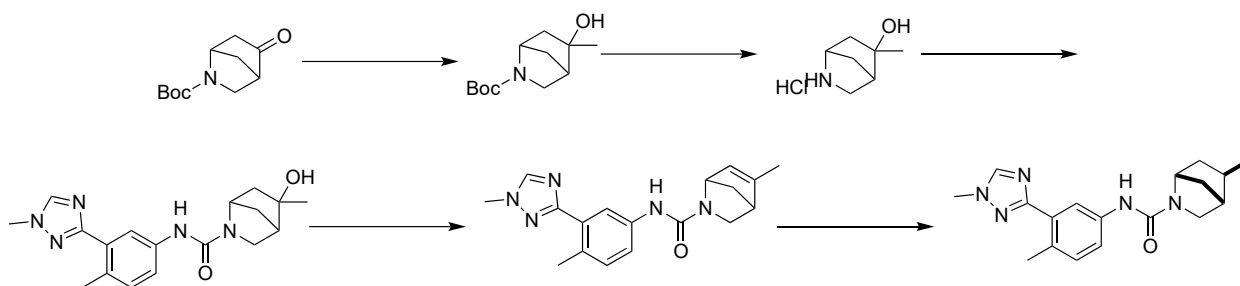
[0422] 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de 6-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]ácido heptano-1-carboxílico (400 mg, 1,13 mmol) en DMF (8 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió acetilhidrazina (125 mg, 1,69 mmol), DIEA (292 mg, 2,26 mmol) y HATU (858 mg, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EE (EtOAc:EtOH = 3:1) = 1:1 a 1:2) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 411.3 [M+H]⁺.

[0423] 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (250 mg, 0,61 mmol) en MeCN (12 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió Cs₂CO₃ (794 mg, 2,44 mmol) y *p*-TsCl (174 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 1:2) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 393,2 [M+H]⁺.

[0424] (1S,5R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,5S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL QUIRALCEL IG (250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%, 14 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-25. LCMS: m/z = 393.2 [M+H]⁺ y 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-26. LCMS: m/z = 393.2 [M+H]⁺

Ejemplo A-27

cis-5-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida



[0425] *tert*-butilo 5-hidroxi-5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: A una solución de *tert*-butilo 5-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (2,5 g, 11,83 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió MeMgBr (3 M en Et₂O, 6 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0426] Clorhidrato de 5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol: A una solución de *tert*-butilo 5-hidroxi-5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (500 mg, 2,20 mmol) en EtOAc (5 mL) a 20 °C se añadió HCl/EtOAc (4 M, 20 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 128,2$ [M+H]⁺.

[0427] 5-hidroxi-5-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida: A una mezcla de trifosgeno (551 mg, 1,86 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió una mezcla de TEA (1,13 g, 11,16 mmol) y 4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (700 mg, 3,72 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de TEA (1,13 g, 11,16 mmol) y clorhidrato de 5-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol (609 mg, 3,72 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM:i-PrOH (v:v= 3:1) (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 342,2$ [M+H]⁺.

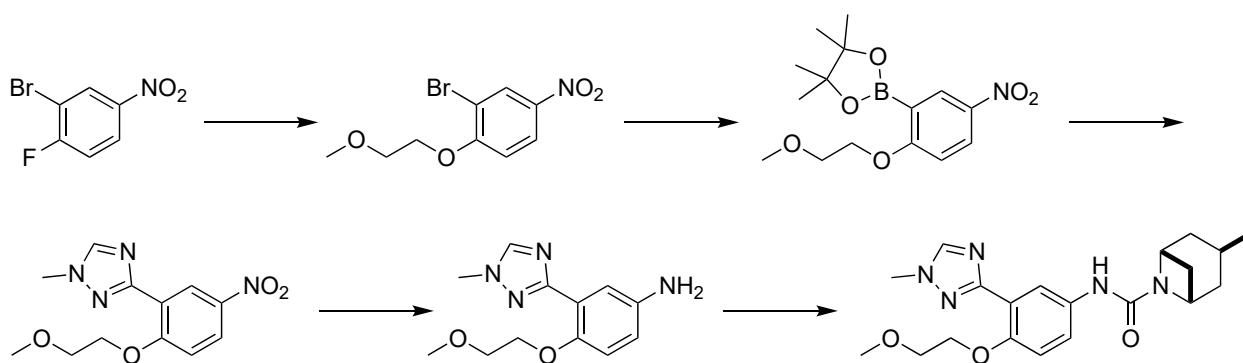
[0428] 5-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida: A una solución de 5-hidroxi-5-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (600 mg, 1,76 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió SOCl₂ (418 mg, 3,51 mmol) y TEA (88,17 mg, 8,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:EtOAc = 0:1 a 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 324,2$ $[M+H]^+$.

[0429] *cis*-5-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (A-27): A una mezcla de 5-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (150 mg, 0,46 mmol) en EtOH (15 mL) bajo N₂ se le añadió un 10% de Pd/C (150 mg, 0,06 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h bajo H₂ (15 psi), se filtró a través de una[®] almohadilla Celita, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 20%-50% B, 8.0 min) y purificado aún más por prep-TLC (SiO₂, PE:(EtOAc:EtOH = 3:1) = 1:1) para dar el compuesto titulado como una mezcla de enantiómeros. LCMS: $m/z = 326,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo A-28

***cis*-N-(4-(2-metoxietoxi)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0430] 2-bromo-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno: A una solución de 2-metoxietano-1-ol (1,7 g, 22,73 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió NaH (909 mg, 22,73 mmol, 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió 2-Bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (5 g, 22,73 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0431] 2-(2-(2-metoxietoxi)-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane: A una solución de 2-bromo-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (2 g, 7,24 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) a 20 °C bajo N₂ se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (4,60 g, 18,11 mmol), KOAc (2,13 g, 21,73 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (530 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 h, se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) y se mezcló con PE para dar el compuesto titulado.

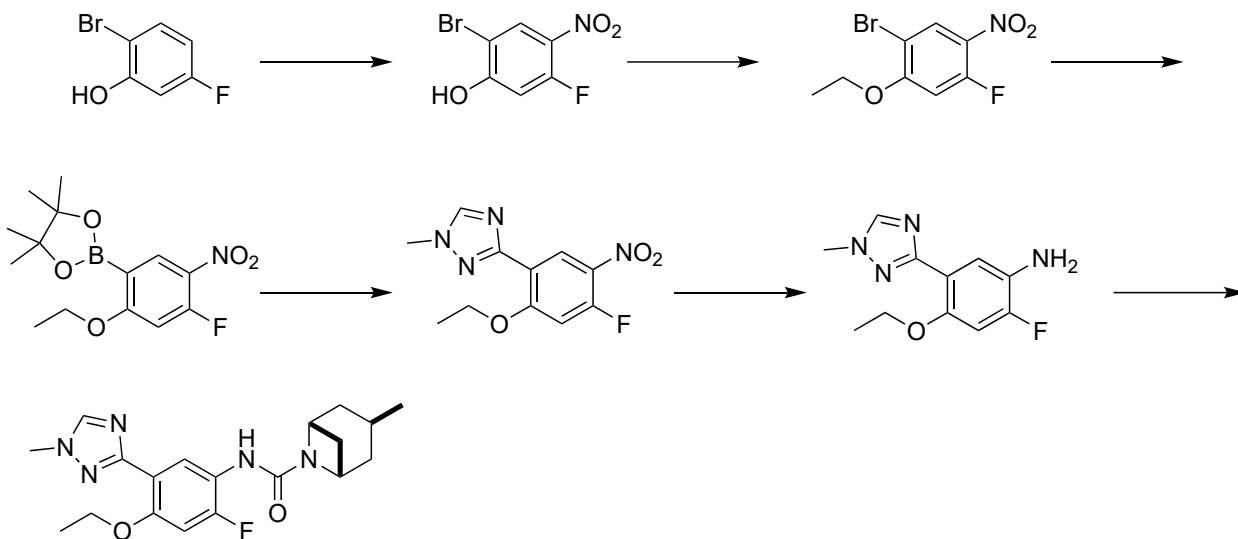
[0432] 3-(2-(2-metoxietoxi)-5-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol: A una solución de 2-(2-(2-metoxietoxi)-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,55 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y H₂O (1 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (376 mg, 2,32 mmol), Xphos (148 mg, 0,31 mmol), K₃PO₄ (821 mg, 3,87 mmol) y cataCXium A Pd G3 (113 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 279,2 [M+H]⁺.

[0433] 4-(2-metoxietoxi)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina: A una solución de 3-(2-(2-metoxietoxi)-5-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (150 mg, 0,54 mmol) en EtOH (4 mL) y H₂O (1 mL) se añadió Fe (151 mg, 2,70 mmol) y NH₄Cl (144 mg, 2,70 mmol) a 20 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró en DCM:MeOH (V:V = 10:1) (10 mL) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 249,2 [M+H]⁺.

[0434] cis-N-(4-(2-metoxietoxi)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-28): A una mezcla de trifosgeno (36 mg, 0,12 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió una mezcla de TEA (73,36 mg, 72 mmol) y 4-(2-metoxietoxi)-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (60 mg, 0,24 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de TEA (73,36 mg, 0,72 mmol) y cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (54 mg, 0,48 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 20%-50% B, 8.0 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 386,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-29

***cis*-N-(4-etoxi-2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0435] 2-bromo-5-fluoro-4-nitrofenol: A una mezcla de 2-bromo-5-fluorofenol (5 g, 26,18 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió H₂SO₄ (15 mL) y HNO₃ fumante (1,73 g, 27,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0436] 1-bromo-2-etoxi-4-fluoro-5-nitrobenceno: A una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-4-nitrofenol (1,4 g, 5,93 mmol) en MeCN (15 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió K₂CO₃ (2,05 g, 14,83 mmol) y EtI (2,78 g, 17,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 h, 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

[0437] 2-(2-etoxi-4-fluoro-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane: A una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1,83 g, 7,20 mmol) y 1-bromo-2-etoxi-4-fluoro-5-nitrobenceno (760 mg, 2,88 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió Pd(dppf)Cl₂ (211 mg, 0,3 mmol) y KOAc (847 mg, 8,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado.

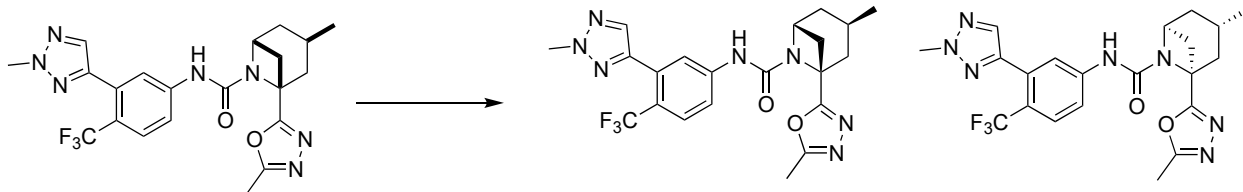
[0438] 3-(2-etoxi-4-fluoro-5-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol: A una mezcla de 2-(2-etoxi-4-fluoro-5-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (440 mg, 1,41 mmol) y 3-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (344 mg, 2,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (0,5 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió XPhos (135 mg, 0,3 mmol), K₃PO₄ (751 mg, 3,54 mmol) y cataCXium A Pd G3 (103 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h, 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 267,1 [M+H]⁺.

[0439] 4-etoxi-2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina: A una mezcla de 3-(2-etoxi-4-fluoro-5-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (190 mg, 0,7 mmol) en EtOH (4 mL) y H₂O (1 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió Fe (199 mg, 3,57 mmol) y NH₄Cl (191 mg, 3,57 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h, se filtró a través de una[®] almohadilla Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado.

[0440] *cis*-N-(4-etoxi-2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una mezcla de trifosgeno (31,40 mg, 0,106 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió 4-etoxi-2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (50 mg, 0,215 mmol) y TEA (42,83 mg, 0,423 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se *añadió cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano* (38,59 mg, 0,38 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación (columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 20%-50% 8.0 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 374,2 [M+H]⁺.

Ejemplos A-30 y A-31

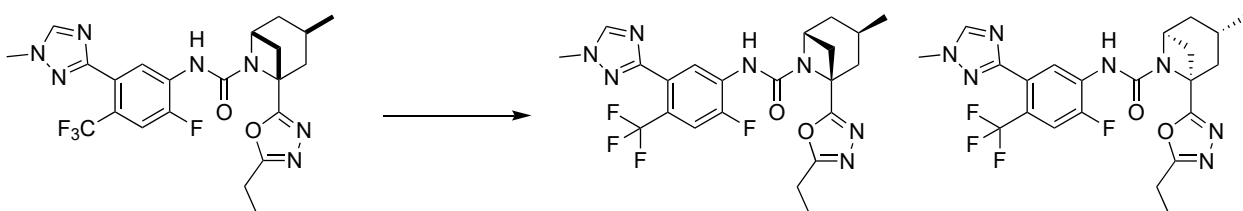
(1S,3R,5R)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0441] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 50 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃. H₂O en IPA; B% en A: 40%-45%, 8 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-30. LCMS: $m/z = 462.2 [M+H]^+$ y *cis*-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-31. LCMS: $m/z = 462.2 [M+H]^+$.

Ejemplos A-32 y A-33

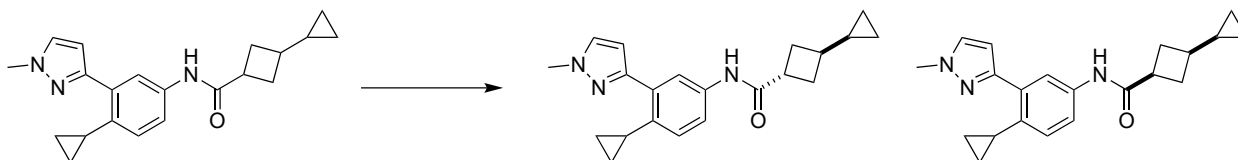
(1S,3R,5R)-1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1R,3S,5S)-1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0442] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm × 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃. H₂O en IPA; B% en A: 50%, 8 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-32. LCMS: $m/z = 494.2 [M+H]^+$ y *cis*-1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-33. LCMS: $m/z = 494.2 [M+H]^+$

Ejemplos A-34 y A-35

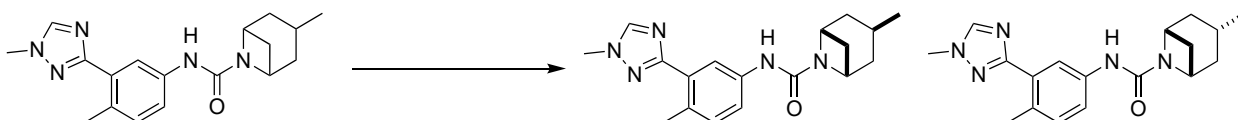
***trans*-3-ciclopropil-*N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida y *cis*-3-ciclopropil-*N*-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida**



[0443] La mezcla de diastereómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 33%-33%, 7 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *trans*-3-ciclopropil-N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-34, LCMS: m/z = 336,2 [M+H]⁺ y *cis*-3-ciclopropil-N-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-35, LCMS: m/z = 336,2 [M+H]⁺.

Ejemplos A-36 y A-37

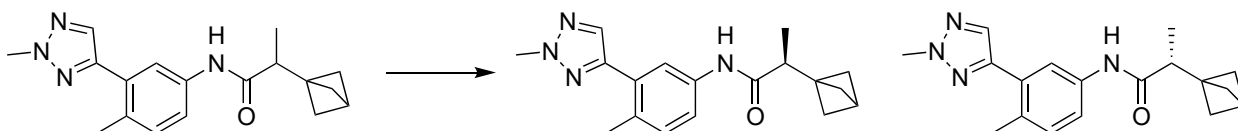
cis-3-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y *trans*-3-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0444] La mezcla de diastereómeros se separó por SFC (REGIS (s,s) WHELK-O1 250 mm × 30 mm, 10 μm; fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 45%-45%, 12 min, Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-3-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-36. LCMS: m/z = 326,2 [M+H]⁺ y *trans*-3-metil-N-(4-metil-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-37. LCMS: m/z = 326,2 [M+H]⁺.

Ejemplos A-38 y A-39

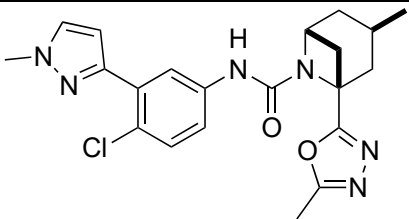
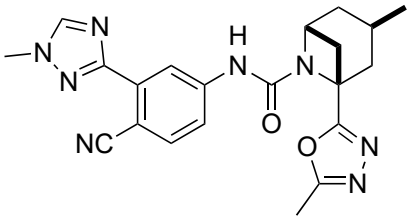
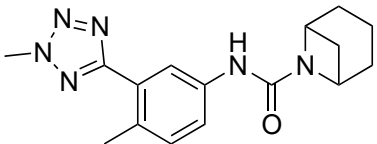
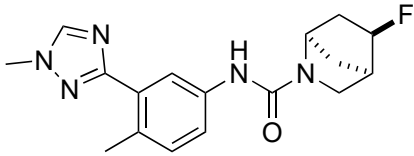
(*S*)-2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)propanamida y (*R*)-2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)propanamida

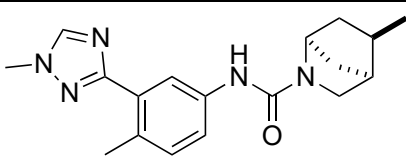
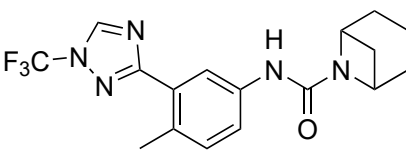
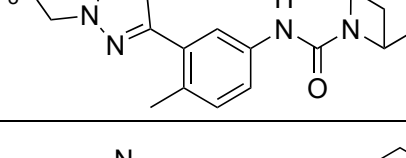
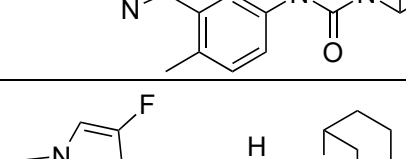
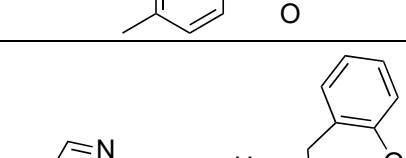
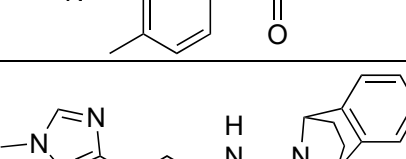
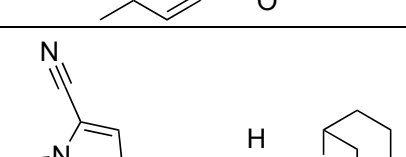
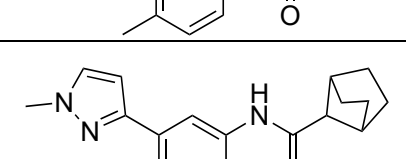
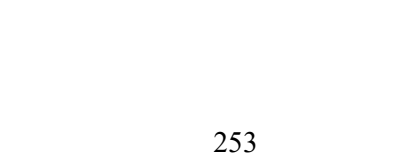


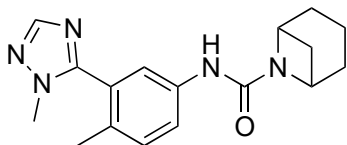
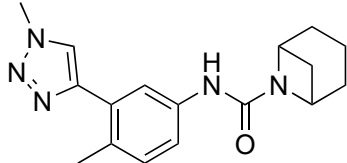
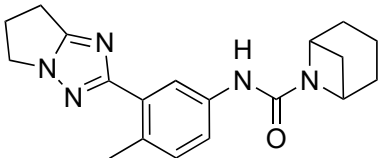
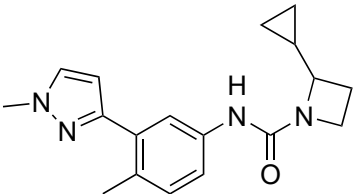
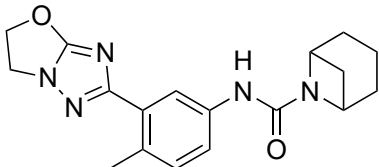
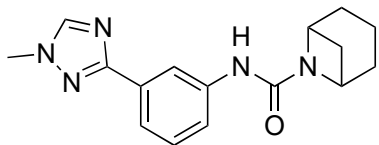
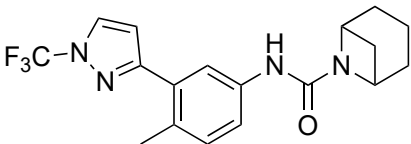
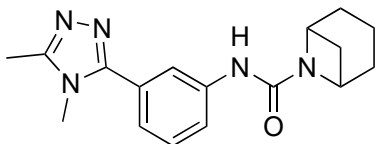
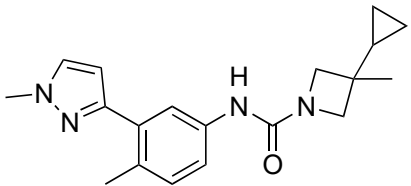
[0445] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 250 mm × 30 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en IPA% en A: 25%-25%, 9 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-*N*-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)propanamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-38, LCMS: $m/z = 311,2$ $[M+H]^+$ y 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-*N*-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)propanamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-39, LCMS: $m/z = 311,2$ $[M+H]^+$.

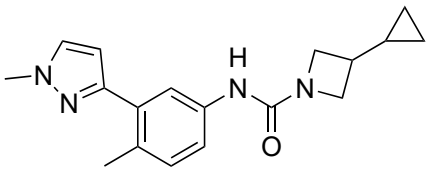
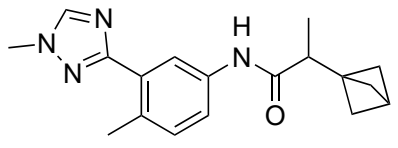
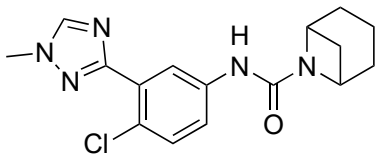
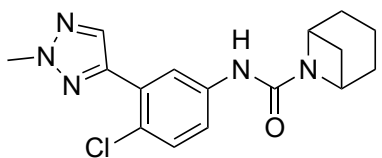
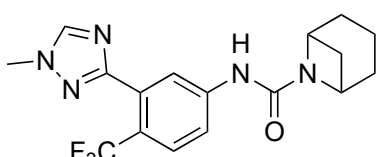
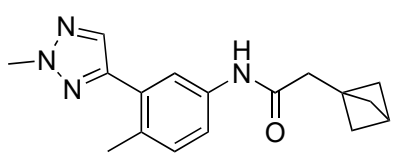
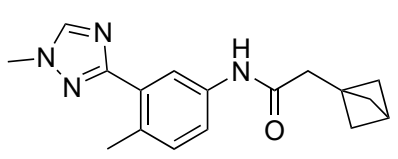
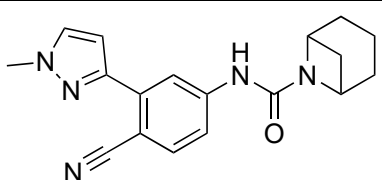
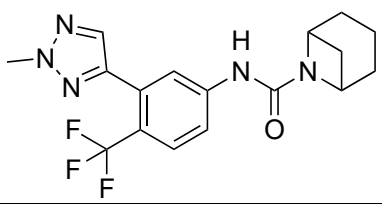
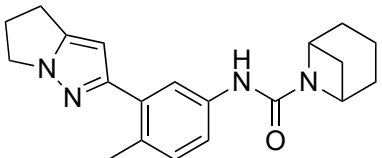
Los siguientes compuestos fueron, o pueden ser, elaborados mediante procedimientos similares a los descritos en este documento.

[0446] Los siguientes compuestos se elaboraron o pueden elaborarse mediante procedimientos similares a los descritos en este documento.

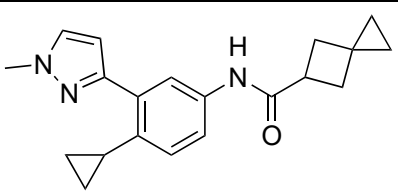
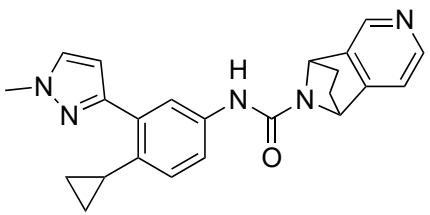
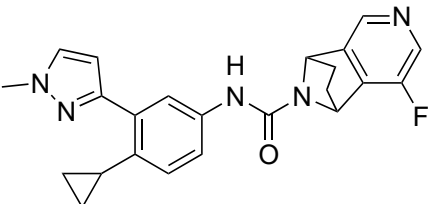
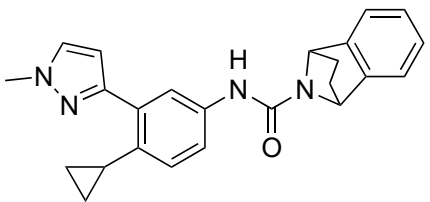
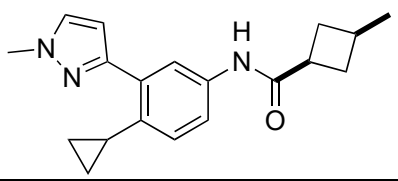
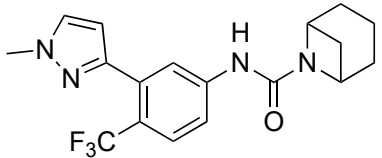
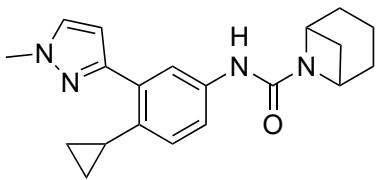
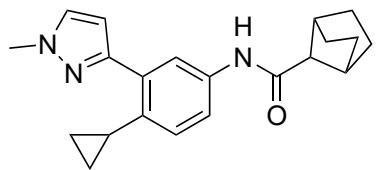
Ej.	Estructura	LCMS
A-40	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34	$m/z = 427.0$ $[M+H]^+$
A-41	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del intermedio 34	$m/z = 419.1$ $[M+H]^+$
A-42		$m/z = 313.2$ $[M+H]^+$
A-43	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 330.2$ $[M+H]^+$

Ej.	Estructura	LCMS
A-44	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 326.2 [M+H] ⁺
A-45		m/z = 366.2 [M+H] ⁺
A-46		m/z = 380.1 [M+H] ⁺
A-47		m/z = 356.2 [M+H] ⁺
A-48		m/z = 329.1 [M+H] ⁺
A-49		m/z = 364.2 [M+H] ⁺
A-50		m/z = 360.2 [M+H] ⁺
A-51		m/z = 336.2 [M+H] ⁺
A-52		m/z = 310.2 [M+H] ⁺

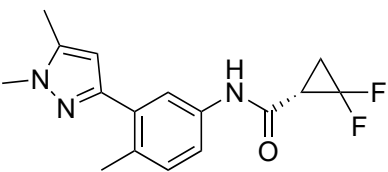
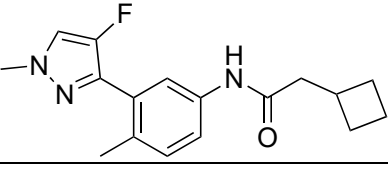
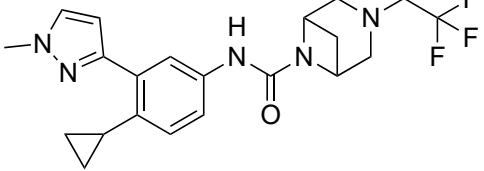
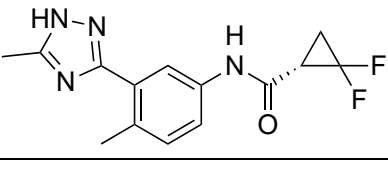
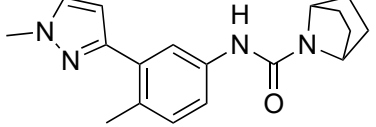
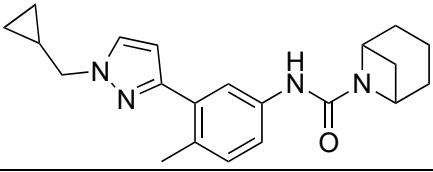
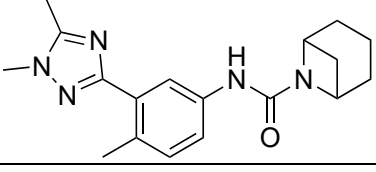
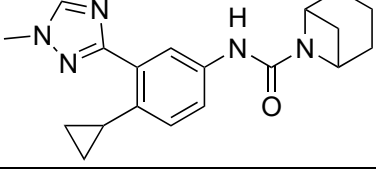
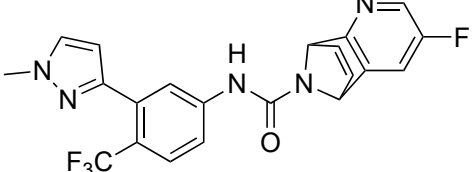
Ej.	Estructura	LCMS
A-53		$m/z = 312.2$ [M+H] ⁺
A-54		$m/z = 312.2$ [M+H] ⁺
A-55		$m/z = 338.2$ [M+H] ⁺
A-56	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 311.2$ [M+H] ⁺
A-57		$m/z = 340.2$ [M+H] ⁺
A-58		$m/z = 298.2$ [M+H] ⁺
A-59		$m/z = 365.1$ [M+H] ⁺
A-60		$m/z = 312.2$ [M+H] ⁺
A-61		$m/z = 325.2$ [M+H] ⁺

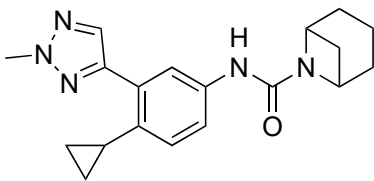
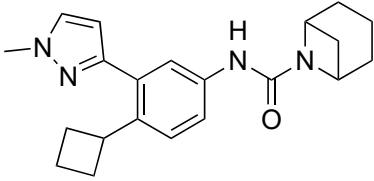
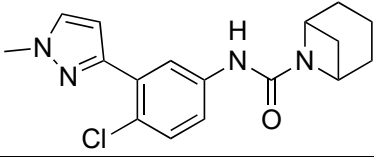
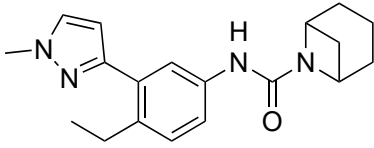
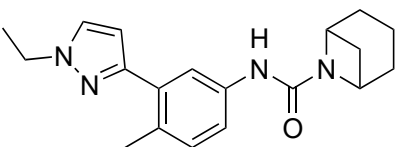
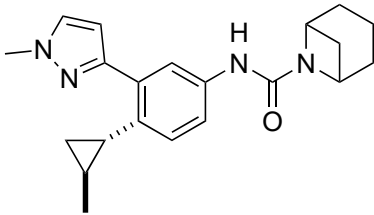
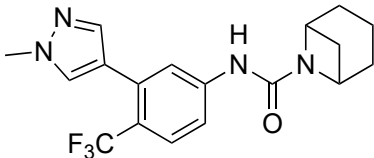
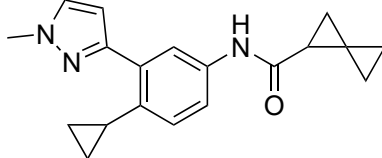
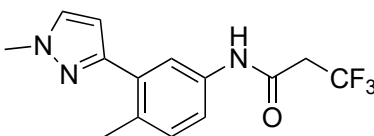
Ej.	Estructura	LCMS
A-62		m/z = 311.2 [M+H] ⁺
A-63	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 311.2 [M+H] ⁺
A-64		m/z = 332.1 [M+H] ⁺
A-65		m/z = 332.1 [M+H] ⁺
A-66		m/z = 366.2 [M+H] ⁺
A-67		m/z = 297.2 [M+H] ⁺
A-68		m/z = 297.2 [M+H] ⁺
A-69		m/z = 322.2 [M+H] ⁺
A-70		m/z = 366.2 [M+H] ⁺
A-71		m/z = 337.2 [M+H] ⁺

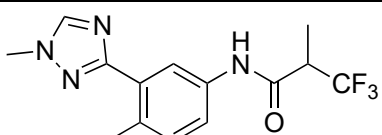
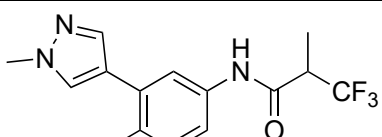
Ej.	Estructura	LCMS
A-72		m/z = 326.2 [M+H] ⁺
A-73		m/z = 351.3 [M+H] ⁺
A-74		m/z = 362.2 [M+H] ⁺
A-75		m/z = 394.2 [M+H] ⁺
A-76		m/z = 364.2 [M+H] ⁺
A-77		m/z = 364.2 [M+H] ⁺
A-78		m/z = 321.2 [M+H] ⁺
A-79		m/z = 321.2 [M+H] ⁺
A-80		m/z = 322.2 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
A-81		m/z = 322.2 [M+H] ⁺
A-82	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 386.0 [M+H] ⁺
A-83	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 404.2 [M+H] ⁺
A-84		m/z = 385.3 [M+H] ⁺
A-85		m/z = 310.2 [M+H] ⁺
A-86	 F ₃ C	m/z = 365.2 [M+H] ⁺
A-87		m/z = 337.2 [M+H] ⁺
A-88		m/z = 336.2 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
A-89		m/z = 312.2 [M+H] ⁺
A-90		m/z = 312.2 [M+H] ⁺
A-91		m/z = 311.2 [M+H] ⁺
A-92		m/z = 351.2 [M+H] ⁺
A-93		m/z = 337.2 [M+H] ⁺
A-94		m/z = 413.2 [M+H] ⁺
A-95		m/z = 311.2 [M+H] ⁺
A-96		m/z = 318.2 [M+H] ⁺
A-97		m/z = 293.1 [M+H] ⁺
A-98		m/z = 346.1 [M+H] ⁺

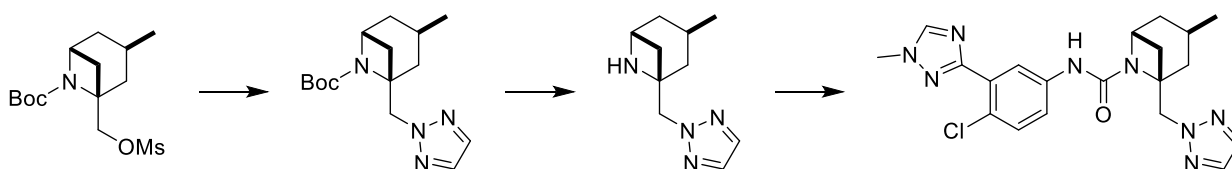
Ej.	Estructura	LCMS
A-99		m/z = 306.2 [M+H] ⁺
A-100		m/z = 302.2 [M+H] ⁺
A-101		m/z = 420.2 [M+H] ⁺
A-102		m/z = 293.1 [M+H] ⁺
A-103		m/z = 311.2 [M+H] ⁺
A-104		m/z = 351.2 [M+H] ⁺
A-105		m/z = 326.2 [M+H] ⁺
A-106		m/z = 338.2 [M+H] ⁺
A-107	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 430.2 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
A-108		m/z = 338.2 [M+H] ⁺
A-109		m/z = 351.3 [M+H] ⁺
A-110		m/z = 331.1 [M+H] ⁺
A-111		m/z = 325.2 [M+H] ⁺
A-112		m/z = 325.2 [M+H] ⁺
A-113	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 351.3 [M+H] ⁺
A-114		m/z = 365.2 [M+H] ⁺
A-115	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 308.2 [M+H] ⁺
A-116		m/z = 298.1 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
A-117	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 313.1$ $[M+H]^+$
A-118	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 312.1$ $[M+H]^+$

Ejemplo A-119

cis-1-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0447] *cis*-*tert*-butil 1-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1] heptano-6-

carboxilato: A una solución de 1H-1,2,3-triazol (259 mg, 3,76 mmol) en DMSO (10 mL) a 0 °C se le añadió *t*-BuONa (361 mg, 3,76 mmol) y *cis*-*tert*-butilo 3-metil-1-((metilsulfonyl)oxi)metil)-6-azabicyclo[3.1.1] heptano-6-carboxilato (Intermedio 49) (600 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar lugar al compuesto titulado.

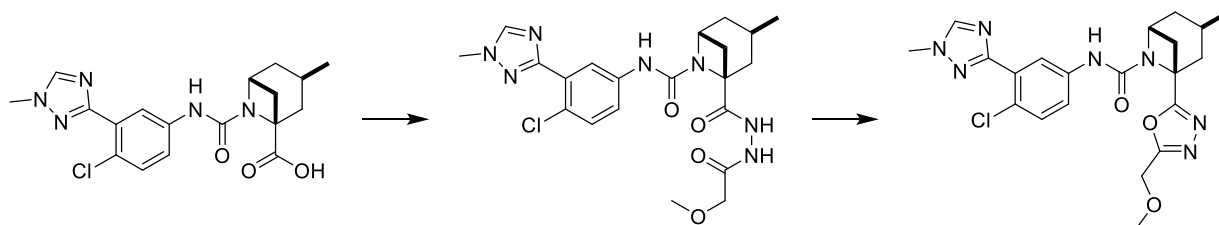
[0448] *cis*-1-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano: A una solución de *cis*-*tert*-butilo 1-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1] heptano-6-carboxilato (120 mg, 0,41 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (330 mg, 3,08 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota una solución de TMSOTf (274 mg, 1,23 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 193,4$ $[M+H]^+$.

[0449] *cis*-1-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-119): A una solución de trifosgeno (65 mg, 0,22 mmol)

en THF (3 mL) a 0 °C se añadió una solución de 4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (100 mg, 0,48 mmol) y TEA (146 mg, 1,85 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió TEA (104 mg, 1,02 mmol) y *cis*-1-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano (79 mg, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Waters Xbridge BEH C18 100 × 30 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 25%-60% durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 427,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-120

cis-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



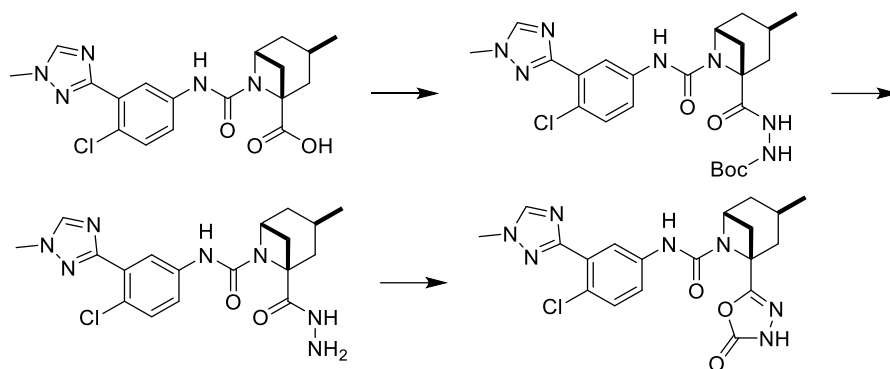
[0450] *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-(2-(2-metoxiacetil)hidrazinacarbonilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de *ácido cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (descrito en el Ejemplo A-23) (450 mg, 0,92 mmol), 2-metoxiacetilhidrazina (288 mg, 2,77 mmol) en DMF (8 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió HATU (702 mg, 1,85 mmol) y DIEA (358 mg, 2,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 476,0 [M+H]⁺.

[0451] *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-120): A una solución de *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-metoxiacetil)hidrazinacarbonilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (500 mg, 1,05 mmol) en THF (10 mL) a 25 °C Reactivo Burgess (1,50 g, 6,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini C18 75

× 40 mm × 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 15%-45% durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-121

cis-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



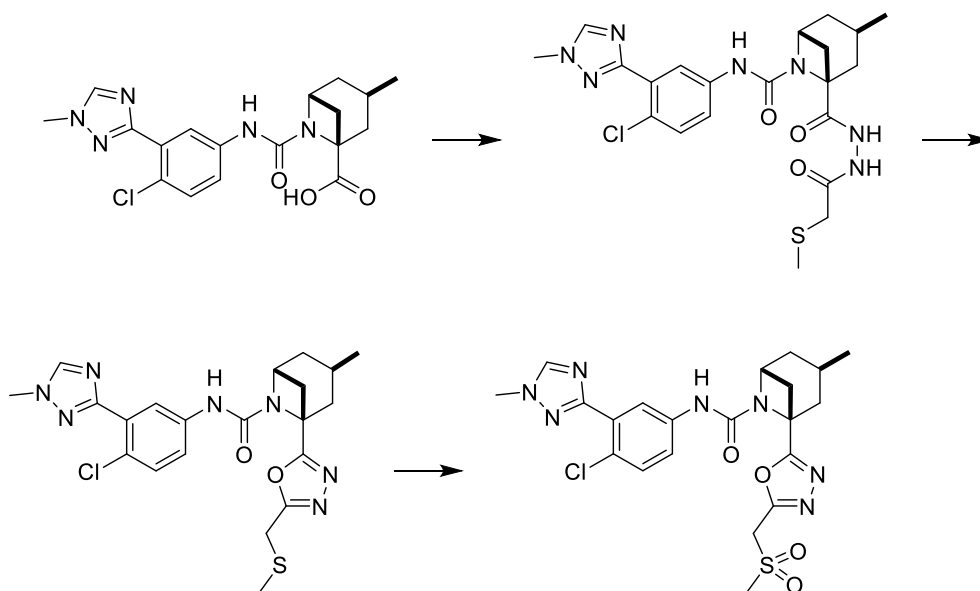
[0452] *tert*-butilo 2-(*cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carbonil)hidrazinacarboxilato: A una solución de ácido *cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (*descrito en el ejemplo A-23*) (200 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió *tert*-carboxilato de hidrazina de butilo (203 mg, 1,54 mmol), DIEA (199 mg, 1,54 mmol) y HATU (390 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1 a 0:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: m/z = 504.0 [M+H]⁺.

[0453] *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(hidrazinacarbonilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de *tert*-butilo 2-(*cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carbonil)hidrazinacarboxilato (550 mg, 0,43 mmol) en DCM (2 mL) a 20 °C se añadió TFA (307 mg, 2,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se ajustó a pH = 7-8 por aq. sat. NaHCO₃ a 0 °C y extraído con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 5%-30% durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 403,9 [M+H]⁺.

[0454] *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-121): A una solución de *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(hidrazinacarbonilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (38 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 mL) a 20 °C se añadió CDI (23 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h y luego la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 5%-30% durante 8 min) y prep-TLC (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 430,1 [M+H]⁺.

Ejemplo A-122

cis-N-[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-1-[5-(metilsulfonilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0455] *cis-N*-[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-1-[[2-(metilsulfanilacetil)amino]carbamoil]-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de ácido *cis*-6-[[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbamoil]-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (descrito en el Ejemplo A-23) (300 mg, 0,76 mmol) en DMF (6 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió 2-metilsulfanilacetilhidrazina (277 mg, 2,31 mmol), DIEA (298 mg, 2,31 mmol) y HATU (585 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se

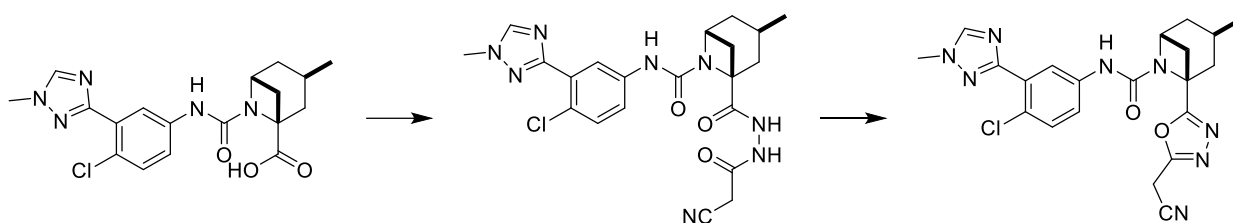
purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1 a 0:1) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: $m/z = 492,2$ $[M+H]^+$.

[0456] *cis-N*-[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-1-[5-(metilsulfanilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis-N*-[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-1-[(2-metilsulfanilacetil)amino]carbamoil]-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (110 mg, 0,22 mmol) en THF (2 mL) a 20 °C Se añadió el reactivo de Burgess (426 mg, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (6 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$.

[0457] *cis-N*-[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-1-[5-(metilsulfonilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-122): A una solución de *cis-N*-[4-cloro-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-1-[5-(metilsulfanilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (40 mg, 0,084 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C se añadió m-CPBA (51 mg, 0,25 mmol, 85% p/p). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de aq. sat. Na₂SO₃ (3 mL) y extraído con DCM (3 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini C18 75 × 40 mm × 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 10%-40% durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 506,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo A-123

***cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(cianometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



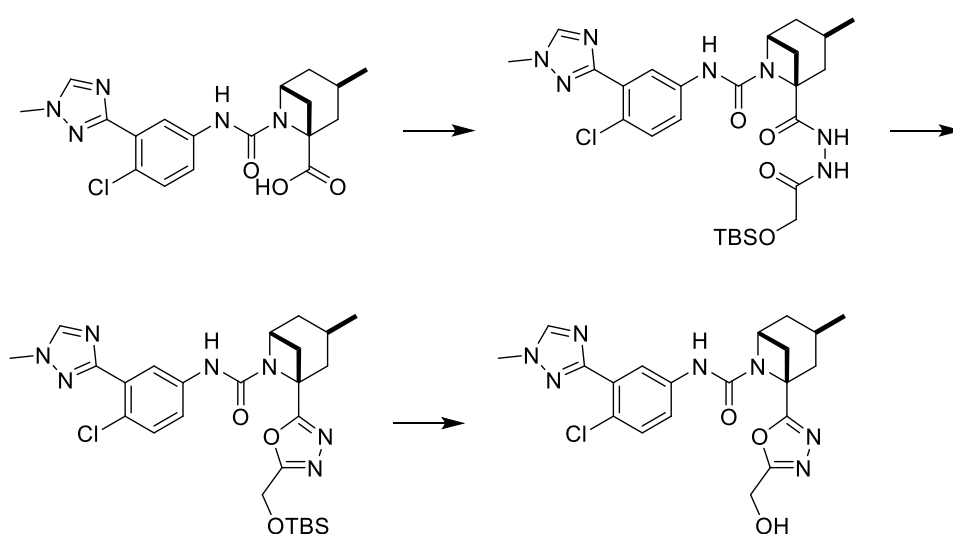
[0458] *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-cianoacetil)hidrazinacarbonil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de *ácido cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (descrito en el Ejemplo A-23) (200 mg, 0,51 mmol) y Se añadió 2-cianoacetilhidrazina (254 mg, 2,57 mmol) en DMF (4

mL) a 25 °C HATU (390 mg, 1,03 mmol) y DIEA (199 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 471,1 [M+H]⁺.

[0459] *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(cianometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-123): a una solución de *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-cianoacetil)hidrazinacarbonilo)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (100 mg, 0,10 mmol) en THF (2 mL) a 25 °C se le añadió DMAP (65 mg, 0,53 mmol) y p-TsCl (24 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 µm; fase móvil: A: 0,2% de FA en agua; B: MeCN; B% en A: 10%-40% durante 8 min) y purificado aún más por prep-TLC (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 453,1 [M+H]⁺.

Ejemplo A-124

***cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0460] *cis*-1-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetil)hidrazinacarbonil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de ácido *cis*-6-((4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (descrito en el Ejemplo A-23) (1,5 g, 2,69 mmol) en DMF (10 mL) a 25 °C bajo N₂ se añadió

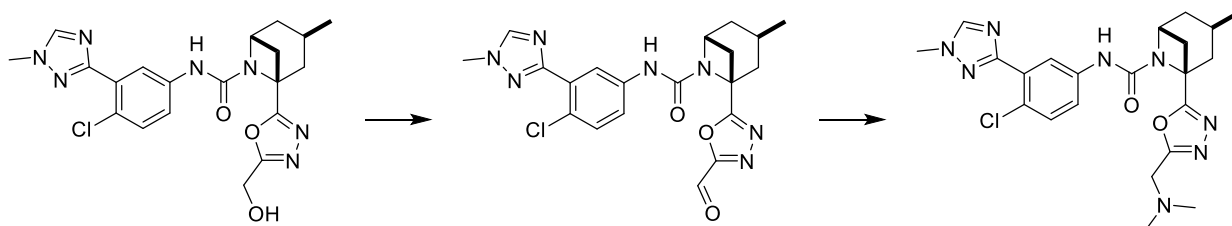
2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetilhidrazina (825 mg, 4,04 mmol), DIEA (1,04 g, 8,08 mmol) y HATU (2,05 g, 5,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/(EtOAc:EtOH = 3:1) = 1:0 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 576,1 [M+H]⁺.

[0461] *cis*-1-(5-(*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: a una solución de *cis*-1-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetil)hidrazincarbonilo)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (1,45 g, 2,52 mmol) en THF (30 mL) a 25 °C se añadió reactivo de Burgess (4,80 g, 20,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 558,1 [M+H]⁺.

[0462] *cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-124): a una solución de *cis*-1-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (550 mg, 0,98 mmol) en MeOH (15 mL) a 25 °C se añadió KF (286 mg, 4,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo resultante se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, EtOAc) para dar lugar al compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 444.0 [M+H]⁺.

Ejemplo A-125

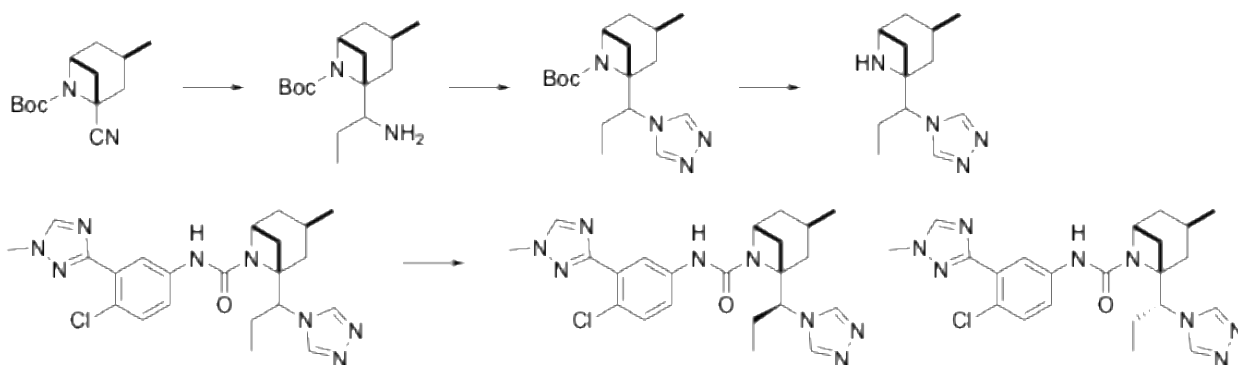
***cis*-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0463] *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-formil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida Ejemplo A-124 (95 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) a 20 °C se añadió DMP (145 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de aq. saturado. NaHCO₃ (2 mL), filtrado, y el filtrado se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, EtOAc) para dar lugar al compuesto titulado.

[0464] *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-125): a una solución de dimetilamina (0,54 mmol, 0,27 mL, 2M en MeOH) y *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-formil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (30 mg, 0,067 mmol) en MeOH (2 mL) a 25 °C se añadió HOAc (6 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, luego se añadió NaBH₃CN (17 mg, 0,27 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Phenomenex luna C18 100 × 40 mm × 5 µm; fase móvil: A: 0,2% FA en agua, B: MeCN; B% en A: 1%-35% durante 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 471,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-126 y A-127



[0465] *cis-terc-butil* 1-(1-aminopropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato: A una solución de *cis-terc-butil* 1-ciano-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato (preparado a partir del intermedio 44) (600 mg, 2,54 mmol) en THF (24 mL) se añadió gota a gota EtMgBr (2,12 mL, 3 M en THF) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió NaBH₃CN (479 mg, 7,62 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se diluyó con sat. NH₄Cl (30 mL) y extraído con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 269,3 [M+H]⁺.

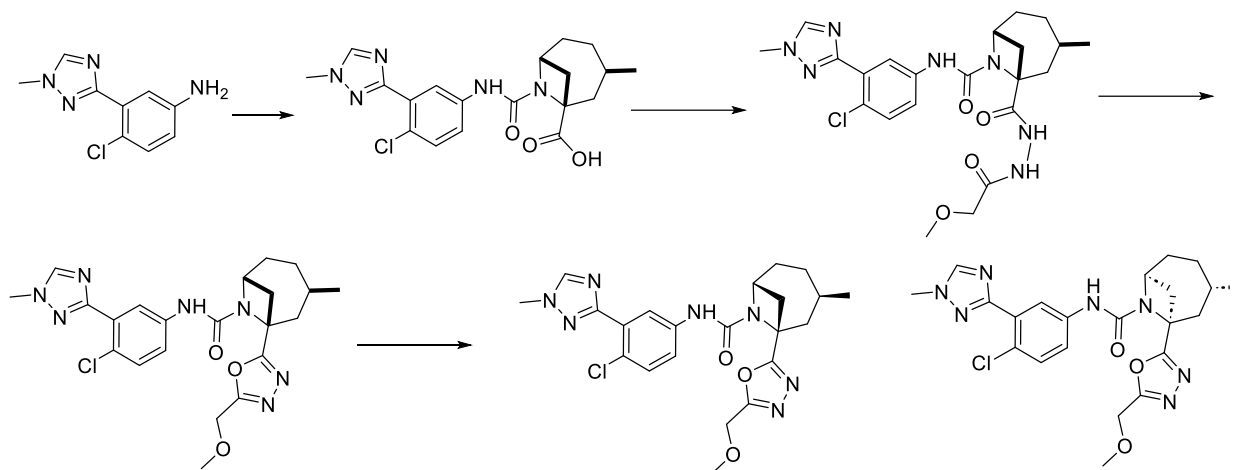
[0466] cis-terc-butilo 1-(1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil)-3-metil-6-azabicyclo [3.1.1]heptano-6-carboxilato: a una solución de *cis-terc-butilo 1-(1-(aminopropil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato* (680 mg, 2,53 mmol) N'-[(Z)-dimetilaminometilenoamino]-N,N-dimetil-formamidina (1,08 g, 7,60 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió p-TsOH (1,31 g, 7,60 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, EtOAc:MeOH = 20:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 321,3 [M+H]⁺.

[0467] cis-1-(1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]trifluoroacetato de heptano: A una solución de *cis-terc-butilo 1-(1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propilo)-3-metil-6-azabicyclo [3.1.1]heptano-6-carboxilato* (450 mg, 1,40 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (7,68 g, 67,31 mmol, 5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto titulado. LCMS: m/z = 221,2 [M+H]⁺.

[0468] cis-1-((S)-1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (A-126) y cis-1-((R)-1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1] heptano-6-carboxamida (A-127): A una solución de trifosgeno (192 mg, 0,647 mmol) en THF (10 mL) se le añadió una solución de 4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (300 mg, 1,44 mmol) y TEA (437 mg, 4,31 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación, se añadieron TEA (388 mg, 3,84 mmol) y *cis-3-metil-1-[1-(1,2,4-triazol-4-il)propil]-6-azabicyclo[3.1.1]trifluoroacetato de heptano* (449 mg, 1,34 mmol) a la solución de reacción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Columna: Phenomenex Genimi NX C18 150 × 40 mm × 5 µm; Fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 20% a 40% en 8 min) para administrar *cis-1-(1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida* como un único enantiómero desconocido (primer diastereómero eluyente) Ejemplo A-126 LCMS: m/z = 455,2 [M+H]⁺ y *cis-1-(1-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida* como un único enantiómero desconocido (segundo diastereómero eluyente) Ejemplo A-127. LCMS: m/z = 455,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-128 y A-129

cis-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (A-128) y *cis*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (A-129)

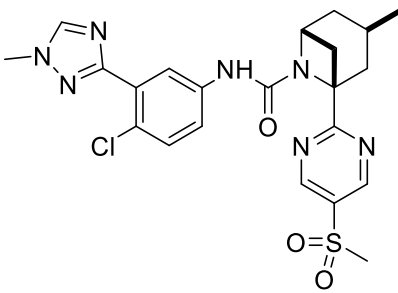
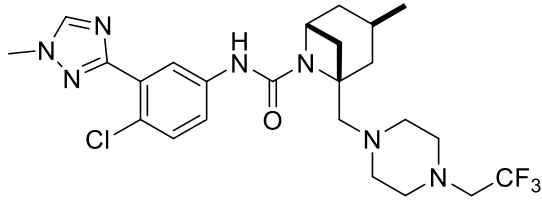


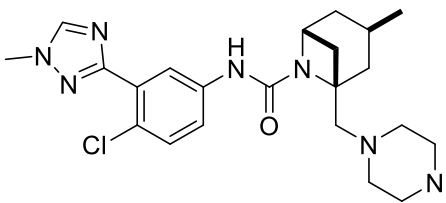
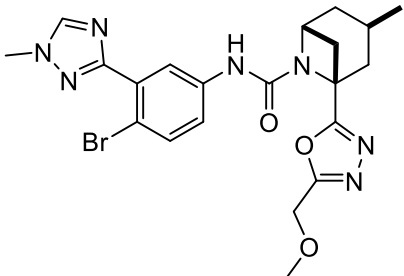
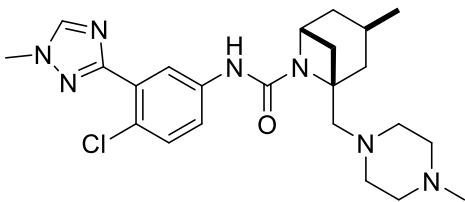
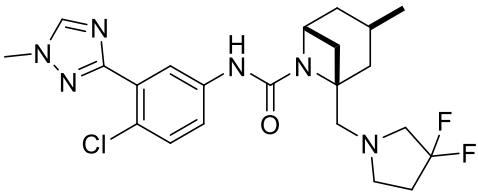
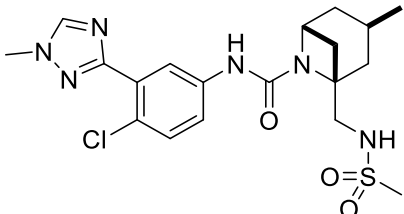
[0469] ácido *cis*-7-((4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico: A una solución de trifosgeno (569 mg, 1,92 mmol) en THF (24 mL) se añadió gota a gota una solución de TEA (1,16 g, 11,50 mmol) y 4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)anilina (800 mg, 3,83 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió TEA (1,94 g, 19,16 mmol) y clorhidrato de ácido *cis*-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico (Intermedio 50) (9,95 g, 4,60 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (2 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (columna: Welch Xtimate C18 250 × 70 mm × 10 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 5%-35% durante 20 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 404,2 [M+H]⁺.

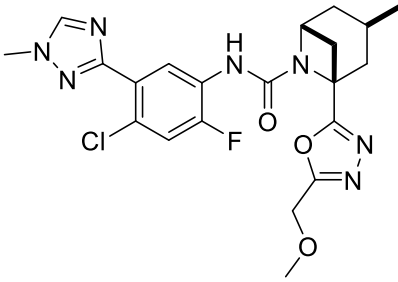
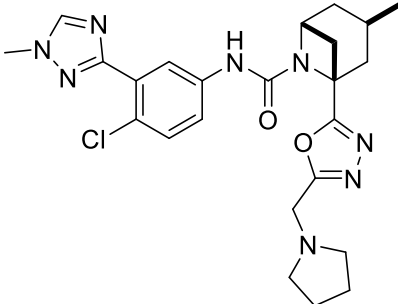
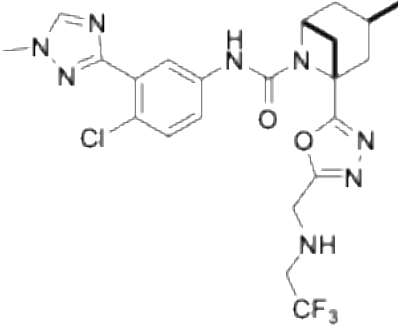
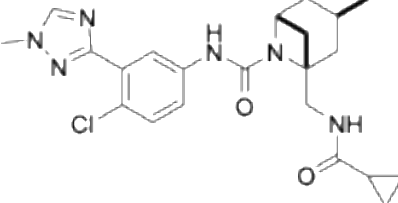
[0470] *cis*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-metoxiacetil)hidrazinacarbonil)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida: A una solución de *cis*-7-((4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)carbamoil)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-1-carboxílico ácido (500 mg, 1,24 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió 2-metoxiacetilhidrazina (644 mg, 6,19 mmol), DIEA (480 mg, 3,71 mmol) y HATU (941 mg, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 12 h. 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto titulado. LCMS: *m/z* = 490,2 [M+H]⁺.

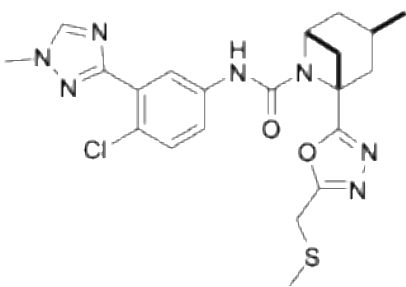
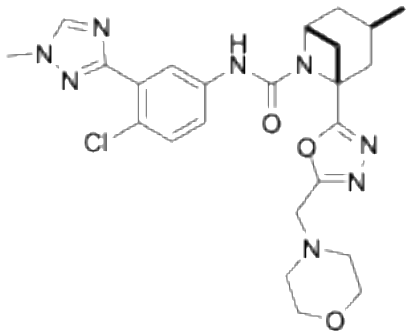
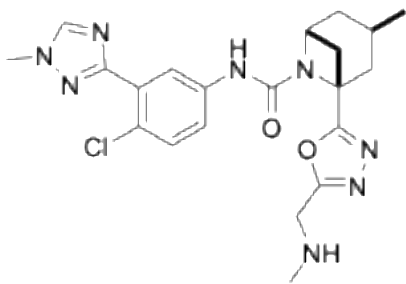
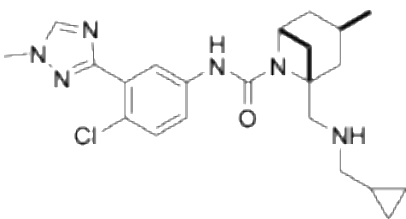
[0471] *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (A-128) y *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (A-129): a una solución de *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(2-(2-metoxiacetil)hidrazinacarbonil)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (2,40 g, crudo) en MeCN (20 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió p-TsCl (280 mg, 1,47 mmol) y Cs₂CO₃ (1,28 g, 3,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:(EtOAc:EtOH = 3:1) = 1:1 a 0:1) para dar el racemato. El racemato fue separado por SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm × 10 µm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en MeOH; B% en A: 35%-35%; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para administrar *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-128 y *cis-N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metil-7-azabicyclo[4.1.1] octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-129. LCMS: m/z = 472,2 [M+H]⁺.

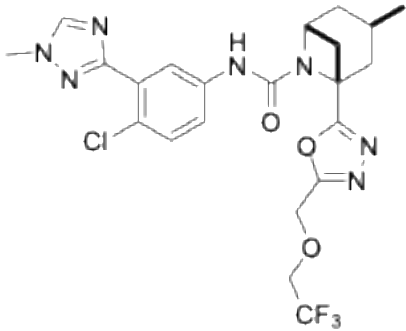
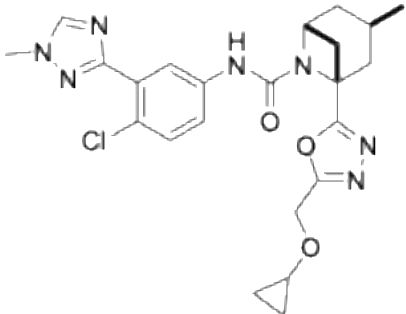
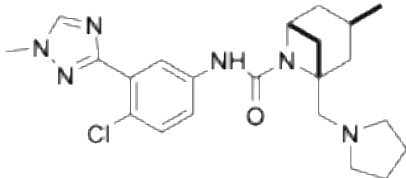
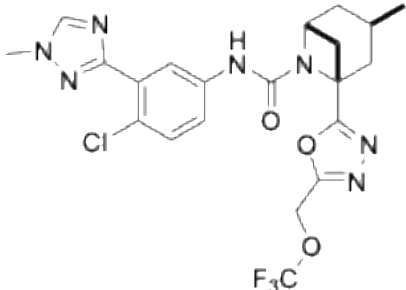
[0472] Los siguientes compuestos se elaboraron o pueden elaborarse mediante procedimientos similares a los descritos en este documento.

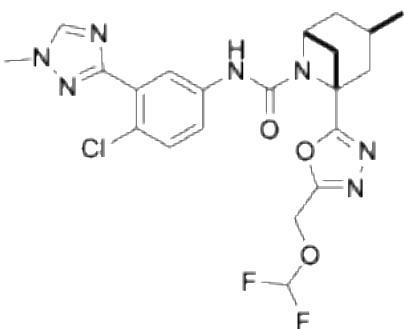
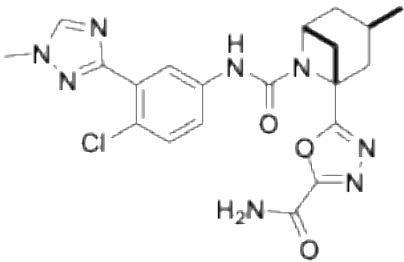
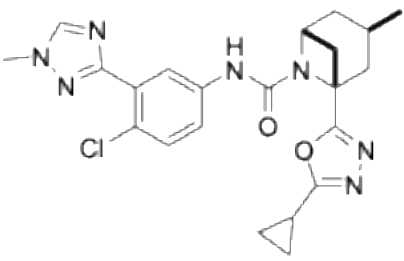
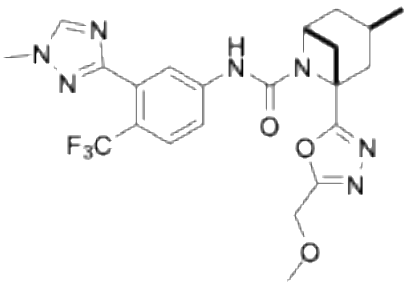
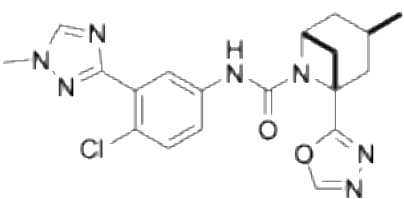
Ej.	Estructura	LCMS
A-130	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 502.1 [M+H] ⁺
A-131	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 526.3 [M+H] ⁺

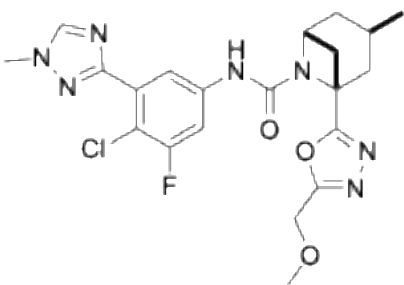
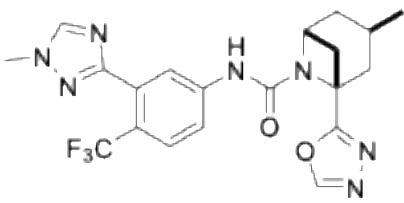
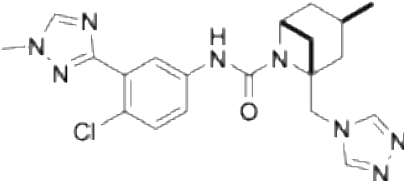
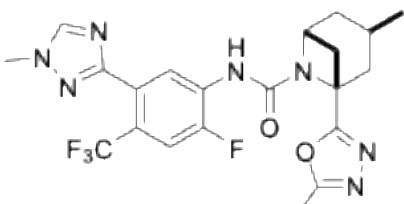
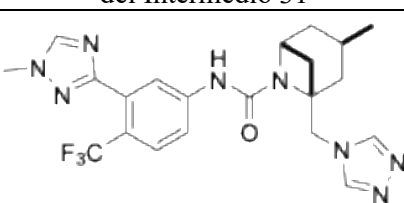
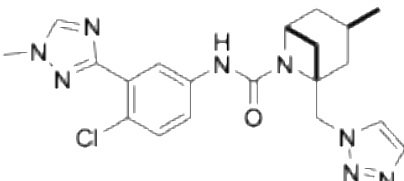
Ej.	Estructura	LCMS
A-132	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 444.2 [M+H]^+$
A-133	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 502.0, 504.0 [M+H]^+$
A-134	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 458.2 [M+H]^+$
A-135	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 465.2 [M+H]^+$
A-136	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 453.1 [M+H]^+$

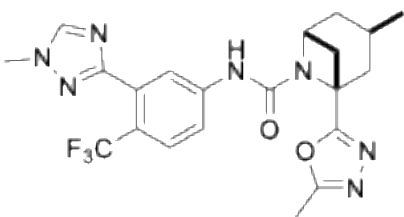
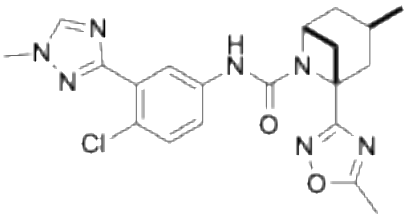
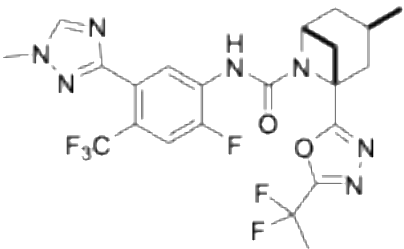
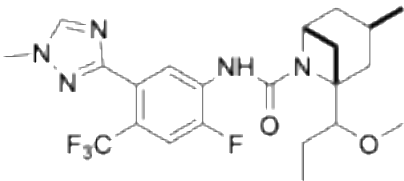
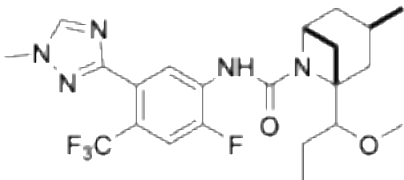
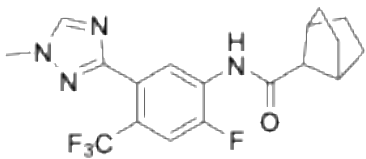
Ej.	Estructura	LCMS
A-137	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 476.1 [M+H] ⁺
A-138	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 497.1 [M+H] ⁺
A-139	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 525.2 [M+H] ⁺
A-140	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 443.2 [M+H] ⁺

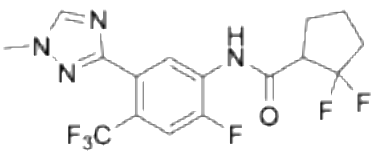
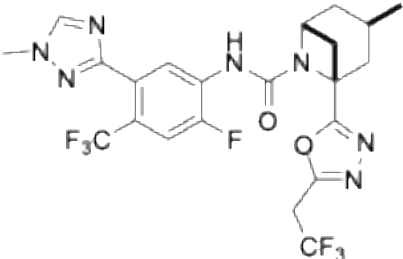
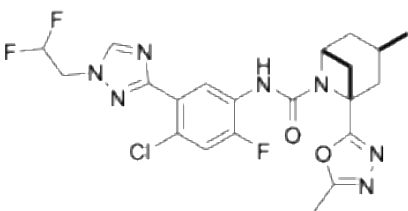
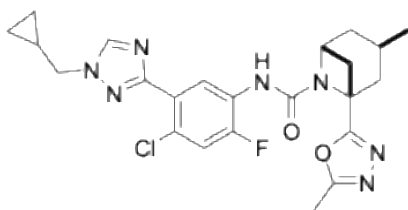
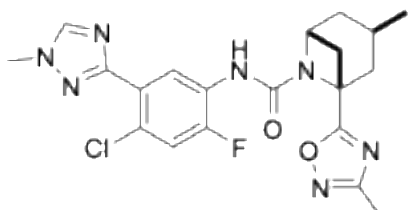
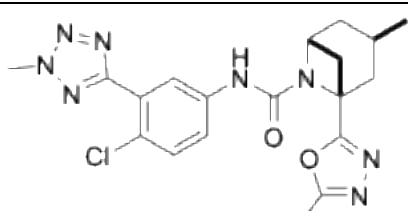
Ej.	Estructura	LCMS
A-141	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 474.1 [M+H]^+$
A-142	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 513.2 [M+H]^+$
A-143	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 457.2 [M+H]^+$
A-144	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 429.2 [M+H]^+$

Ej.	Estructura	LCMS
A-145	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 526.2 [M+H] ⁺
A-146	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 484.2 [M+H] ⁺
A-147	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 429.2 [M+H] ⁺
A-148	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 512.1 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
A-149	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 494.1 [M+H]^+$
A-150	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 457.1 [M+H]^+$
A-151	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 454.2 [M+H]^+$
A-152	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 492.2 [M+H]^+$
A-153	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 414.1 [M+H]^+$

Ej.	Estructura	LCMS
A-154	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 476.2 [M+H]^+$
A-155	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 448.2 [M+H]^+$
A-156	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 427.2 [M+H]^+$
A-157	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 480.2 [M+H]^+$
A-158	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 461.2 [M+H]^+$
A-159	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 427.2 [M+H]^+$

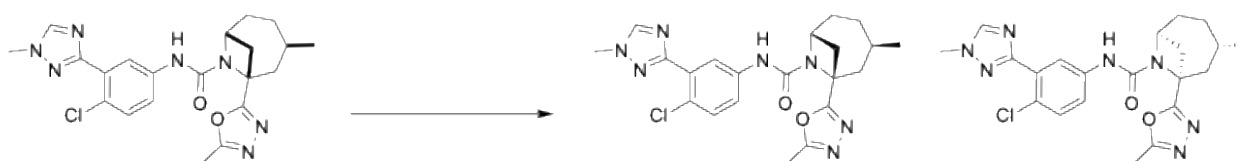
Ej.	Estructura	LCMS
A-160	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 462.2 [M+H]^+$
A-161	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 428.2 [M+H]^+$
A-162	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	$m/z = 530.2 [M+H]^+$
A-163	 Único diastereómero desconocido, a partir del Intermedio 47	$m/z = 470.2 [M+H]^+$
A-164	 Único diastereómero desconocido, a partir del Intermedio 47	$m/z = 470.2 [M+H]^+$
A-165		$m/z = 383.1 [M+H]^+$

Ej.	Estructura	LCMS
A-166	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 393.1 [M+H] ⁺
A-167	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 548.2 [M+H] ⁺
A-168	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 496.2 [M+H] ⁺
A-169	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 486.2 [M+H] ⁺
A-170	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 446.2 [M+H] ⁺
A-171	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 429.1 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
A-172		m/z = 364.1 [M+H] ⁺
A-173		m/z = 446.2 [M+H] ⁺
A-174		m/z = 428.1 [M+H] ⁺
A-175		m/z = 331.1 [M+H] ⁺
A-176		m/z = 332.1 [M+H] ⁺

Separación SFC

Ejemplo A-177 y A-178

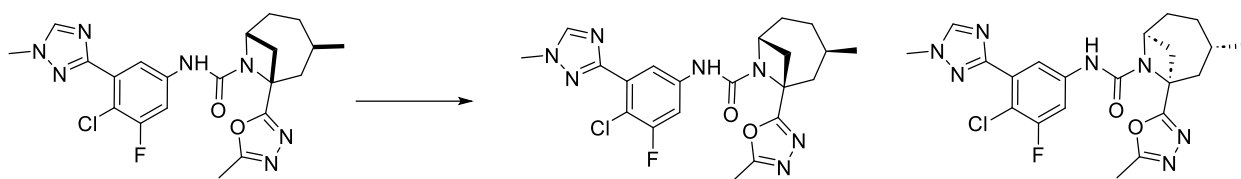


[0473] (1S,3R,6R)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabíciclo[4.1.1]octano-7-carboxamida y (1 R,3S,6S)-N-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabíciclo[4.1.1]octano-7-carboxamida: La mezcla de enantiómeros (360 mg, 0,81 mmol) se separó por SFC (DAICEL QUIRALPAK AD (250 mm×30 mm,

10 μm); Fase móvil: A: CO_2 , B: MeOH ; B% en A: 35%, 8 min; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 $^\circ\text{C}$; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) Ejemplo A-177 LCMS: $m/z = 442,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+y}$
cis-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC) Ejemplo A-178 LCMS: $m/z = 442,2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Ejemplo A-179 y A-180

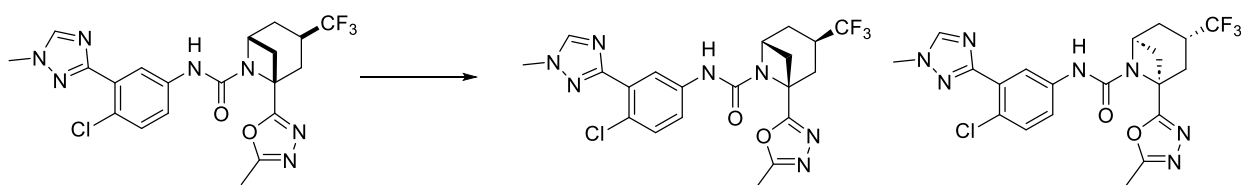
(1*S*,3*R*,6*R*)-*N*-(4-cloro-3-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida y (1*R*,3*S*,6*S*)-*N*-(4-cloro-3-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida



[0474] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm); Fase móvil: A: CO_2 , B: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ en *i*- PrOH ; B% en A: 50%-50%, 7 min; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 $^\circ\text{C}$; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-*N*-(4-cloro-3-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo A-179 y *cis*-*N*-(4-cloro-3-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo A-180. LCMS: $m/z = 460,1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Ejemplo A-181 y A-182

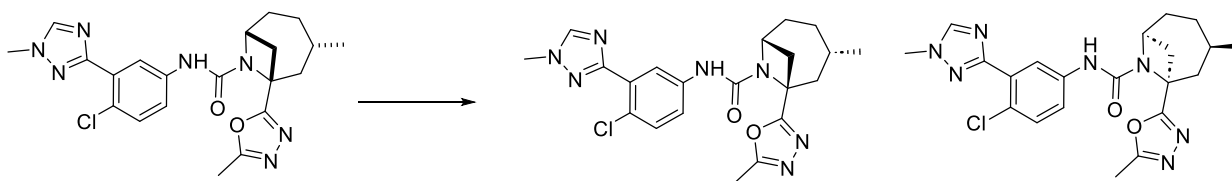
(1*S*,3*R*,5*R*)-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(trifluorometil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y (1*R*,3*S*,5*S*)-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(trifluorometil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0475] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm × 30 mm × 5 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 45%-45%, 12 min; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(trifluorometil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-181** y *cis*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(trifluorometil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-182**. LCMS: m/z = 482,1 [M+H]⁺.

Ejemplo A-183 y A-184

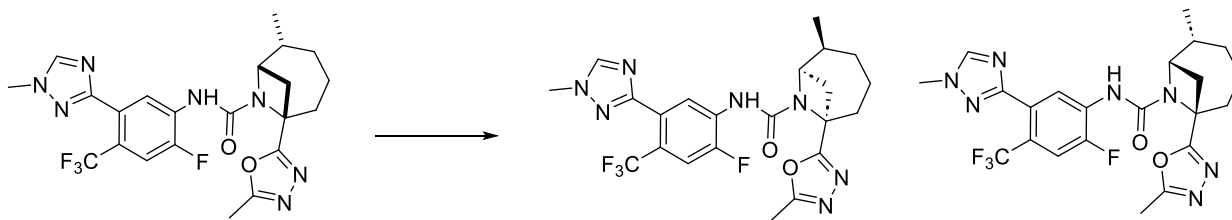
(1S,3S,6R)-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida y (1R,3R,6S)-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida



[0476] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 mm × 30 mm × 5 μm), Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%, 15 min; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *trans*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-183** y *trans*-*N*-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-184**. LCMS: m/z = 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-185 y A-186

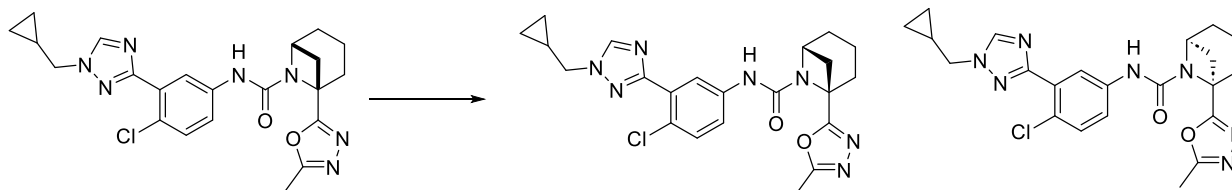
(1R,5S,6R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida y (1S,5R,6S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida



[0477] La mezcla de enantiómeros preparados a partir del intermedio 52 se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%, 12 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar trans-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-185** y trans-N-(4-cloro-3-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-186**. LCMS: m/z = 494,2 [M+H]⁺.

Ejemplo A-187 y A-188

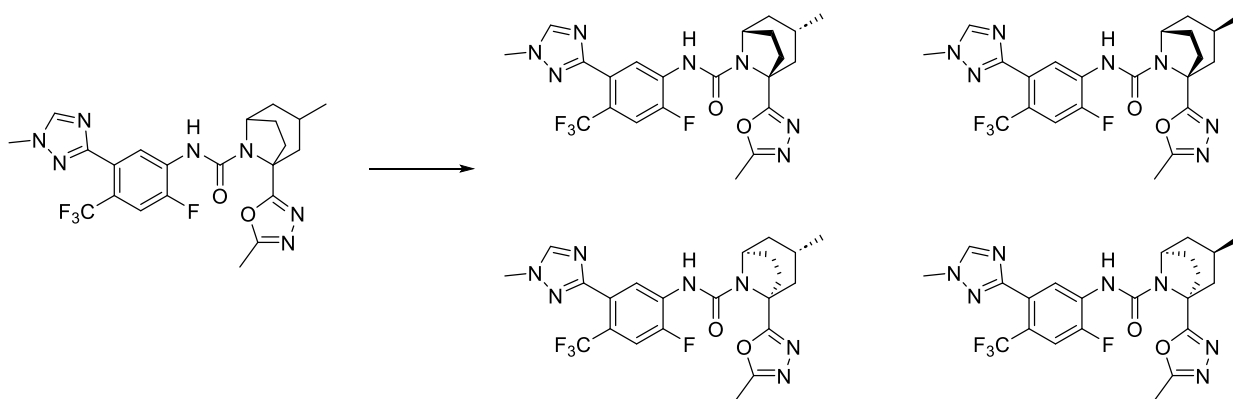
(1S,5R)-N-(4-cloro-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida y **(1R,5S)-N-(4-cloro-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0478] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (ChiralPak IH, 250 × 30 mm × 10 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en i-PrOH; B% en A: 50%-50%, 17 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar N-(4-cloro-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-187** y N-(4-cloro-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (pico 2 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-188**. LCMS: m/z = 454,2 [M+H]⁺.

Ejemplos A-189, A-190, A-191 y A-192

((1R,3S,5S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida, (1R,3R,5S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida, (1S,3S,5R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida y (1S,3R,5R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida

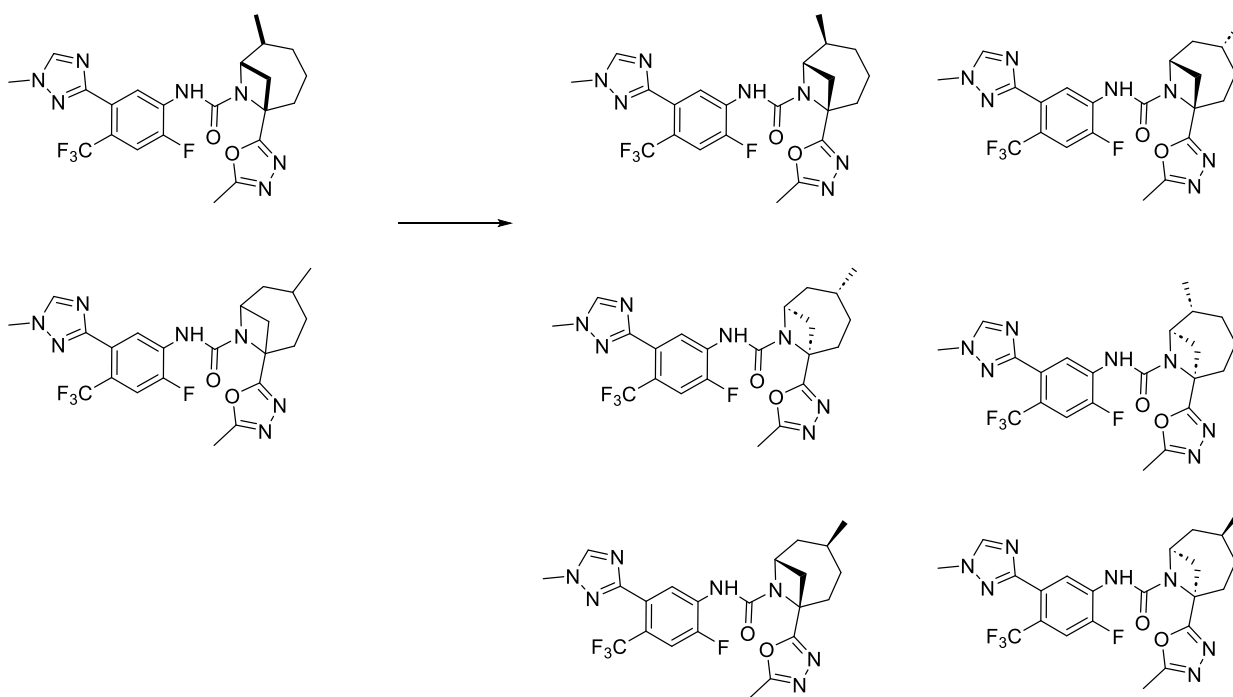


[0479] La mezcla de compuestos se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%, 10 min; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar una mezcla de (trans-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (ejemplo 191) y *cis*-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida) (pico 1 y pico 2 en SFC) (ejemplo 192), *cis*-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (pico 3 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo A-189, LCMS: *m/z* = 494,2 [M+H]⁺ y *trans*-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (pico 4 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo A-190. LCMS: *m/z* = 494,2 [M+H]⁺. La mezcla de compuestos del pico 1 y el pico 2 anterior fue purificada por SFC (ChiralPak IH, 250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en MeOH; B% en A: 30%-30%, 7 min; Caudal: 70,00 g/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *trans*-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo A-191 y *cis*-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-

(trifluorometil)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo **A-192**. LCMS: $m/z = 494,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplos A-193, A-194, A-195, A-196, A-197 y A-198

(1S,4S,6R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, ((1S,5S,6S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, (1R,4R,6S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, (1R,4S,6S)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, (1R,5R,6R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida y (1S,4R,6R)-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida

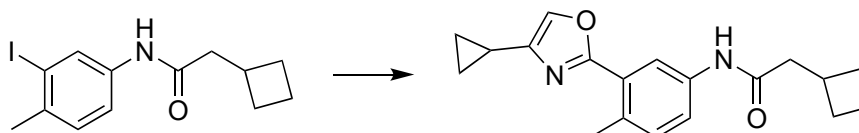


[0480] La mezcla de compuestos preparada a partir del Intermedio 51 se separó mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 45%-45%, 9 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-*N*-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-193** LCMS: $m/z =$

494,2 [M+H]⁺, trans-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 3 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-194** LCMS: m/z = 494,2 [M+H]⁺, y una mezcla de (*cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, trans-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida, *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC). Purificación adicional de esta mezcla por SFC (DAICEL CHIRALPAK IK (250 mm × 25 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 55%-55%, 6 min; Caudal: 80 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) proporcionado ***cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida** (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo ^{A-195} LCMS: m/z = 494,2 [M+H]⁺, *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 3 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-196** LCMS: m/z = 494,2 [M+H]⁺, y una mezcla de trans-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida y *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC). Purificación adicional por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm × 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%, 12 min; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) proporcionó trans-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 1 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-197** LCMS: m/z = 494,2 [M+H]⁺, y *cis*-N-(2-fluoro-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-azabicyclo[4.1.1]octano-7-carboxamida (pico 2 en SFC) como un único enantiómero desconocido Ejemplo **A-198** LCMS: m/z = 494,2 [M+H]⁺.

Ejemplo B-1

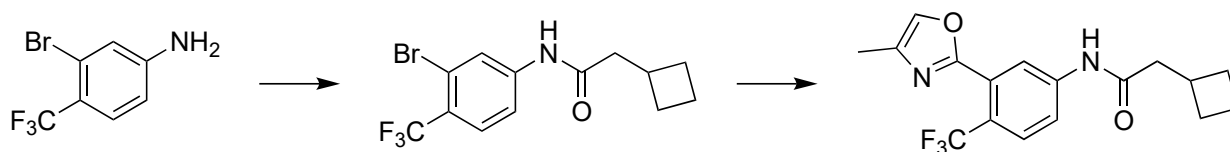
2-ciclobutil-N-(3-(4-ciclopropiloxazol-2-il)-4-metilfenil)acetamida



[0481] A una mezcla de 2-ciclobutil-N-(3-yodo-4-metilfenil)acetamida (100 mg, 0,31 mmol) y 4-ciclopropiloxazol (50 mg, 0,46 mol) en 1,4-dioxano (2 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (23 mg, 0,06 mmol), DBU (93 mg, 0,61 mmol), CuI (12 mg, 0,061 mmol) y Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,031 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 12 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 311.2 [M+H]⁺.

Ejemplo B-2

2-ciclobutil-N-(3-(4-metiloxazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)acetamida

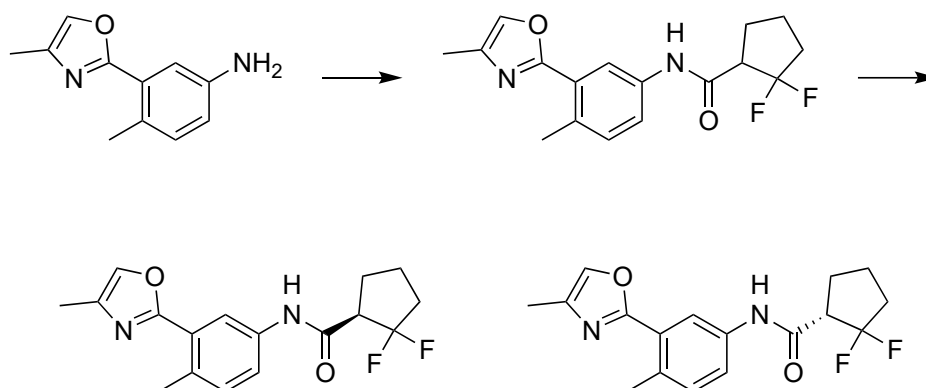


[0482] N-(3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-ciclobutilacetamida: A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (800 mg, 3,33 mmol) y TEA (675 mg, 6,67 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió cloruro de 2-ciclobutilacetilo (530 mg, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EtOAc = 5:1 a 3:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 336.0, 338.0 [M+H]⁺.

[0483] 2-ciclobutil-N-(3-(4-metiloxazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)acetamida: A una solución de N-(3-bromo-4-(trifluorometil)fenil)-2-ciclobutilacetamida (150 mg, 0,45 mmol) y 4-metilazol (56 mg, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (33 mg, 0,09 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,04 mmol), CuI (17 mg, 0,09 mmol) y DBU (136 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante 3 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; A: 10 mM FA en agua, B: MeCN; B% en A: 25%-55%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 339.0 [M+H]⁺.

Ejemplos B-3 y B-4

(R)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida y (S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida

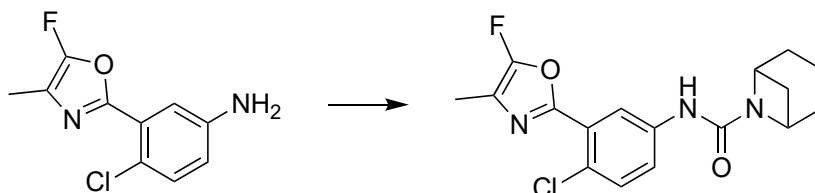


[0484] 2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida: A una solución de 4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)anilina (250 mg, 1,33 mmol) en piridina (3 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió ácido 2,2-difluorociclopentano-1-carboxílico (200 mg, 1,33 mmol) y EDCI (511 mg, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 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 (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 5:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 320,9 [M+H]⁺.

[0485] (R)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida y (S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida: La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL QUIRALCEL OD 250 mm × 30 mm × 10 µm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 25%-25%, 10 min; Caudal: 60 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar 2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-3 y 2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopentano-1-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-4. LCMS: m/z = 320,9 [M+H]⁺.

Ejemplo B-5

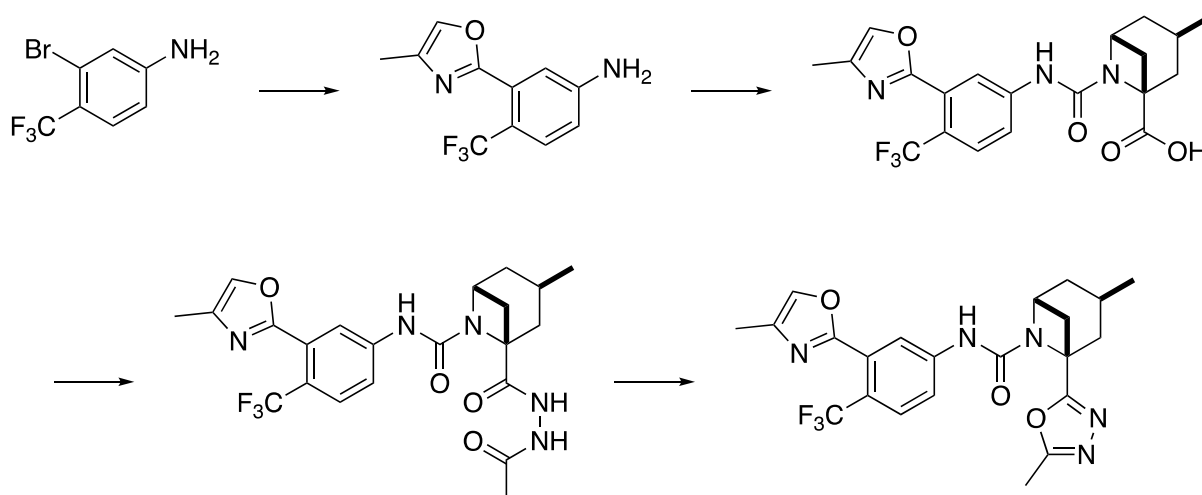
N-(4-cloro-3-(5-fluoro-4-metiloxazol-2-il)fenil)-6-azabiclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida:



[0486] A una mezcla de CDI (25 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió 4-cloro-3-(5-fluoro-4-metiloxazol-2-il)anilina (30 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió 6-azabicyclo[3.1.1]heptano (18 mg, 0,18 mmol) y TEA (28 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 12 h. Se añadieron 3 gotas de agua a la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Phenomenex C18 100 × 30 mm × 10 µm; fase móvil A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: B%:35%-65%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 350,1 [M+H]⁺.

Ejemplo B-6

cis-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(4-metiloxazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida



[0487] **3-(4-metiloxazol-2-il)-4-(trifluorometil)anilina:** A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 4,17 mmol) y 4-metiloxazol (950 mg, 10,84 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió Pd(OAc)₂ (188 mg, 0,834 mmol), CuI (320 mg, 1,67 mmol), DBU (1,27 g, 8,33 mmol) y P(Cy)₃•HBF₄ (307 mg, 0,833 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 243,1 [M+H]⁺.

[0488] **ácido cis-3-metil-6-((3-(4-metiloxazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico:** A una solución de trifosgeno (92 mg, 0,31 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió una solución de 3-(4-metiloxazol-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (150 mg, 0,62 mmol) y TEA (188 mg, 1,86 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió a la solución de reacción *clorhidrato* de ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (643 mg, 0,67 mmol, 20% de pureza, intermedio 34) y TEA (170 mg, 1,68 mmol) y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (0,5 mL) y se

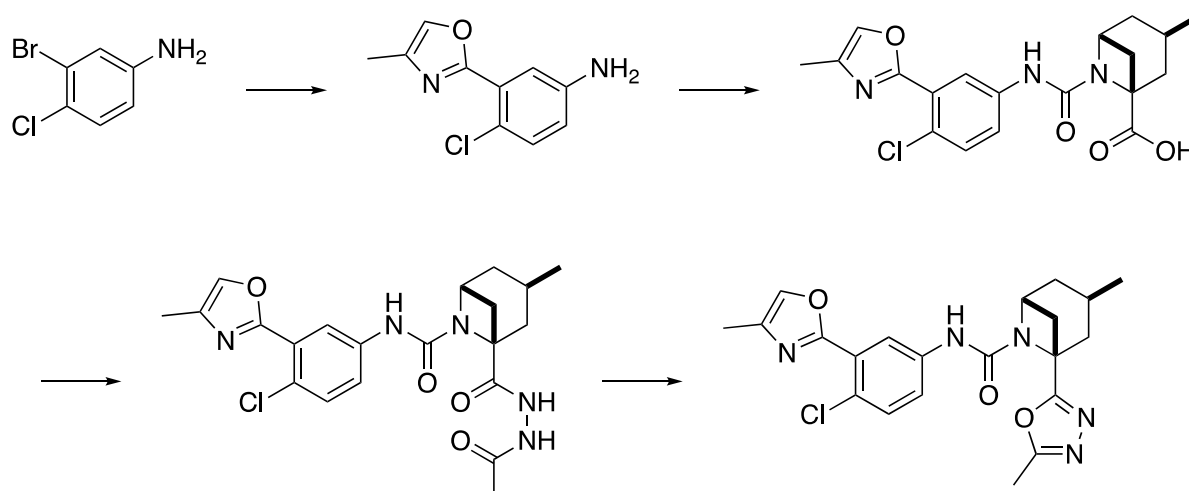
concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (Welch Xtimate C18 180 × 70 mm × 10 µm; fase móvil A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 5%-55%, 20 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 424,2 [M+H]⁺.

[0489] *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-3-metil-N-(3-(4-metiloxazol-2-il)-4-trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis*-3-metil-6-((3-(4-metilazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-6-azabicyclo[3.1.1]ácido heptano-1-carboxílico (120 mg, 0,28 mmol) y acetilhidrazina (63 mg, 0,85 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió DIEA (110 mg, 0,85 mmol) y HATU (216 mg, 0,57 mmol). La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 480,1 [M+H]⁺.

[0490] *cis*-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-(4-metilazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de *cis*-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)-3-metil-N-(3-(4-metilazol-2-il)-4-(trifluorometil)fenil)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (200 mg, 0,42 mmol) en MeCN (4 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió p-TsCl (119 mg, 0,63 mmol) y Cs₂CO₃ (544 mg, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 30%-65%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 462,2 [M+H]⁺.

Ejemplo B-7

***cis*-N-(4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida**



[0491] 4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)anilina: A una solución de 3-bromo-4-cloro-anilina (1 g, 4,84 mmol) y 4-metilazol (1,05 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) a 20 °C bajo N₂ se añadió P(Cy)₃•HBF₄ (714 mg, 1,94 mmol), Pd(OAc)₂ (218 mg, 0,97 mmol), CuI (370 mg, 1,94 mmol) y DBU (1,47 g, 9,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 209,1 [M+H]⁺.

[0492] ácido cis-6-((4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico: A una solución de trifosgeno (107 mg, 0,36 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió una solución de 4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)anilina (150 mg, 0,72 mmol) y TEA (218 mg, 2,16 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción clorhidrato de ácido cis-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (735 mg, 0,77 mmol, 20% de pureza, intermedio 34) y TEA (194 mg, 1,92 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de H₂O (0,5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC (Welch Xtimate C18 180 × 70 mm × 10 µm; fase móvil A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 5%-50%, 20 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 390,1 [M+H]⁺.

[0493] cis-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonilo)-N-(4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de ácido cis-6-((4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)carbamoil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxílico (110 mg, 0,28 mmol) y acetilhidrazina (63 mg, 0,85 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C bajo N₂ se añadió DIEA (109 mg, 0,85 mmol) y HATU (161 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 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 (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto titulado. LCMS: m/z = 446,1 [M+H]⁺.

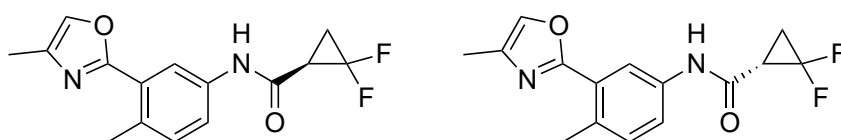
[0494] cis-N-(4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida: A una solución de cis-1-(2-acetilhidrazina-1-carbonilo)-N-(4-cloro-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3-metil-6-azabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida (180 mg, 0,40 mmol) en MeCN (4 mL) a 20 °C se añadió *p*-TsCl (115 mg, 0,61 mmol) y Cs₂CO₃ (526 mg, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 × 40 mm × 10 µm; fase móvil A: 10

mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN; B% en A: 30%-60%, 8 min) para dar el compuesto titulado. LCMS: $m/z = 428,1$ [M+H]⁺.

[0495] Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente utilizando los materiales de partida adecuados. Las separaciones de SFC se realizaron de la siguiente manera.

Ejemplos B-8 y B-9

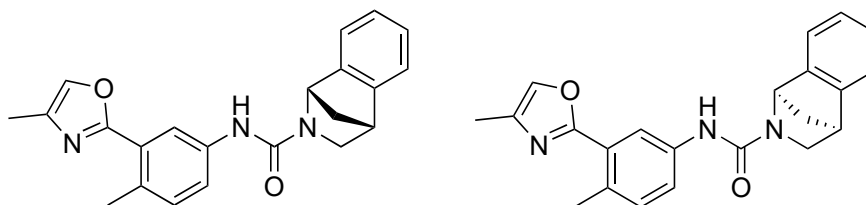
(R)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida y (S)-2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida



[0496] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm × 30 mm, 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en i-PrOH; B% en A: 33%-33%, 10 min; Caudal: 60 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar)) para dar 2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-8. LCMS: $m/z = 293,1$ [M+H]⁺ y 2,2-difluoro-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-9. LCMS: $m/z = 293,1$ [M+H]⁺.

Ejemplos B-10 y B-11

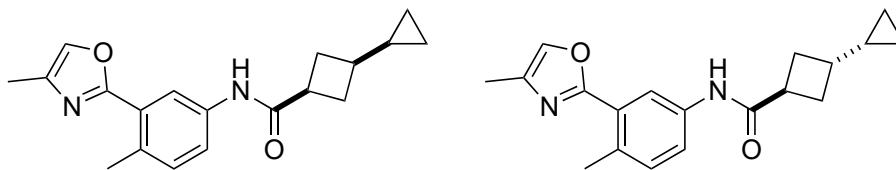
(1S,4R)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanoisoquinolina-2(1H)-carboxamida y (1 R,4S)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanoisoquinolina-2(1H)-carboxamida



[0497] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK IG 250 mm × 30 mm, 10 μm); Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 60%-60%; Caudal: 80 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar)) para dar N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanoisoquinolina-2(1H)-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-10. LCMS: $m/z = 360,2$ [M+H]⁺ y N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-3,4-dihidro-1,4-metanoisoquinolina-2(1H)-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-11. LCMS: $m/z = 360,2$ [M+H]⁺.

Ejemplos B-12 y B-13

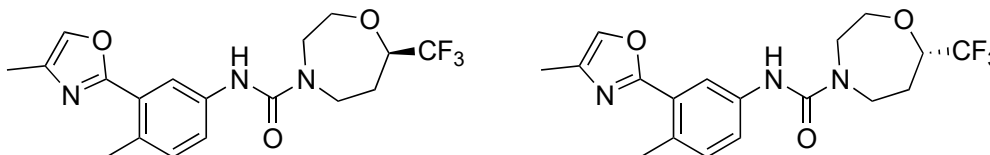
cis-3-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida y *trans*-3-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida



[0498] La mezcla de isómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ 250 mm × 30 mm, 10 µm, fase móvil: A:CO₂, B: 0,1% NH₃ H₂O en MeOH; B% en A: 40%-40%; Caudal: 60 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-3-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-12. LCMS: $m/z = 311.2$ [M+H]⁺ y *trans*-3-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)ciclobutano-1-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-13. LCMS: $m/z = 311.2$ [M+H]⁺.

Ejemplos B-14 y B-15

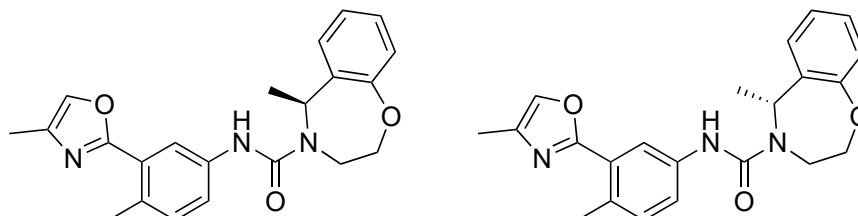
(*R*)-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-7-(trifluorometil)-1,4-oxazepano-4-carboxamida y (*S*)-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-7-(trifluorometil)-1,4-oxazepano-4-carboxamida



[0499] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 25%-25%; Caudal: 55 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-7-(trifluorometil)-1,4-oxazepano-4-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-14. LCMS: $m/z = 384.2$ [M+H]⁺ y *N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-7-(trifluorometil)-1,4-oxazepano-4-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-15. LCMS: $m/z = 384,2$ [M+H]⁺.

Ejemplos B-16 y B-17

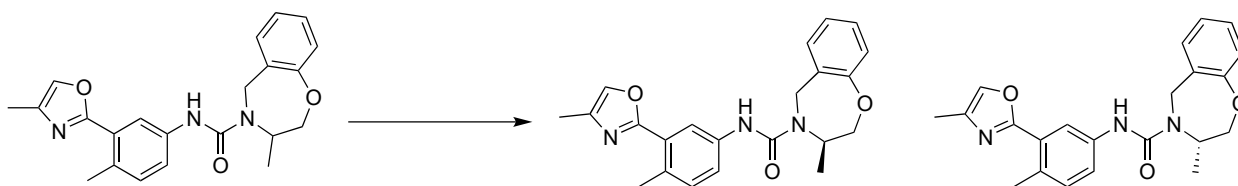
(*S*)-5-metil-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida y (*R*)-5-metil-*N*-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida



[0500] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (REGIS(s,s) WHELK-O1 250 mm × 30 mm, 10 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en MeOH; B% en A: 50%-50%; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar 5-metil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-16. LCMS: m/z = 378,2 [M+H]⁺ y 5-metil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-17. LCMS: m/z = 378,2 [M+H]⁺.

Ejemplos B-18 y B-19

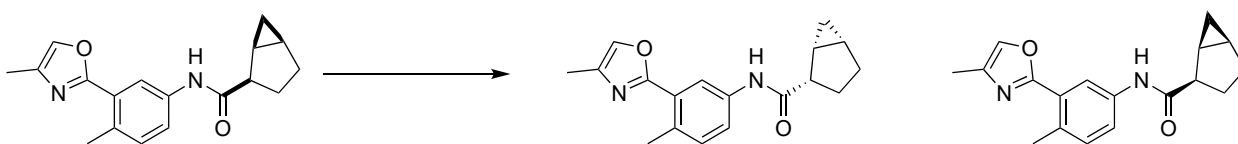
(R)-3-metil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida y (S)-3-metil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida



[0501] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AS 250 mm × 30 mm, 10 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 35%-35%; Caudal: 65 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar 3-metil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-18. LCMS: m/z = 378,2 [M+H]⁺ y 3-metil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)-2,3-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-19. LCMS: m/z = 378,2 [M+H]⁺.

Ejemplos B-20 y B-21

(1R,2S,5S)-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida y (1S,2R,5R)-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida

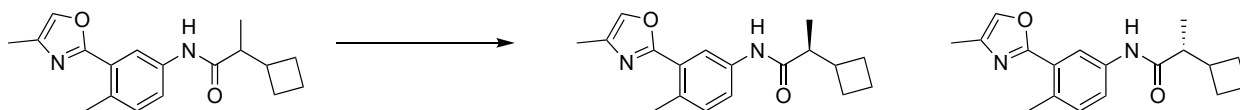


[0502] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm × 30 mm, 10 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en MeOH; B% en A: 33%-33%; Caudal: 60 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *cis*-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-20. LCMS: m/z = 297,2 [M+H]⁺ y *cis*-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-21. LCMS: m/z = 297,2 [M+H]⁺.

il)fenil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-21. LCMS: $m/z = 297,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplos B-22 y B-23

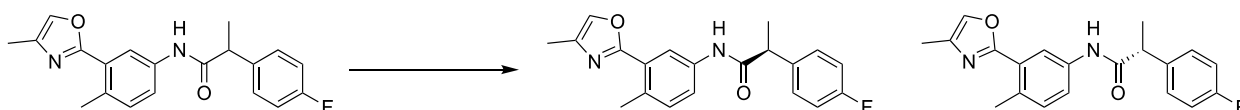
(S)-2-ciclobutil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)propanamida y (R)-2-ciclobutil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)propanamida



[0503] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (REGIS(s,s) WHELK-O1 250 mm × 30 mm, 10 μ m; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en i-PrOH; B% en A: 35%-35%; Caudal: 65 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar 2-ciclobutil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)propanamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-22. LCMS: $m/z = 299,2$ $[M+H]^+$ y 2-ciclobutil-N-(4-metil-3-(4-metilazol-2-il)fenil)propanamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-23. LCMS: $m/z = 299,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplos B-24 y B-25

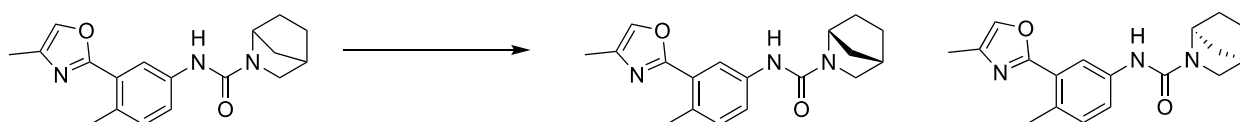
(S)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)propanamida y (R)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)propanamida



[0504] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (REGIS(s,s) WHELK-O1 250 mm × 30 mm, 10 μ m; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃H₂O en EtOH; B% en A: 30%-30%; Caudal: 60 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)propanamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-24. LCMS: $m/z = 339,2$ $[M+H]^+$ y 2-(4-fluorofenil)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)propanamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-25. LCMS: $m/z = 339,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplos B-26 y B-27

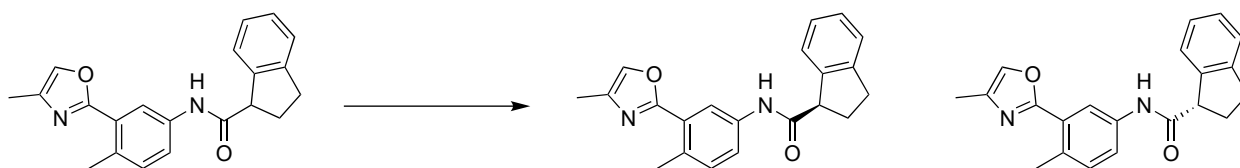
(1R,4S)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida y (1S,4R)-N-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida



[0505] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AS 250 mm × 30 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃. H₂O en i-PrOH; B% en A: 45%-45%; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión del sistema: 120 bar) para dar *cis*-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-26. LCMS: $m/z = 312.2 [M+H]^+$ y *cis*-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-27. LCMS: $m/z = 312,2 [M+H]^+$.

Ejemplos B-28 y B-29

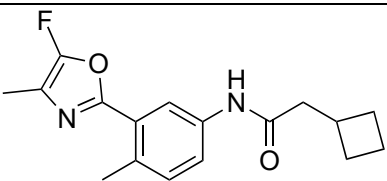
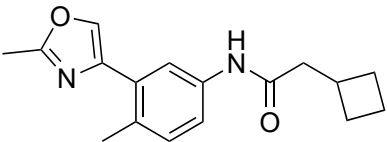
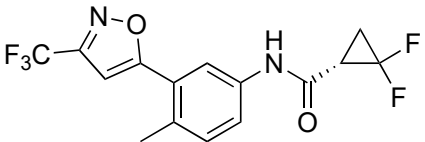
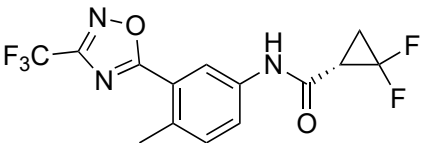
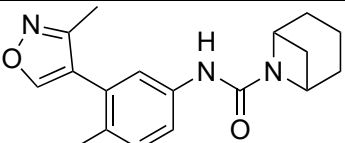
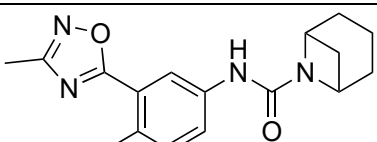
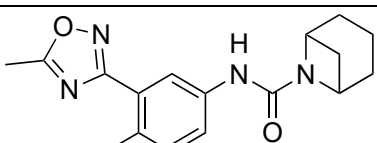
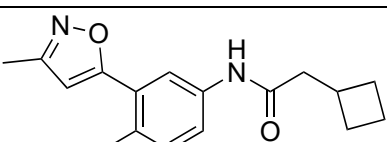
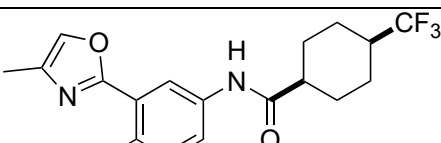
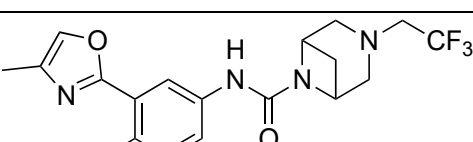
(*R*)-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida y (*S*)-*N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida

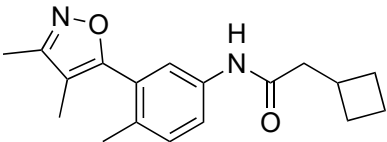
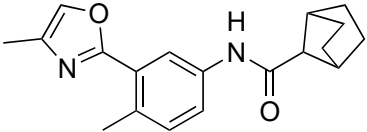
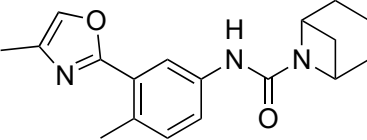
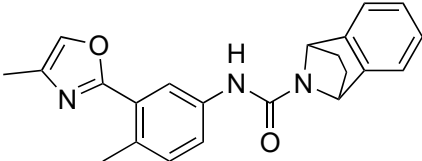
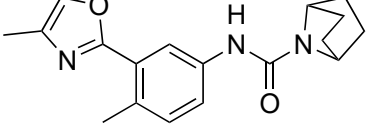
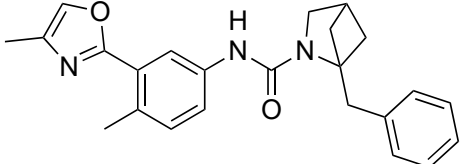
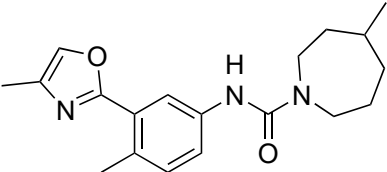
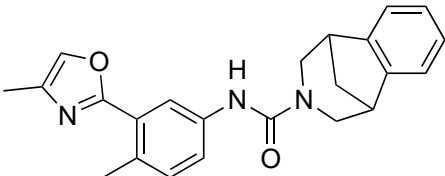
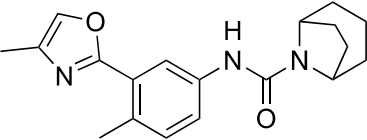


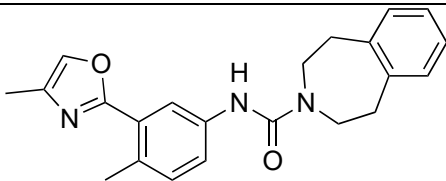
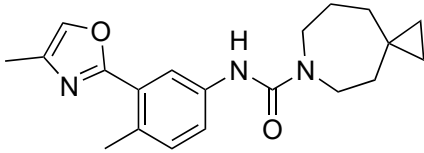
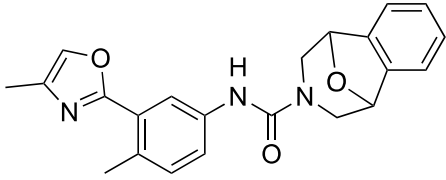
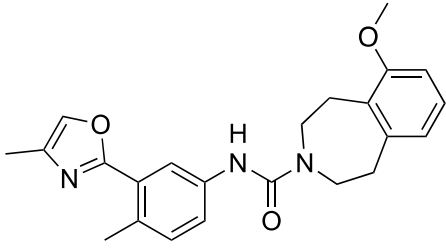
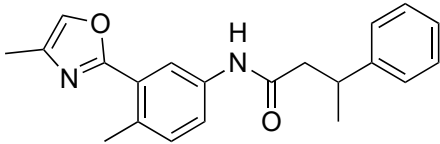
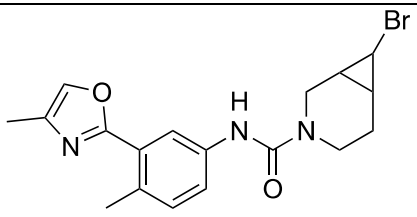
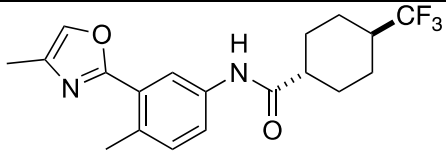
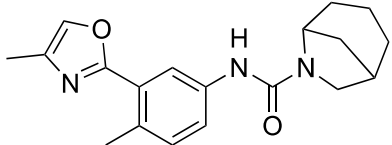
[0506] La mezcla de enantiómeros se separó por SFC (DAICEL QUIRALCEL OJ 250 mm × 30 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂, B: 0,1% NH₃. H₂O en EtOH; B% en A: 50%-50%; Caudal: 70 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de la columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar) para dar *N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida (Pico 1 en SFC) Ejemplo B-28. LCMS: $m/z = 333.2 [M+H]^+$ y *N*-(4-metil-3-(4-metiloxazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida (Pico 2 en SFC) Ejemplo B-29. LCMS: $m/z = 333,2 [M+H]^+$.

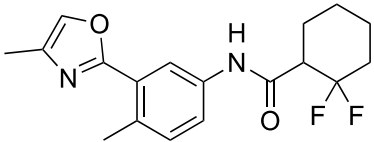
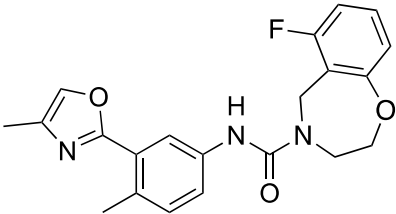
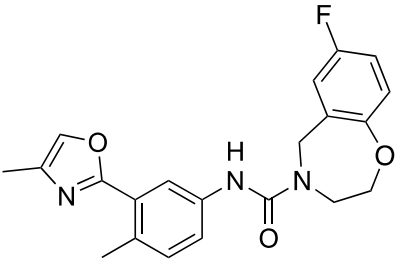
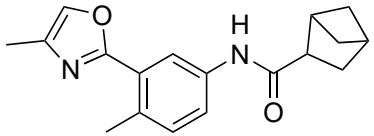
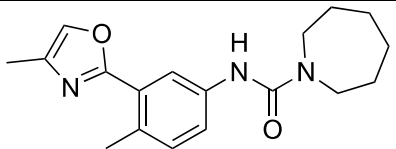
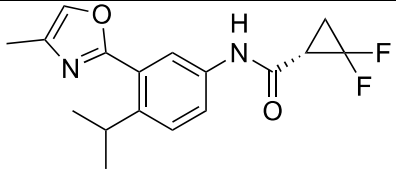
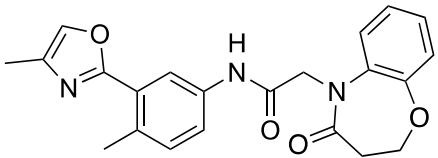
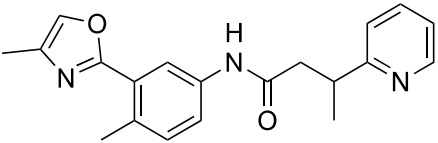
[0507] Los siguientes compuestos fueron, o pueden ser, elaborados mediante procedimientos similares a los descritos en este documento.

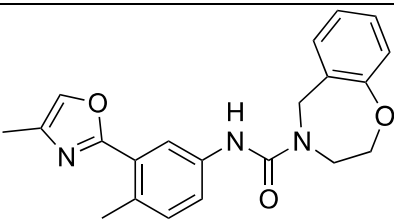
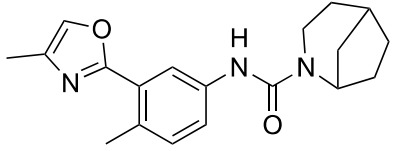
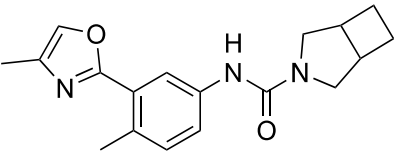
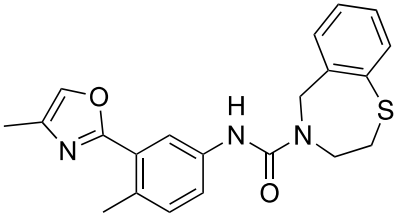
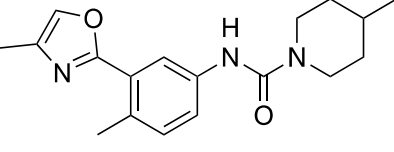
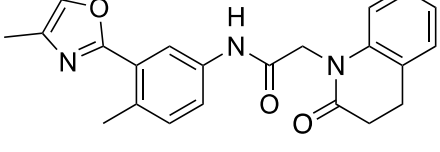
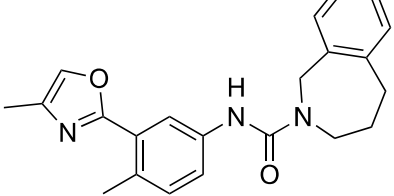
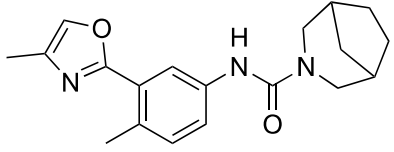
Ej.	Estructura	LCMS
B-30		$m/z = 312.9 [M+H]^+$
B-31		$m/z = 312.1 [M+H]^+$
B-32		$m/z = 312.1 [M+H]^+$

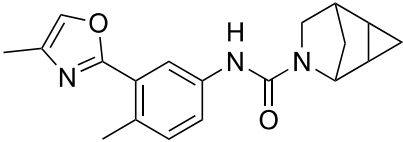
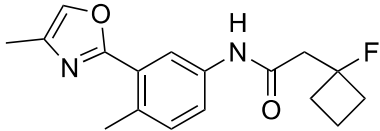
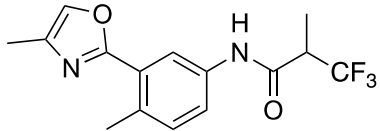
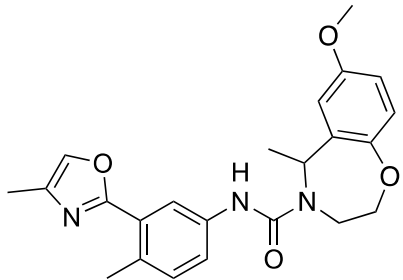
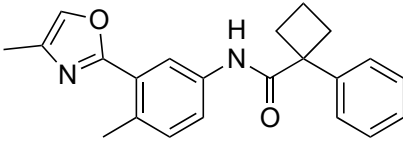
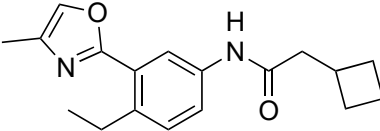
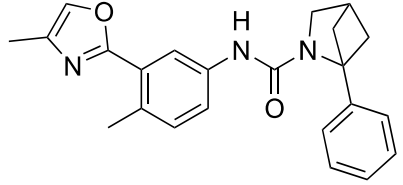
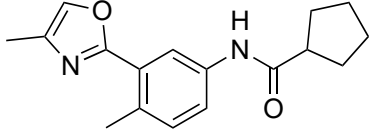
Ej.	Estructura	LCMS
B-33		m/z = 303.1 [M+H] ⁺
B-34		m/z = 285.2 [M+H] ⁺
B-35		m/z = 347.1 [M+H] ⁺
B-36		m/z = 348.1 [M+H] ⁺
B-37		m/z = 312.0 [M+H] ⁺
B-38		m/z = 313.2 [M+H] ⁺
B-39		m/z = 313.2 [M+H] ⁺
B-40		m/z = 285.1 [M+H] ⁺
B-41		m/z = 367.2 [M+H] ⁺
B-42		m/z = 395.1 [M+H] ⁺

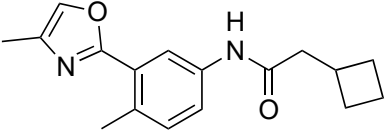
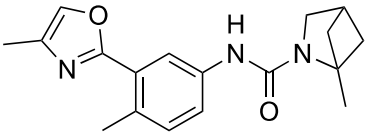
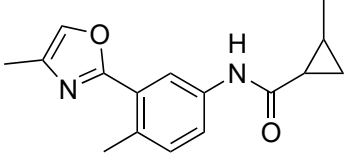
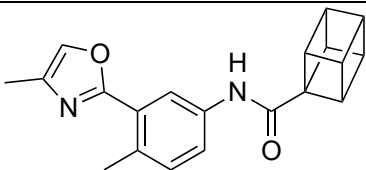
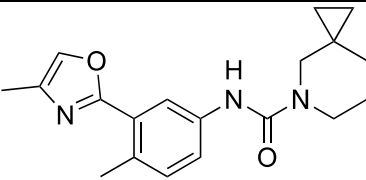
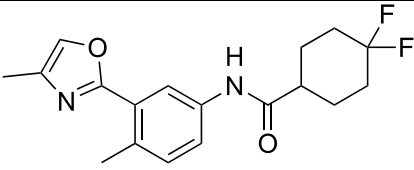
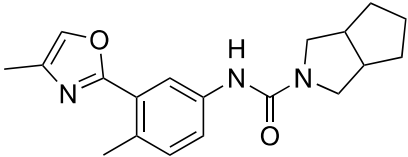
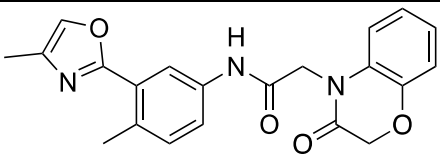
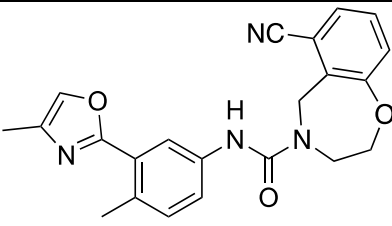
Ej.	Estructura	LCMS
B-43		m/z = 299.1 [M+H] ⁺
B-44		m/z = 311.1 [M+H] ⁺
B-45		m/z = 312.1 [M+H] ⁺
B-46		m/z = 360.1 [M+H] ⁺
B-47		m/z = 312.1 [M+H] ⁺
B-48		m/z = 388.2 [M+H] ⁺
B-49	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 328.2 [M+H] ⁺
B-50		m/z = 374.2 [M+H] ⁺
B-51		m/z = 326.1 [M+H] ⁺

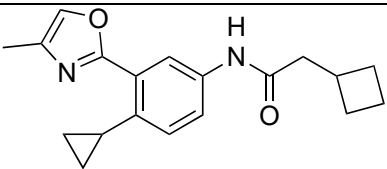
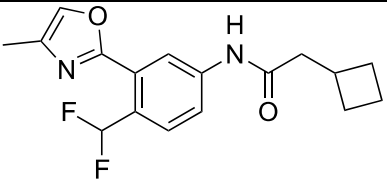
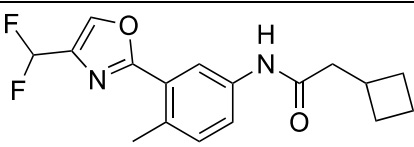
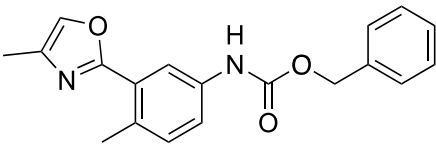
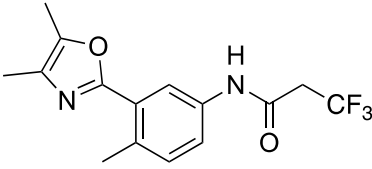
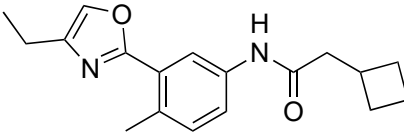
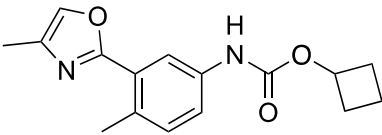
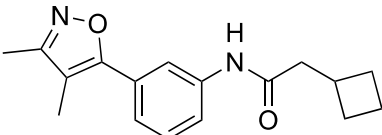
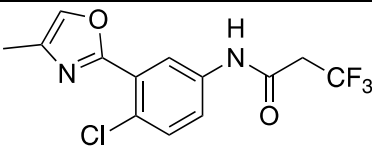
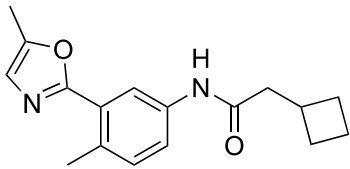
Ej.	Estructura	LCMS
B-52		m/z = 362.2 [M+H] ⁺
B-53		m/z = 340.2 [M+H] ⁺
B-54		m/z = 376.1 [M+H] ⁺
B-55		m/z = 392.2 [M+H] ⁺
B-56	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 335.1 [M+H] ⁺
B-57	 Mezcla de diastereómeros	m/z = 392.0, 390.1 [M+H] ⁺
B-58		m/z = 367.1 [M+H] ⁺
B-59	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 326.1 [M+H] ⁺

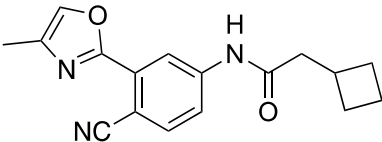
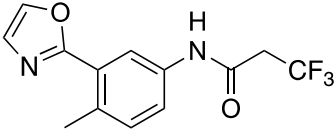
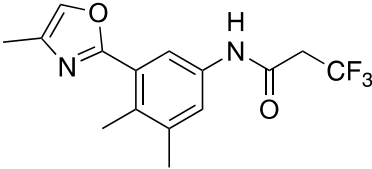
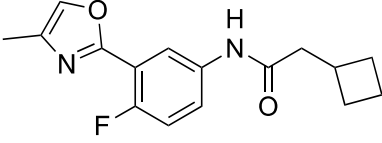
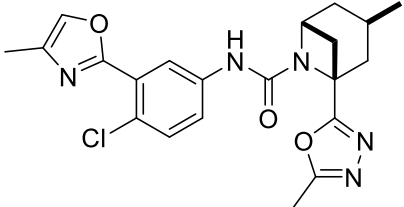
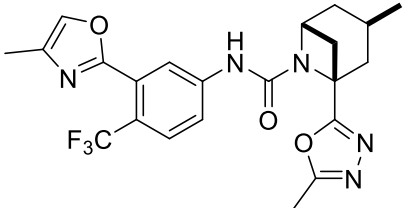
Ej.	Estructura	LCMS
B-60	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 335.1$ $[M+H]^+$
B-61		$m/z = 382.1$ $[M+H]^+$
B-62		$m/z = 382.1$ $[M+H]^+$
B-63	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 297.1$ $[M+H]^+$
B-64		$m/z = 314.1$ $[M+H]^+$
B-65		$m/z = 321.1$ $[M+H]^+$
B-66		$m/z = 392.1$ $[M+H]^+$
B-67	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 336.1$ $[M+H]^+$

Ej.	Estructura	LCMS
B-68		m/z = 364.1 [M+H] ⁺
B-69	 Mezcla de enantiómeros	m/z = 326.1 [M+H] ⁺
B-70		m/z = 312.1 [M+H] ⁺
B-71		m/z = 380.1 [M+H] ⁺
B-72		m/z = 314.1 [M+H] ⁺
B-73		m/z = 376.1 [M+H] ⁺
B-74		m/z = 362.1 [M+H] ⁺
B-75		m/z = 326.2 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
B-76	 Mezcla de diastereómeros	$m/z = 324.1$ $[M+H]^+$
B-77		$m/z = 303.1$ $[M+H]^+$
B-78	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 313.1$ $[M+H]^+$
B-79	 Mezcla de enantiómeros	$m/z = 408.2$ $[M+H]^+$
B-80		$m/z = 347.1$ $[M+H]^+$
B-81		$m/z = 299.2$ $[M+H]^+$
B-82		$m/z = 374.2$ $[M+H]^+$
B-83		$m/z = 285.1$ $[M+H]^+$

Ej.	Estructura	LCMS
B-84		m/z = 285.1 [M+H] ⁺
B-85		m/z = 312.2 [M+H] ⁺
B-86	 Mezcla de diastereómeros	m/z = 271.1 [M+H] ⁺
B-87		m/z = 319.1 [M+H] ⁺
B-88		m/z = 326.1 [M+H] ⁺
B-89		m/z = 335.1 [M+H] ⁺
B-90		m/z = 326.2 [M+H] ⁺
B-91		m/z = 378.1 [M+H] ⁺
B-92		m/z = 389.1 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
B-93		m/z = 311.2 [M+H] ⁺
B-94		m/z = 321.1 [M+H] ⁺
B-95		m/z = 321.1 [M+H] ⁺
B-96		m/z = 323.1 [M+H] ⁺
B-97		m/z = 313.1 [M+H] ⁺
B-98		m/z = 299.2 [M+H] ⁺
B-99		m/z = 287.1 [M+H] ⁺
B-100		m/z = 285.1 [M+H] ⁺
B-101		m/z = 319.0 [M+H] ⁺
B-102		m/z = 285.2 [M+H] ⁺

Ej.	Estructura	LCMS
B-103		m/z = 296.1 [M+H] ⁺
B-104		m/z = 285.1 [M+H] ⁺
B-105		m/z = 313.1 [M+H] ⁺
B-106		m/z = 289.1 [M+H] ⁺
B-107	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 428.1 [M+H] ⁺
B-108	 Único enantiómero desconocido preparado a partir del Intermedio 31	m/z = 462.2 [M+H] ⁺

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo bioquímico de los compuestos

[0508] Preparación de lisado SARM1 (FL-SARM1) de longitud completa: las células HEK293T (ATCC: CRL-3216) se cultivaron en platos tratados con TC de 150 mm con una confluencia del 80-90% en DMEM completo (DMEM (Thermo Fisher: 11965175) suplementado con 10% HI-FBS (VWR: 10802-772), 1x Pen/Strep (Thermo Fisher: 15140122), 1x NEAA (Thermo Fisher: 1140050), 1x

glutamax (Thermo Fisher: 35050061) y 1 mM de piruvato de sodio (Thermo Fisher: 11360070)) a 37 °C y 5% de CO₂. Una hora antes de la transfección, el medio fue reemplazado por DMEM fresco completo a 37 °C (20 ml por plato de 150 mm) suplementado con glucosa adicional de 10 mM (Alfa Aesar AAJ60067EQE). Por una placa de 150 mm, 30 mg de plásmido FL-SARM1 (SEQ. ID. 1; clonado internamente) se disolvieron en 1 ml de DMEM a temperatura ambiente y se mezclaron invirtiendo el tubo 8-10 veces. 90 µL de reactivo de transfección de ADN in vitro GenJet™ (Ver2) se disolvieron en 1 ml de DMEM a temperatura ambiente y se mezclaron invirtiendo el tubo 8-10 veces. Las soluciones de plásmido y agente de transfección se combinaron, se mezclaron mediante 8-10 inversiones y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 2 ml de esta mezcla de transfección a cada plato que contenía células HEK293T como se preparó anteriormente, seguido de una mezcla suave de 4-5 rotaciones horizontales. Los platos se incubaron a 37 °C y 5% de CO₂ durante 24 h. Los platos se retiraron de la incubadora, se aspiró el medio y se rasparon las células utilizando raspadores de células en 1x PBS helado (5 ml/plato, Thermo Fisher Scientific 10010023). Las células recogidas se centrifugaron a 300 g durante 5 minutos a 4 °C. El sobrenadante se aspiró y el pellet se congeló a -80 °C hasta que se necesitó. El pellet celular de 30 platos se disolvió en 30 ml 1x PBS suplementado con 4 tabletas de cóctel completo de inhibidores de proteasa Mini sin EDTA a 4 °C. Esta mezcla se sonicó en hielo durante 10 minutos al 50% de amplitud con un intervalo de 1 segundo de encendido/1 segundo de apagado utilizando un sonicador Modelo 1 20 (Thermo Fisher Scientific, FB120110). El lisado se centrifugó a 16000 g durante 10 minutos a 4 °C. Lotes con sobrenadante con actividad SARM1 dependiente de NMN se seleccionaron, se agruparon y almacenaron a -80 °C hasta que se utilizó en el ensayo de lisado celular FL-SARM1 que se describe a continuación.

[0509] A una proxiplaca blanca de 384 pocillos (PerkinElmer, PE-6008280) se añadieron 50 nL/pocillo de una solución de DMSO que contenía compuestos de ensayo seguida de 7,5 L/pocillo de una solución de 0,067 mg/ml de lisado celular SARM1 en tampón de reacción (DPBS que contiene CHAPSO (0,1%) y BSA libre de ácidos grasos (0,032%)µ). La placa se centrifugó durante 1 minuto a 1000 RPM y luego se colocó en una incubadora a 23 °C durante 15 minutos. A los pocillos se añadieron 2,5 µL/pocillo de una solución que contenía 40 M NADµ⁺ y 4 mM de nicotinamida mononucleótido (NMN) en tampón de reacción. La placa se centrifugó durante 1 min a 1000 RPM, la placa se selló y se colocó en una incubadora a 23 °C durante 3,5 horas antes de agregar 3,5 L/pocillo de solución NAD/NADH-Glo™ (preparación descrita por Promega utilizando el protocolo de detección extendido). La placa se centrifugó durante 1 minuto a 1000 µ RPM y luego se incubó a 23 °C durante 20 minutos. µSe añadió 1 L/pocillo de una solución de 3,625 mM de menadiona en DMSO y la placa se centrifugó durante 1 minuto a 1000 RPM. Las unidades de luz relativa (RLU) se registraron utilizando un lector de placas de Envi sión a una altura de 6,5 mm. El porcentaje de inhibición se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición} = (\text{muestra} - \text{bajo control}) / (\text{alto control} - \text{bajo control}) \times 100.$$

[0510] Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de una curva de 11 puntos utilizando diluciones logarítmicas de 1/2 utilizando un ajuste de curva de regresión logística de cuatro parámetros. La actividad de los compuestos ensayados se proporciona en la Tabla 3 a continuación de la siguiente manera: +++ = $0,0001 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$; ++ = $IC_{50} 1-10 \mu M$; + = $IC_{50} > 10 \mu M$.

Tabla 3

Ej.	Actividad
A-1	+
A-2	+++
A-3	+++
A-4	++
A-5	++
A-6	+++
A-7	+++
A-8	+++
A-9	+++
A-10	++
A-11	+
A-12	++
A-13	++
A-14	+++
A-15	+++
A-16	+++
A-17	++
A-18	+
A-19	+++
A-20	++
A-21	+++
A-22	+++
A-23	+++
A-24	+++
A-25	+
A-26	+++
A-27	++
A-28	++

Ej.	Actividad
A-29	++
A-30	+++
A-31	+
A-32	+
A-33	+++
A-34	++
A-35	+++
A-36	+++
A-37	+++
A-38	+
A-39	+++
A-40	+++
A-41	+++
A-42	+++
A-43	+
A-44	+++
A-45	+
A-46	++
A-47	++
A-48	+++
A-49	++
A-50	+++
A-51	+++
A-52	+++
A-53	+
A-54	++
A-55	++
A-56	++

Ej.	Actividad
A-57	++
A-58	++
A-59	+++
A-60	++
A-61	++
A-62	++
A-63	++
A-64	++
A-65	++
A-66	+++
A-67	++
A-68	++
A-69	++
A-70	+++
A-71	+++
A-72	+++
A-73	+++
A-74	+
A-75	+++
A-76	++
A-77	+++
A-78	+
A-79	+
A-80	++
A-81	++
A-82	++
A-83	++
A-84	+++

Ej.	Actividad
A-85	++
A-86	+++
A-87	+++
A-88	+++
A-89	+++
A-90	+++
A-91	+++
A-92	++
A-93	+++
A-94	+++
A-95	+++
A-96	+++
A-97	++
A-98	++
A-99	++
A-100	++
A-101	+++
A-102	+
A-103	+++
A-104	+++
A-105	++
A-106	++
A-107	+++
A-108	++
A-109	+++
A-110	+++
A-111	+++
A-112	+++
A-113	+++
A-114	+++
A-115	++
A-116	++
A-117	++
A-118	++
A-119	+++

Ej.	Actividad
A-120	+++
A-121	+++
A-122	+++
A-123	+++
A-124	+++
A-125	+++
A-126	+++
A-127	+++
A-128	++
A-129	+++
A-130	+++
A-131	+++
A-132	+++
A-133	+++
A-134	+++
A-135	+++
A-136	+++
A-137	+++
A-138	+++
A-139	+++
A-140	+++
A-141	+++
A-142	+++
A-143	+++
A-144	+++
A-145	+++
A-146	+++
A-147	++
A-148	+++
A-149	+++
A-150	+++
A-151	+++
A-152	+++
A-153	+++
A-154	+++

Ej.	Actividad
A-155	+++
A-156	+++
A-157	+++
A-158	+++
A-159	+++
A-160	+++
A-161	+++
A-162	+++
A-163	+++
A-164	+++
A-165	+++
A-166	++
A-167	+++
A-168	+++
A-169	+++
A-170	+++
A-171	+++
A-172	+++
A-173	+++
A-174	+++
A-175	+++
A-176	+++
A-177	++
A-178	+++
A-179	+
A-180	+++
A-181	+
A-182	+++
A-183	++
A-184	+++
A-185	+++
A-186	+
A-187	+
A-188	++
A-189	+++

Ej.	Actividad
A-190	+++
A-191	+
A-192	+
A-193	++
A-194	+
A-195	++
A-196	++
A-197	+++
A-198	+++
B-1	++
B-2	+++
B-3	+++
B-4	+++
B-5	+++
B-6	+++
B-7	+++
B-8	++
B-9	+++
B-10	+++
B-11	+++
B-12	+++
B-13	+++
B-14	+++
B-15	+++
B-16	+++
B-17	+++
B-18	+++
B-19	+++
B-20	+++
B-21	+++
B-22	++
B-23	+++
B-24	++
B-25	+++
B-26	+++

Ej.	Actividad
B-27	++
B-28	+++
B-29	+++
B-30	+
B-31	++
B-32	++
B-33	++
B-34	++
B-35	++
B-36	++
B-37	+
B-38	+++
B-39	+++
B-40	++
B-41	+++
B-42	+++
B-43	++
B-44	+++
B-45	+++
B-46	+++
B-47	+++
B-48	+++
B-49	+++
B-50	+++
B-51	+++
B-52	+++
B-53	+++
B-54	+++
B-55	+++
B-56	+++
B-57	+++
B-58	++
B-59	+++
B-60	+++
B-61	+++

Ej.	Actividad
B-62	+++
B-63	+++
B-64	+++
B-65	+++
B-66	+++
B-67	+++
B-68	+++
B-69	+++
B-70	+++
B-71	+++
B-72	+++
B-73	+++
B-74	+++
B-75	+++
B-76	+++
B-77	+++
B-78	+++
B-79	+++
B-80	+++
B-81	+++
B-82	+++
B-83	+++
B-84	+++
B-85	+++
B-86	+++
B-87	+++
B-88	+++
B-89	+++
B-90	+++
B-91	+++
B-92	+++
B-93	+++
B-94	+++
B-95	++
B-96	++

Ej.	Actividad
B-97	++
B-98	++
B-99	++
B-100	++
B-101	++
B-102	++
B-103	++
B-104	++
B-105	+
B-106	+
B-107	+++
B-108	+++

[0511] Secuencia del plásmido FL-SARM1 (SEQ. ID. 1):

tggaagggctaattcactcccaaagaagacaagatatccttgatctgtggatctaccacacacaaggcta
cttccttgattagcagaactacacaccagggccaggggtcagatatccactgacctttggatggtgctac
aagctagtaccagttgagccagataaggtagaagaggccaataaaggagagaaacaccagcttggttacacc
ctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaagtgttagagtggagggttgacagccgcctagc
atttcacacgtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaactgctgatatcgagcttgctacaag
ggactttccgctggggactttccagggaggcgtggcctgggcgggactggggagtggcgagccctcagat
cctgcatataagcagctgctttttgctgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctgggagc
tctctggctaactaggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgcttgagtgttcaagtagtgtg
tgcccgctgtgtgtgactctggttaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctct
agcagtggcgcccgaacagggacttgaaagcgaaagggaaaccagaggagctctctcgacgcaggactcg
gcttgctgaagcgcgcacggcaagaggcgagggcgcgactggtgagtacgcaaaaaattttgactagc
ggaggctagaaggagagagatgggtgagagagcgtcagtattaaagcgggggagaattagatcgcgatggg
aaaaaattcggttaaggccagggggaaagaaaaaatataaattaaaacatatagtatgggcaagcagggga
gctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaaatactgggacag
ctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaaccctctatt
gtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagcttttagacaagatagaggaagagcaaaacaa
aagtaagaccaccgcacagcaagcggccggccgctgatcttcagacctggaggaggagatatgagggaca
attggagaagtgaattatataaaatataaagtagtaaaaaattgaaccattaggagtagcaccaccaaaggc
aaagagaagagtgggtgcagagagaaaaagagcagtgggaataggagctttgttccttgggttcttggga
gcagcaggaagcactatgggcgcagcgtcaatgacgctgacggtacaggccagacaattattgtctggta
tagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagcatctgttgcaactcacagtctg
gggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatacctaaggatcaacagctcctgggg
atttggggttgctctggaaaactcatttgaccactgctgtgccttggaatgctagtgtggagtaataaat
ctctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaattaacaattacacaagctt
aatacactccttaattgaagaatcgaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaattagat
aatgggcaagtttggtggaattggtttaacataacaaattggctgtggtatataaaattattcataatga
tagtaggaggcttggtaggtttaagaatagtttttgcgtgactttctatagtgaatagagttaggcaggg
atattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccgaggggacccgacaggcccgaaggaatagaa
gaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcgattagtgaacggatctcgacggtatcgccctt
aaaagaaaaggggggattggggggtacagtgcaggggaaagaatagtagacataatagcaacagacatac
aaactaaagaattacaaaaacaaattacaaaaattcaaaattttcgggtttattacagggacagcagaga
tccagtttatcgatgagtaattcatacaaaaggactcgccctgccttgggggaatcccaggggaccgtcgt
taactcccactaacgtagaaccagagatcgctgcgttcccgccccctcaccgcccgcctctcgtcatc
actgaggtggagaagagcatgcgtgaggctccgggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgccacagt
ccccgagaagttggggggaggggtcggaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggttaaactgg
gaaagtgatgtcgtgtactggctccgcctttttcccgaggggtgggggagaaccgtatataagtgcagtag

tcgccgtgaacgttcttttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggttaagtgccgtgtgtggttcccg
cgggcctggcctcttttacgggttatggcccttgcggtgccttgaattacttccacgccccctggctgcagta
cgtgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggccttgcgcttaaggagcc
ccttcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgcccgcgtgcgaatctggtggcacc
ttcgcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccattttaaatttttgatgacctgctgcgacgct
ttttttctggcaagatagtcttgtaaagtgcggggccaagatctgcacactgggtatttcggttttttggggcc
gcgggcgggcgacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggctgcgagcgcgccac
cgagaatcgacgggggtagtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcctcgcgcgcccgtgtat
cgccccgcctggggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttccc
ggcctgctgcaggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagcgggcggtgagtcacccacac
aaaggaaaaggcctttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccggggcgccgtccag
gcacctcgattagttctcgagctttttggagtagctcgtcttttaggttggggggaggggttttatgcatg
gagtttccccacactgagtgggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttgg
aatttgccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtgggttcaaagttttttct
tccatttcaggtgtcgtgaggatctatttccggtgaattcgccaccATGGTCCTGACGCTGCTTCTCTCC
GCCTACAAGCTGTGTCGCTTCTTCGCCATGTCGGGCCCACGGCCGGGCGCCGAGCGGGATTACAAGGACG
ACGATGACAAGCTGGCGGTGCCTGGGCCAGATGGGGGGCGGTGGCACGGGCCCCATGGTGGGCTGCGGGTGG
CCGCGGGCCCCGCGAAGTGTGCGCCGGGGGCAGGCACCGAGGTGCAGGACGCCCTGGAGCGCGCGCTGCCG
GAGCTGCAGCAGGCCTTGTCCGCGCTGAAGCAGGCGGGCGGCGCGGGGCCGTGGGCGCCGGCCTGGCCG
AGGTCTTCCAAGTGGTGGAGGAGGCCTGGCTGCTGCCGGCCGTGGGCCGCGAGGTAGCCCAGGGTCTGTG
CGACGCCATCCGCCTCGATGGCGGCCTCGACCTGCTGTTGCGGCTGCTGCAGGCGCCGAGTTGGAGACG
CGTGTGCAGGCCGCGCGCCTGCTGGAGCAGATCCTGGTGGCTGAGAACCGAGACCGCGTGGCGCGCATTG
GGCTGGGCGTGATCCTGAACCTGGCGAAGGAACGCGAACCCGTAGAGCTGGCGCGGAGCGTGGCAGGCAT
CTTGGAGCACATGTTCAAGCATTCGGAGGAGACATGCCAGAGGCTGGTGGCGGCCGCGCGCCTGGACGCG
GTGCTGTATTGGTGCCGCCGCACGGACCCGCGCTGCTGCGCCACTGCGCGCTGGCGCTGGGCAACTGCG
CGCTGCACGGGGGCCAGGCGGTGCAGCGACGCATGGTAGAGAAGCGCGCAGCCGAGTGGCTCTTCCCCT
CGCCTTCTCCAAGGAGGACGAGCTGCTTCGGCTGCACGCCTGCCTCGCAGTAGCGGTGTTGGCGACTAAC
AAGGAGGTGGAGCGCGAGGTGGAGCGCTCGGGCACGCTGGCGCTCGTGGAGCCGCTTGTGGCCTCGCTGG
ACCCTGGCCGCTTCGCCCCTGTCTGGTGGACGCCAGCGACACAAGCCAGGGCCGCGGGCCCCGACGACCT
GCAGCGCCTCGTGCCGTGCTCGACTCTAACCGCTTGGAGGCGCAGTGCATCGGGGCTTTCTACCTCTGC
GCCGAGGCTGCCATCAAGAGCCTGCAAGGCAAGACCAAGGTGTTTACGCGACATCGGCGCCATCCAGAGCC
TGAAACGCCTGGTTTCTACTCTACCAATGGCACTAAGTCGGCGCTGGCCAAGCGCGCGCTGCGCCTGCT
GGGCGAGGAGGTGCCACGGCCCCTGCTGCCCTCCGTGCCAGCTGGAAGGAGGCCGAGGTTTACAGCGTGG
CTGCAGCAGATCGGTTTCTCCAAGTACTGCGAGAGCTTCCGGGAGCAGCAGGTGGATGGCGACCTGCTTC
TGCGGCTCACGGAGGAGGAAGTCCAGACCGACCTGGGCATGAAATCGGGCATCACCCGCAAGAGGTTCTT
TAGGGAGCTCACGGAGCTCAAGACCTTCGCCAACTATTCTACGTGCGACCGCAGCAACCTGGCGGACTGG
CTGGGCAGCCTGGACCCGCGCTTCCGCCAGTACACCTACGGCCTGGTCAGCTGCGGCCTGGACCGCTCCC

TGCTGCACCGCGTGTCTGAGCAGCAGCTGCTGGAAGACTGCGGCATCCACCTGGGCGTGACCGCGCCCG
CATCCTCACGGCGGCCAGAGAAATGCTACACTCCCCGCTGCCCTGTACTGGTGGCAAACCCAGTGGGGAC
ACTCCAGATGTCTTCATCAGCTACCGCCGGAACCTCAGGTTCCAGCTGGCCAGTCTCCTGAAGGTGCACC
TGCAGCTGCATGGCTTCAGTGTCTTCATTGATGTGGAGAAGCTGGAAGCAGGCAAGTTCGAGGACAAACT
CATCCAGAGTGTTCATGGGTGCCCGCAACTTTGTGTTGGTGCTATCACCTGGAGCACTGGACAAGTGCATG
CAAGACCATGACTGCAAGGATTGGGTGCATAAGGAGATTGTGACTGCTTTAAGCTGCGGCAAGAACATTG
TGCCCATCATTGATGGCTTCGAGTGGCCTGAGCCCCAGGTCTGCCTGAGGACATGCAGGCTGTGCTTAC
TTTCAACGGTATCAAGTGGTCCCACGAATACCAGGAGGCCACCATTGAGAAGATCATCCGCTTCCTGCAG
GGCCGCTCCTCCCGGGACTCATCTGCAGGCTCTGACACCAGTTTGGAGGGTGCTGCACCCATGGGTCCAA
Cctaccatac gatgttccagattacgctTAAGgatccccgccccctctccctccccccccccctaacgttac
tgggcgaagccgcttgggaataaggccggtgtgcggtttgtctatatgttatTTTTccaccatattgccgtct
tttggcaatgtgagggccccggaaacctggccctgtcttcttgacgagcattccctaggggtctttccctc
tcgccaaaggaatgcaaggtctgttgaatgtcgtgaaggaagcagttcctctggaagcttcttgaagaca
aacaacgtctgtagcgaccctttgcaggcagcggaacccccacctggcgacaggtgcctctgcggccaa
aagccacgtgtataagatacacctgcaaaggcggcacacccccagtgccacgttgtgagttggatagttg
tggaagagtc aaatggctctcctcaagcgtattcaacaaggggctgaaggatgcccagaaggtacccca
ttgtatgggatctgatctggggcctcggtgcacatgctttacatgtgttttagtcgaggttaaaaaaacgt
ctaggccccccgaaccacggggacgtggttttctttgaaaaacacgatgataagcttgcacacccac
aaggagacgaccttccatgaccgagtacaagcccacggtgcgcctcgccacccgcgacgacgtcccccg
gccgtacgcacctcgcgcgcggttcgccgactaccccgccacgcgccacacccgtcgacccggaccgcc
acatcgagcgggtcaccgagctgcaagaactcttccctcacgcgcgtcgggctcgacatcggaaggtgtg
ggtcgcggacgacggcgccgcggtggcggtctggaccacgcgggagagcgtcgaagcgggggcggtgttc
gccgagatcgggccgcgcgtggccgagttgagcggttcccggttgccgcgcagcaacagatggaaggcc
tcctggcgccgcacccggcccaaggagccgcggtggttcctggccacccgtcggcgctctcgcccgaccacca
gggcaagggctctgggcagcgccgtcgtgctccccggagtggaggcgccgagcgcgccgggggtgccgcgc
ttcctggagacctcgcgccccgcacacctcccccttctacgagcggtcgggttcaccgtcaccgcccagc
tcgaggtgccgaaggaccgcgcacctggtgcatgaccgcgaagcccggtgcctagacgcgtctggaaca
atcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaactatgttgctccttttacgt
atgtggatacgtctgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcattttctcctcc
ttgtataaatcctgggtgtgtctctttatgaggagttgtggccggttgtcaggcaacgtggcggtgtgt
gcactgtgtttgtgacgcaacccccactgggttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggac
tttcgctttccccctccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgtgctggacaggg
gctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgtgtcggggaagctgacgtcctttccatggctgctcg
cctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcgga
ccttcccttcccgcggcctgctgcgggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgcctcagacgagt
cggatctccctttgggcccgcctccccgcctggaattaattctgcagtcgagacctagaaaaacatggagc
aatcacaagtagcaatacagcagctaccaatgctgattgtgcctggctagaagcacaagaggaggaggag

gtgggttttccagtcacacctcaggtacctttaagaccaatgacttacaaggcagctgtagatccttagcc
acttttttaaagaaaagaggggactggaagggttaattcactcccaacgaagacaagatatccttgatct
gtggatctaccacacacaaggctacttccctgatttagcagaactacacaccagggccaggggtcagatat
ccactgacctttggatggtgctacaagctagtagcaggttagccagataaggtagaagaggccaataaag
gagagaacaccagcttggttacaccctgtgagcctgcatgggatggatgacccggagagagaagtgttaga
gtggaggtttgacagccgcttagcatttcatcacgtggcccgagagctgcatccggagtacttcaagaac
tgctgatatcgagcttgctacaagggactttccgctggggactttccagggaggcgtggcctgggcggga
ctggggagtgggcgagccctcagatcctgcatataagcagctgctttttgctgtactgggtctctctggt
tagaccagatctgagcctgggagctctctggctaactaggggaaccactgcttaagcctcaataaagctt
gccttgagtgttcaagtagtgtgtgccgtctgttggtgtgactctggtaactagagatccctcagaccc
tttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtagtagttcatgtcatcttattattcagtattttataacttg
caaagaaatgaatatcagagagttagagggccttgacattgctagcgtttaccgtcgacctctagctagag
cttggcgtaatcatgggtcatagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcacaattccacacaacata
cgagccggaagcataaagtgtaaagcctgggggtgcctaataagtgagtgagctaactcacattaattgcgttgc
gctcactgcccgtttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggccaacgcgcggg
gagaggcggtttgcgattgggcgctcttccgcttccctcgctcactgactcgctgcgctcggtcgctcgg
ctgcggcgagcggatatcagctcactcaaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataacgcag
gaaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaaggccgcttgctggcggttttt
ccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgaca
ggactataaagataaccaggcggtttccccctggaagctccctcgctgcgctctcctgttccgacctgccc
ttaccggatacctgtccgccttttctcccttcgggaagcgtggcgcttttctcatagctcacgctgtaggta
tctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctgggctgtgtgcacgaaccccccgttcagcccagccgc
tgcgcttatccggtaactatcgtcttgagtccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcag
ccactggtaacaggatttagcagagcgaggtatgtaggcgggtgctacagagttcttgaagtgggtggcctaa
ctacggctacactagaagaacagtatgttggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaaga
gttggttagctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcgggtggtttttttgtttgcaagcagcaga
ttacgcgcagaaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaa
cgaaaactcacgttaagggtttttggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaat
taaaaatgaagtttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaaacttgggtctgacagttaccaatgcttaa
tcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccgtcggtga
gataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctca
ccggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggaaggccgagcgcagaagtgggtcctgcaactt
tatccgcctccatccagtctattaattgttgccgggaagctagagtaagtagttcgccagttaatagttt
gcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtgggtgtcacgctcgctcgtttggtatggcttcattcagc
tccggttccaacgatcaaggcgagttacatgatcccccattgttggtgcaaaaaagcgggttagctccttcg
gtcctccgatcgttgctcagaagtaagttggccgcagtggttatcactcatgggttatggcagcactgcataa
ttctcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactgggtgagtactcaaccaagtcattctga

gaatagtgtatgcggcgaccgagttgctcttgcccggcggtcaatacgggataataccgcgccacatagca
gaactttaaaagtgtcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgtt
gagatccagttcgatgtaacccactcgtgcacccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgtt
tctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataagggcgacacggaaatgttgaa
tactcactactcttcctttttcaatattattgaagcatttatcagggttattgtctcatgagcggatacat
atttgaatgtattttagaaaaataaacaataggggttccgcgcacatttccccgaaaagtgccacctgac
gtcgacggatcgggagatcaacttggtttattgcagcttataatggttacaataaagcaatagcatcaca
aatttcacaaataaagcatttttttctactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatctt
atcatgtctggatcaactggataactcaagctaacccaaatcatcccaaacttcccacccataccctat
taccactgccaaattacctgtggtttcatttactctaaacctgtgattcctctgaattattttcattttaa
agaaattgtatttgttaaatatgtactacaaacttagtagt

[0512] En determinadas realizaciones, se proporciona un método para determinar la modulación del receptor alfa estéril y Toll/interleucina-1 que contiene el motivo 1 (SARM1) mediante un compuesto candidato, dicho método comprende:

proporcionar una solución que comprenda una proteína SARM1 y el compuesto candidato;

añadir a la solución nicotinamida mononucleótido (NMN) y nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺); y

medir la cantidad de NAD⁺ restante en solución para determinar la modulación de SARM1 por el compuesto candidato.

[0513] En ciertas realizaciones, la medición comprende un paso de detección fluorescente.

[0514] En ciertas realizaciones, la proteína SARM1 es una proteína que comprende al menos alrededor del 60%, o al menos alrededor del 70%, o al menos alrededor del 80%, o al menos alrededor del 90%, o al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 97%, o al menos alrededor del 99% de homología de secuencia a la proteína SARM1 nativa.

[0515] En ciertas realizaciones, la proteína SARM1 comprende una etiqueta fluorescente.

[0516] En ciertas realizaciones, la proteína SARM1 se proporciona utilizando SEQ. ID. 1, o un derivado del mismo. En ciertas realizaciones, la derivada comprende al menos alrededor del 60%, o al menos alrededor del 70%, o al menos alrededor del 80%, o al menos alrededor del 90%, o al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 97%, o al menos alrededor del 99% de homología de secuencia a SEQ. ID. 1. En ciertas realizaciones, la proteína SARM1 se proporciona utilizando SEQ. ID. 1.

[0517] En ciertas realizaciones, el compuesto candidato es un inhibidor de SARM1.

[0518] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por alguien de habilidad ordinaria en el arte al que pertenece esta divulgación.

[0519] La divulgación ilustrativamente descrita en este documento puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitaciones o limitaciones, no divulgados específicamente en este documento. Así, por ejemplo, los términos "comprende", "incluye", "contiene", etc. se leerá de forma expansiva y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en este documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del alcance de las reclamaciones.

[0520] Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan expresamente por referencia en su totalidad, en la misma medida que si cada una se incorporara por referencia individualmente. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones.

[0521] Debe entenderse que, si bien la divulgación se ha descrito junto con las realizaciones anteriores, la descripción y los ejemplos anteriores tienen la intención de ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la divulgación.