

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 994**

51 Int. Cl.:

C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2018** **PCT/US2018/049197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019** **WO19046779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018** **E 18850713 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2023** **EP 3676297**

54 Título: **Compuestos, composiciones y métodos**

30 Prioridad:

01.09.2017 US 201762553750 P
21.12.2017 US 201762609267 P
23.02.2018 US 201862634721 P
12.07.2018 US 201862697281 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.11.2023

73 Titular/es:

DENALI THERAPEUTICS INC. (100.0%)
161 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es:

CRAIG, ROBERT A., II;
ESTRADA, ANTHONY A.;
FENG, JIANWEN A.;
LEXA, KATRINA W.;
OSIPOV, MAKSIM;
SWEENEY, ZACHARY K. y
DE VICENTE FIDALGO, JAVIER

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 952 994 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos, composiciones y métodos

5 CAMPO

[0001] La presente divulgación se refiere en general a moduladores de moléculas pequeñas del factor de iniciación eucariota 2B y su uso como agentes terapéuticos, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades mediadas por ellos, como Alzheimer, Parkinson, ALS, demencia frontotemporal y cáncer.

10

FONDO

15

[0002] Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson (PD), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Alzheimer (AD) y la demencia frontotemporal (FTD) tienen un efecto negativo en la vida de millones de personas.

20

[0003] Los complejos proteicos multisubunidad factor de iniciación eucariota 2B y factor de iniciación eucariota 2 son necesarios para la iniciación y regulación de la síntesis proteica en células eucariotas. El factor de iniciación eucariota 2B está compuesto por cinco subunidades (α , β , γ , δ y ϵ), y el factor de iniciación eucariota 2 está compuesto por tres subunidades (α , β y γ). El factor de iniciación eucariota 2B funciona como un factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) que cataliza el intercambio de guanosina-5'-difosfato (GDP) con guanosina-5'-trifosfato (GTP) en el factor de iniciación eucariota 2, permitiendo así que el factor de iniciación eucariota 2 unido a GTP se una al ARN de transferencia de metionina iniciador e inicie la síntesis de proteínas.

25

[0004] El factor de iniciación eucariota 2B es activo cuando está complejado como un dímero de diez subunidades. El factor de iniciación eucariota 2 es activo cuando se une a GTP e inactivo cuando se une a GDP. Además, cuando la subunidad α del factor de iniciación eucariota 2 se fosforila en la serina 51, inhibe y regula la actividad de intercambio de nucleótidos de guanina del factor de iniciación eucariota 2B. En su forma fosforilada, el factor de iniciación eucariota 2 permanece en un estado inactivo unido al GDP y se bloquea la iniciación de la traducción.

30

35

[0005] La interacción entre el factor de iniciación eucariota 2B y el factor de iniciación eucariota 2 desempeña un papel importante en la vía de la respuesta integrada al estrés (ISR). La activación de esta vía conduce en parte a la expresión de ATF4 (Factor de Transcripción de Activación 4) y a la formación de gránulos de estrés. La activación aberrante del ISR se encuentra en múltiples enfermedades neurodegenerativas, con un fuerte vínculo funcional con la patología caracterizada por la proteína de unión al ADN proteína de unión al ARN/gránulo de estrés TAR (TARDBP), también conocida como TDP43. La activación de eIF2B inhibe la ISR y la formación de gránulos de estrés dependientes de la ISR y resulta neuroprotectora en múltiples modelos de enfermedad.

40

45

[0006] El deterioro de la actividad del factor de iniciación eucariota 2B está correlacionado con la activación de la vía ISR que está implicada en una variedad de enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. Las mutaciones en TDP43 y otras proteínas de unión al ARN/proteínas de los gránulos de estrés alteran la dinámica de los gránulos de estrés y causan ALS. La inhibición de la vía ISR puede bloquear y promover la disolución de los gránulos de estrés. Además, se han identificado mutaciones en las subunidades humanas del factor de iniciación eucariota 2B que causan leucoencefalopatía con desaparición de sustancia blanca (VWM) y ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central (CACH). En los pacientes con VWM/CACH, las lesiones de la sustancia blanca se deterioran gravemente y los trastornos neurológicos se agravan después de las tensiones, y sus actividades de intercambio de nucleótidos de guanina del factor de iniciación eucariota 2B suelen ser inferiores a lo normal.

50

DESCRIPCIÓN

55

[0007] En el presente documento se proporcionan compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, que son útiles para tratar y/o prevenir enfermedades mediadas, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B, como enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, neurodegeneración en la enfermedad priónica) y cáncer.

60

[0008] En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que modulan la actividad del factor de iniciación eucariota 2B. En algunas realizaciones, los compuestos modulan la regulación del factor de iniciación eucariota 2B. En algunos aspectos, los compuestos modulan la inhibición del factor de iniciación eucariota 2B por el factor de iniciación eucariota 2 fosforilado. En algunas realizaciones, los compuestos interfieren con la interacción entre el factor de iniciación eucariota 2B y el factor de iniciación eucariota 2 fosforilado. En algunas realizaciones, el factor de iniciación eucariota 2 fosforilado está fosforilado en su subunidad alfa (factor de iniciación eucariota 2 α fosfato).

65

[0009] En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que actúan como activadores del factor de iniciación eucariota 2B aumentando su actividad de intercambio de nucleótidos GDP/GTP. En algunas realizaciones, los compuestos promueven la formación de dímeros del factor de iniciación eucariota 2B. En otras realizaciones, los

compuestos potencian la actividad del factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) del factor de iniciación eucariota 2B. En otras realizaciones, los compuestos aumentan la actividad del factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) del factor de iniciación eucariota 2B sobre su sustrato factor de iniciación eucariota 2/GDP.

5 **[0010]** En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que desensibilizan las células a los efectos deletéreos de la inhibición del factor de iniciación eucariota 2B. En algunas realizaciones, los efectos deletéreos incluyen la expresión de ATF4 y la formación de gránulos de estrés.

10 **[0011]** En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 **[0012]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros.

20 **[0013]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la regulación del factor de iniciación eucariota 2B, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

25 **[0014]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para promover o estabilizar la formación de dímeros del factor de iniciación eucariota 2B, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

30 **[0015]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para promover la actividad del factor de iniciación eucariota 2B, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

35 **[0016]** En otra realización, se proporciona un compuesto como el descrito en el presente documento para su uso en un método para desensibilizar células a la fosforilación del factor de iniciación eucariota 2, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como el descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un estereoisómero, o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

40 **[0017]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para inhibir la vía de respuesta de estrés integrada, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

45 **[0018]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para inhibir la formación de gránulos de estrés, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

50 **[0019]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para inhibir la expresión de ATF4, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

55 **[0020]** En otra realización, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para inhibir la traducción de ATF4, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite.

[0021] La divulgación también proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos, y un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en métodos de uso (o administración) y fabricación de los compuestos. La divulgación proporciona además compuestos o composiciones de los mismos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B. Además, la divulgación proporciona usos de los compuestos o composiciones de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Definiciones

[0022] Tal y como se utilizan en la presente especificación, las siguientes palabras, frases y símbolos tienen en general el significado que se indica a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

[0023] Un guión ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-C(O)NH_2$ se une a través del átomo de carbono. Un guión al principio o al 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 discontinua trazada a través de una línea en una estructura indica un punto específico de unión de un grupo. A menos que sea necesario desde el punto de vista químico o estructural, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad ni estereoquímica.

[0024] El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0025] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En algunas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Asimismo, las formas singulares "un" y "el" 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 técnica.

[0026] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificada o ramificada. Como se usa aquí, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo_{C₁₋₂₀}), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo_{C₁₋₁₂}), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo_{C₁₋₈}), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo_{C₁₋₆}) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo_{C₁₋₄}). Algunos ejemplos de grupos alquilo son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se denomina por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, pueden incluirse todos los isómeros posicionales que tengan ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye el 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 el n-propilo (es decir $-(CH_2)_2CH_3$) y isopropilo (es decir $-CH(CH_3)_2$).

[0027] Pueden utilizarse algunos 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, etilenilo y propilenilo), grupo "arilenilo" o grupo "arilenilo" (por ejemplo, fenilenilo o naftilenilo, o quinolinilo para el heteroarilenilo), respectivamente. Asimismo, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando en el presente documento se hace referencia a combinaciones de grupos como una sola fracción, por ejemplo, arilalquilo o aralquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el que la fracción está unida al resto de la molécula.

[0028] "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo_{C₂₋₂₀}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo_{C₂₋₈}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo_{C₂₋₆}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo_{C₂₋₄}). Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0029] "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo_{C₂₋₂₀}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo_{C₂₋₈}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo_{C₂₋₆}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo_{C₂₋₄}). El término "alquinilo" también incluye los grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0030] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquilo-O-". Algunos ejemplos de grupos alcoxi son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-

propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0031] "Alcoxialquilo" se refiere al grupo "alquilo-O-alquilo".

5 **[0032]** "Alquiltio" se refiere al grupo "alquilo-S-". "Alquilsulfinilo" se refiere al grupo "alquilo-S(O)-". "Alquilsulfonilo" se refiere al grupo "alquilo-S(O)₂-". "Alquilsulfonilalquilo" se refiere a -alquilo-S(O)₂-alquilo.

10 **[0033]** "Acilo" se refiere a un grupo -C(O)R^y, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen, por ejemplo, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

15 **[0034]** "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, donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en el presente documento, o R^y y R^z se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en el presente documento.

20 **[0035]** "Amino" se refiere al grupo -NR^yR^z en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

25 **[0036]** "Aminoalquilo" se refiere al grupo "-alkyl-NR^yR^z", en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

30 **[0037]** "Amidino" se refiere a -C(NR^y)(NR^z)₂, donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

35 **[0038]** "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático con un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico), incluidos los sistemas fusionados. Como se utiliza aquí, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, arilo C₆₋₂₀), de 6 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, arilo C₆₋₁₂), o de 6 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, arilo C₆₋₁₀). Ejemplos de grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no engloba ni se solapa en modo alguno con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillos resultante es heterociclilo.

40 **[0039]** "Aralquilo" o "Aralquilo" se refiere al grupo "aril-alquilo-".

45 **[0040]** "Carbamoilo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoilo" que se refiere al grupo -O-C(O)NR^yR^z como a un grupo "N-carbamoilo" que se refiere al grupo -NR^yC(O)OR^z, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

[0041] "Éster carboxílico" o "éster" se refieren tanto a -OC(O)R^x como a -C(O)OR^x, donde R^x es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

50 **[0042]** "Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 o 2) átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo ciano (-CN).

55 **[0043]** "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado con un anillo único o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace) y los sistemas de anillos fusionados carbocíclicos que tienen al menos un átomo de carbono sp³ (es decir, al menos un anillo no aromático). Como se usa aquí, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en 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]octanilo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Además, el término cicloalquilo pretende abarcar cualquier anillo no aromático que pueda fusionarse con un anillo arilo, independientemente de la unión con el resto de la molécula. Aún más, el cicloalquilo también incluye el "espirocicloalquilo" cuando hay dos posiciones de sustitución en el mismo átomo de carbono, por ejemplo espiro[2.5]octanilo, espiro[4.5]decanilo o espiro[5.5]undecanilo.

60

65

[0044] "Cicloalcoxi" se refiere a "-O-cicloalquilo".

[0045] "Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo "cicloalquilo-alquilo".

5 [0046] "Cicloalquilcoxi" se refiere a "-O-alquilo-cicloalquilo".

[0047] "Guanidino" se refiere a $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, donde cada R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

10 [0048] "Hidrazino" se refiere a $-NHNH_2$.

[0049] "Imino" se refiere a un grupo $-C(NR^y)R^z$, donde R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

15 [0050] "Imido" se refiere a un grupo $-C(O)NR^yC(O)R^z$, en el que R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

20 [0051] "Halógeno" o "halo" se refiere a los átomos que ocupan el grupo VIIA de la tabla periódica, como fluoro, cloro, bromo o yodo.

25 [0052] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de moléculas halógenas unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares.

[0053] "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno.

35 [0054] "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo hidroxilo.

[0055] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos cada uno 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 ramificadas o no ramificadas con carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden sustituirse 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, en los que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, etc.), tioéteres (por ejemplo, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, etc.), sulfonas (por ejemplo, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, etc.), y aminas (por ejemplo, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, etc., donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en el presente documento). Como se usa aquí, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

55 [0056] "Heteroalquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente (es decir, alquileno) en el que uno o más (por ejemplo, de uno a cinco o de uno a tres) de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen cada uno independientemente por el mismo o diferente grupo heteroatómico, siempre que cuando L sea heteroalquileno entonces el punto de unión del heteroalquileno al pirano sea a través de un átomo de carbono. Los grupos "heteroalquileno" deben tener al menos un carbono y al menos un grupo heteroatómico dentro de la cadena. Además, cuando L es heteroalquileno, el punto de unión del heteroalquileno a $-R^2$ puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. El término "heteroalquileno" incluye cadenas saturadas ramificadas o no ramificadas con carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden sustituirse 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, en los que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos heteroalquileno son, por ejemplo $-CH_2OCH_2$ -, $-CH(CH_3)OCH_2$ -, $-CH_2CH_2OCH_2$ -, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$ -, $-CH_2SCH_2$ -, -

CH(CH₃)SCH₂-, -CH₂CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂SCH₂CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)₂CH₂-, -CH(CH₃)S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂-, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂NR^yCH₂-, -CH(CH₃)NR^yCH₂-, -CH₂CH₂NR^yCH₂-, -CH₂CH₂NR^yCH₂CH₂NR^yCH₂-, etc., donde R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento). Como se usa aquí, el heteroalquileo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo. Tal como se utiliza aquí, el término "heteroalquileo" no incluye grupos como las amidas u otros grupos funcionales que tengan un oxo presente en uno o más átomos de carbono.

[0057] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un anillo único, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂), o de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₈), y de 1 a 5 heteroátomos en anillo, de 1 a 4 heteroátomos en anillo, de 1 a 3 heteroátomos en anillo, de 1 a 2 heteroátomos en anillo, o 1 heteroátomo en anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertos casos, el heteroarilo incluye sistemas de anillos de 5 a 10 miembros, sistemas de anillos de 5 a 7 miembros o sistemas de anillos de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene independientemente de 1 a 4 heteroátomos de anillo, de 1 a 3 heteroátomos de anillo, de 1 a 2 heteroátomos de anillo o 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoindolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo-naftofuranilo, benzoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotiriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Algunos ejemplos de anillos heteroarilo fusionados son, entre otros, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, en los que el heteroarilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, con uno o varios anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión con el resto de la molécula (es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). El heteroarilo no engloba ni se solapa con el arilo definido anteriormente.

[0058] "Heteroarilalquilo" se refiere al grupo "heteroarilalquilo-".

[0059] "Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiroheterociclilo. Un heterociclilo puede ser un anillo único o múltiples anillos en los que los anillos múltiples pueden estar fusionados, puenteados o espiro, y pueden comprender una o más (por ejemplo, de 1 a 3) fracciones oxo (=O) o N-óxido (-O⁻). Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede estar unido a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo). Además, el término heterociclilo engloba cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, que puede estar fusionado a un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de su unión al resto de la molécula. En el presente documento, el heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₂), de 2 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₀), de 2 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₈), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₁₂), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₈) o de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₆); que tengan de 1 a 5 heteroátomos anulares, de 1 a 4 heteroátomos anulares, de 1 a 3 heteroátomos anulares, de 1 a 2 heteroátomos anulares, o 1 heteroátomo anular seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo se incluyen, p. ej., azetidino, azepino, benzodioxolilo, benzo[b][1,4]dioxepino, 1,4-benzodioxano, benzopirano, benzodioxino, benzopirano, benzofuranilo, dioxolano, dihidropirano, hidropirano, tienil[1,3]ditianil, decahidroisoquinolil, furanilo, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, indolizininil, isoindolinil, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, oxazolidinil, oxiranil, oxetanil, fenotiazinil, fenoxazinil, piperidinil, piperazinilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tritiano, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo (es decir, e., tienilo), tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El término "heterociclilo" también incluye el "espiroheterociclilo" cuando hay dos posiciones de sustitución en el mismo átomo de carbono. Entre los ejemplos de anillos espiroheterocíclicos se incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, como oxabicyclo[2.2.2]octano, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano y 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano. Algunos ejemplos de anillos heterociclilo fusionados son, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, en los que el heterociclilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0060] "Heterociclilalquilo" se refiere al grupo "heterociclilalquilo-".

[0061] "Oxima" se refiere al grupo -CR^y(=NOH) en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

[0062] "Sulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2R^y$, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y tolueno sulfonilo.

[0063] "Sulfinilo" se refiere al grupo $-S(O)R^y$, donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Ejemplos de sulfinilo son metilsulfinilo, etilsulfinilo, fenilsulfinilo y tolueno sulfinilo.

[0064] "Sulfonamido" se refiere a los grupos $-SO_2NR^yR^z$ y $-NR^ySO_2R^z$, donde R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0065] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Asimismo, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o más (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado pueden o no sustituirse por una fracción distinta del hidrógeno.

[0066] El término "sustituido" utilizado en el presente documento se refiere a cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y/o heteroalquilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) átomo de hidrógeno se sustituye por un enlace a un átomo distinto de hidrógeno como, por ejemplo, pero no limitado a alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, guanadino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-NHNH_2$, $=NNH_2$, imino, imido, hidroxilo, oxo, oxima, nitro, sulfonilo, sulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tiocianato, $-S(O)OH$, $-S(O)_2OH$, sulfonamido, tiol, tioxo, N-óxido o $-Si(R^y)_3$, donde cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0067] En ciertas realizaciones, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo anteriores en los que uno o más (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) átomos de hidrógeno están sustituidos independientemente por deuterio, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$, o $-OCF_3$. En ciertas realizaciones, "sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen con $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, o $-CH_2SO_2NR^gR^h$. En lo anterior, R^g y R^h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo. En determinadas realizaciones, por "sustituido" también se entiende cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más (por ejemplo, 1 a 5 o 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un enlace a un amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, 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 de heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, halo, o alquilo opcionalmente sustituido con oxo, halo, amino, hidroxilo, o alcoxi.

[0068] Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante la definición de sustituyentes con otros sustituyentes añadidos ad infinitum (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos aquí descritos es de tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. Del mismo modo, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo con dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permitidos 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 el presente documento.

[0069] En ciertas realizaciones, tal como se utiliza aquí, la frase "uno o más" se refiere a uno a cinco. En ciertas realizaciones, tal como se utiliza aquí, la frase "uno o más" se refiere a uno a tres.

[0070] Cualquier compuesto o estructura que se indique en el presente documento, también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Estas formas de compuestos también pueden denominarse "análogos isotópicamente enriquecidos". Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras aquí representadas, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen

isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^{22}H , ^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. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0071] El término "análogos isotópicamente enriquecidos" incluye los "análogos deuterados" de los compuestos descritos en el presente documento en los que uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio, como un hidrógeno en un átomo de carbono. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto cuando se administra a un mamífero, en particular a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos son sintetizados por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando empezando materiales en qué uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0072] Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, menores necesidades de dosificación y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F , ^3H , ^{11}C puede ser útil para PET o SPECT u otros estudios de imagen. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Se entiende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente en un compuesto descrito en el presente documento.

[0073] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa 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 específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa al deuterio.

[0074] En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino, y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

[0075] Se proporciona también una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un análogo deuterado, un estereoisómero y una mezcla de estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0076] 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 otro modo indeseables. "Sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos aquí descritos se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, 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 de base. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. 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 etano sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares. Asimismo, pueden prepararse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, sólo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como las alquilaminas (es decir, NH_2 (alquilo)), dialquilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), alquilaminas sustituidas (es decir, NH_2 (alquilo sustituido)), di(alquilo sustituido) aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), tri(alquilo sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenilaminas (es decir, NH_2 (alquenilo)), dialquenilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenilaminas sustituidas (es decir, NH_2 (alquenilo sustituido)), di(alquenilaminas sustituidas) (es decir,

HN(alquenilo sustituido)₂), tri(alquenilaminas sustituidas) (es decir, N(alquenilo sustituido)₃), mono-, di- o tri-cicloalquilaminas (es decir, NH₂(cicloalquilo), HN(cicloalquilo)₂, N(cicloalquilo)₃), mono-, di- o triarilaminas (es decir, NH₂(arilo), HN(arilo)₂, N(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.

[0077] El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y agua.

[0078] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la divulgación. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, etilacetato, ácido acético y etanolamina.

[0079] Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amidas pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácidos imídicos. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Así, se entiende que los compuestos que contienen amidas incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros amida.

[0080] Los compuestos de la invención, 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 invención pretende 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 sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante 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 de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

[0081] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención 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.

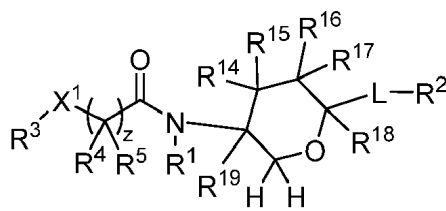
[0082] Los "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0083] Los centros relativos de los compuestos aquí representados se indican gráficamente utilizando el estilo de "enlace grueso" (líneas en negrita o paralelas) y la estereoquímica absoluta se representa utilizando enlaces en cuña (líneas en negrita o paralelas).

[0084] Por "profármaco" se entiende cualquier compuesto que libera *in vivo* un fármaco parental activo según una estructura descrita en el presente documento cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto descrito en el presente documento se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto descrito en el presente documento de tal manera que las modificaciones puedan escindirse *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 escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos parentales. Los profármacos incluyen compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxilo o sulfhidrilo de un compuesto descrito en el presente documento está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres (p. ej., derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (p. ej., N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos descritos en el presente documento, y similares. La preparación, selección y uso de profármacos se analiza en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

2. Compuestos

[0085] Aquí se proporcionan compuestos que son moduladores del factor de iniciación eucariota 2B. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

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

L es un anillo heterocíclico o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} ;

z es 0 o 1;

X^1 es O, NR^9 , o un enlace; siempre que cuando z sea 0, X^1 no sea O;

R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son independientemente hidrógeno, halo, ciano, $-NR^6R^7$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} , o R^{14} y R^{16} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} , o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un $C=O$, o R^{16} y R^{17} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un $C=O$;

R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{18} y R^{19} juntos forman un puente de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno a seis R^{10} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , o heterocíclico, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , o R^1 y R^5 juntos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

R^2 es alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

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

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} o alquino C_{2-12} , cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R^{11} ;

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

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

cada uno de R^6 , R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ o $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo de R^6 , R^7 y R^8 está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R^{12} ;

o dos de R^6 , R^7 y R^8 se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterocíclico independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo, oxo o alquilo C_{1-12} independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} o heterocíclico, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

cada R^{10} es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

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

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

cada R^{13} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, or $-NR^{30}C(O)OR^{31}$, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo de R^{13} está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C_{1-12} independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

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

o R^{20} y R^{21} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterocíclico

independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino.

[0086] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, o mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que:

L es un anillo heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹³;

z es 0 o 1;

X¹ es O, NR⁹, o un enlace; siempre que cuando z sea 0, X¹ no sea O;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alquilenilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R² es alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹;

o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ o -S(O)₁₋₂NR²⁰, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

o dos de R⁶, R⁷ y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo, oxo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R¹⁰ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, or -NR⁶C(O)OR⁷, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

cada R¹² es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹² está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R¹³ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹³ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R²⁰ y R²¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

o R²⁰ y R²¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y

cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente

sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino.

5

[0087] En ciertas realizaciones, cuando X¹ es un enlace, R³, R⁴ y R⁵ no son todos hidrógeno. En ciertas realizaciones, cuando X¹ es NR⁹, R³ y R⁴ juntos no forman un anillo heterocíclico. En ciertas realizaciones, cuando z es 0, y X¹ es un enlace, R³ no es hidrógeno. En ciertas realizaciones, cuando z es 0, y X¹ es un enlace, R³ no es hidrógeno ni metilo.

10

[0088] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, o mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que:

L es un anillo heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹³;

z es 0 o 1;

15

X¹ es O, NR⁹ o un enlace; siempre que cuando z sea 0, X¹ no sea O;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alquilenilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;

20

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹, o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

25

R² es alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

30

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

35

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ o -S(O)₁₋₂NR²⁰, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido de forma opcional con con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres R¹²;

40

o dos de R⁶, R⁷, y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo, oxo, o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo, o amino;

45

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

cada R¹⁰ es independientemente halo, hidroxi, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

50

cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, or -NR⁶C(O)OR⁷, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres R¹²;

55

cada R¹² es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(O)OR³¹, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹² está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino;

60

cada R¹³ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(O)OR³¹, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo,

65

cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹³ está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R²⁰ y R²¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo, o amino;

o R²⁰ y R²¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino; y

cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo, o amino;

o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino;

siempre que cuando X¹ sea un enlace, R³, R⁴ y R⁵ no sean todos hidrógeno; cuando z sea 0 y X¹ sea un enlace, R³ no sea hidrógeno; y cuando X¹ sea NR⁹, R³ y R⁴ juntos no formen un anillo heterocíclico.

[0089] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, o mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que: L es un anillo heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹³;

z es 0 y X¹ es un enlace;

o z es 1 y X¹ es O;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alquilenilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;

R¹ es hidrógeno;

R² es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno;

o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹²;

o dos de R⁶, R⁷, y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo, oxo, o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo, o amino;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, R¹¹;

cada R¹⁰ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

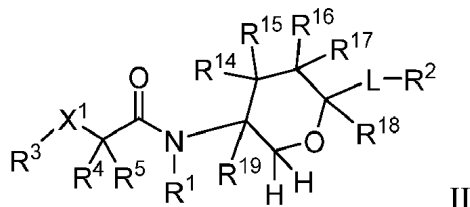
cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, or -NR⁶C(O)OR⁷, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ está independientemente sustituido de forma opcional con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres R¹²;

cada R¹² es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹² está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R¹³ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquilenilo

C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹³ está independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino; cada R²⁰ y R²¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo, o amino; o R²⁰ y R²¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino; y cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo, o amino; o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido por uno a cinco, o uno a cuatro, o uno a tres, oxo, halo, hidroxilo o amino; siempre que cuando X¹ sea un enlace, R³, R⁴ y R⁵ no sean todos hidrógeno; cuando z sea 0 y X¹ sea un enlace, R³ no sea hidrógeno; y cuando X¹ sea NR⁹, R³ y R⁴ juntos no formen un anillo heterocíclico.

[0090] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula II:



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

L es un anillo heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹³;

X¹ es O, NR⁹ o un enlace;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alqueno C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R² es alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹;

o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ o -S(O)₁₋₂NR²⁰, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

o dos de R⁶, R⁷ y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo, oxo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R¹⁰ es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸.

$2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, or $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{11} está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R^{12} ; cada R^{12} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, or $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{12} está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C_{1-12} independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R^{13} es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, or $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^{13} está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C_{1-12} independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

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

o R^{20} y R^{21} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y

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

o R^{30} y R^{31} se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C_{1-12} independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino.

[0091] En ciertas realizaciones, cuando X^1 es un enlace, R^3 , R^4 y R^5 no son todos hidrógeno. En ciertas realizaciones, cuando X^1 es NR^9 , R^3 y R^4 juntos no forman un anillo heterocíclico. En ciertas realizaciones, cuando X^1 es un enlace, R^3 , R^4 y R^5 no son todos hidrógeno, y cuando X^1 es NR^9 , R^3 y R^4 juntos no forman un anillo heterocíclico. En ciertas realizaciones, cuando L (o el anillo A) es un heterociclilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo opcionalmente sustituido o el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido no está unido al pirano a través de un átomo de nitrógeno. En ciertas realizaciones, el compuesto no es (3*R*-*trans*)-N-[6-(3,4-dihidro-5-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)tetrahydro-2H-piran-3-il]-acetamida.

[0092] En una realización, el compuesto no se selecciona entre:

N-((3*R*,6*S*)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-il)-6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinamida,

(3'*R*,4'*S*,5'*R*)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoro-4-piridinil)-1",2"-dihidro-4,4-dimetil-2"-oxo-N-[(3*R*,6*S*)-tetrahydro-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2H-piran-3-il]-dispiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-[3H]indole]-5'-carboxamida,

1,5-anidro-2-[[[(3'*R*,4'*S*,5'*R*)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,3-bis(fluorometil)-1",2"-dihidro-2"-oxodispiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-[3H]indol]-5'-il]carbonil]amino]-2,3,4-trideoxi-6-O-metil-D-eritrohexitol,

1,5-anidro-2-[[[(3'*R*,4'*S*,5'*R*)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoro-4-piridinil)-1",2"-dihidro-4,4-dimetil-2"-oxodispiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-[3H]indol]-5'-il]carbonil]amino]-2,3,4-trideoxi-6-O-metil-D-eritrohexitol,

1,5-anidro-2-[[[(3'*R*,4'*S*,5'*R*)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoro-4-piridinil)-1",2"-dihidro-4,4-dimetil-2"-oxodispiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3[3H]indol]-5'-il]carbonil]amino]-2,3,4,6-tetradeoxi-6-(metilsulfonil)-D-eritrohexitol,

6-[acetyl(2-hidroxietil)amino]-1,5-anidro-2-[[[(3'*R*,4'*S*,5'*R*)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoro-4-piridinil)-1",2"-dihidro-4,4-dimetil-2"-oxodispiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-[3H]indol]-5'-il]carbonil]amino]-2,3,4,6-tetradeoxi-D-eritrohexitol,

N-[(3-clorofenil)metil]-6-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-5-[2-tetrahydro-5-[(2-hidroxiacetil)amino]-2H-piran-2-il]etoxi]-2-quinazolinocarboxamida,

N-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-6-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-5-[2-tetrahydro-5-[(2-hidroxiacetil)amino]-2H-piran-2-il]etoxi]-2-quinazolinocarboxamida,

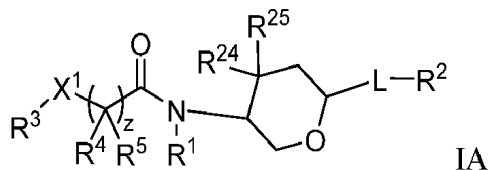
1,5-anidro-6-O-(6-ciano-4-quinolinil)-2,3,4-trideoxi-2-[[[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-*b*]-1,4-tiazin-6-il)carbonil]amino]-D-eritrohexitol,

1,5-anidro-2,3,4-trideoxi-2-[[[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-*b*]-1,4-tiazin-6-il)carbonil]amino]-6-O-(2-metoxi-8-quinolinil)-D-eritrohexitol, e

1,5-anidro-2,3,4-trideoxi-2-[[[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-pirido[3,2-*b*]-1,4-tiazin-6-il)carbonil]amino]-6-O-(3-metoxi-5-quinoxaliny)-D-eritrohexitol,

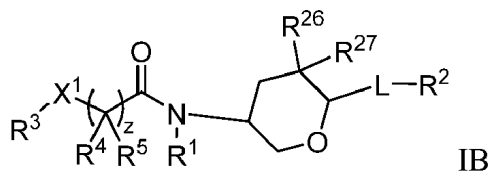
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo.

[0093] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IA:



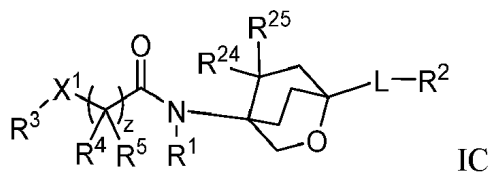
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que L, X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y z son como se definen en el presente documento, y R²⁴ y R²⁵ son halo de forma independiente. En ciertas realizaciones, R²⁴ y R²⁵ son fluoro.

[0094] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IB:



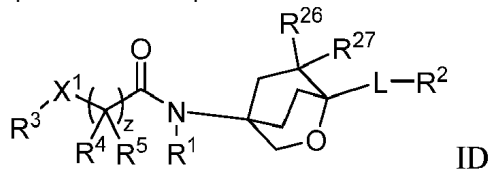
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que L, X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y z son como se definen en el presente documento, y R²⁶ y R²⁷ son halo de forma independiente. En ciertas realizaciones, R²⁶ y R²⁷ son fluoro.

[0095] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IC:



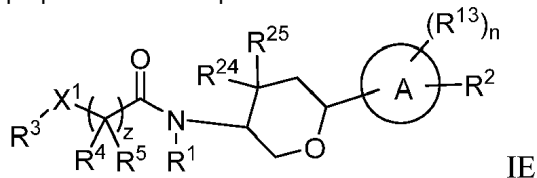
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que L, X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y z son como se definen en el presente documento, y R²⁴ y R²⁵ son halo de forma independiente. En ciertas realizaciones, R²⁴ y R²⁵ son fluoro.

[0096] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula ID:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que L, X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y z son como se definen en el presente documento, y R²⁶ y R²⁷ son halo de forma independiente. En ciertas realizaciones, R²⁶ y R²⁷ son fluoro.

[0097] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IE:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que L, X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹³ y z son como se definen en el presente documento, el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, n es 0, 1 ó 2, y R²⁴ y R²⁵ son halo cada uno independientemente. En ciertas realizaciones, R²⁴ y R²⁵ son fluoro.

[0098] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IF:



15

20



[0100] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IH:



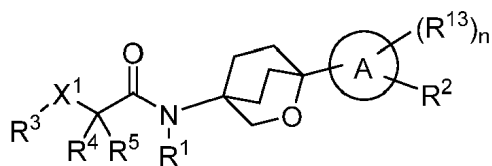
40 **[0101]** En ciertas realizaciones de las fórmulas IA, IC, IE e IG, R²⁴ y R²⁵ son independientemente hidrógeno o alcoxi C₁₋₆. En ciertas realizaciones, uno de R²⁴ y R²⁵ es hidrógeno y otro es metoxi.

45

55



65



IIB

5

10

o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que X^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{13} y n son como se definen en el presente documento, y el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo.

[0105] En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno.

15

[0106] En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} .

20

[0107] En ciertas realizaciones, L es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} .

25

[0108] En ciertas realizaciones, L es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno. En ciertas realizaciones, L es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{13} .

30

[0109] En ciertas realizaciones, L es un triazolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L es triazolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es triazolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} .

35

[0110] En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} .

40

[0111] En ciertas realizaciones, L es un heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L es un heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es un heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} .

45

[0112] En ciertas realizaciones, L es un anillo de heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno. En ciertas realizaciones, L es un anillo de heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es un anillo de heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{13} .

50

[0113] En ciertas realizaciones, L es un dihidroisoxazol u oxazolidina opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, L es dihidroisoxazol u oxazolidina opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} . En ciertas realizaciones, L es dihidroisoxazol u oxazolidina opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} .

55

[0114] En ciertas realizaciones, L está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{13} , donde cada R^{13} se selecciona independientemente de halo, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} .

60

[0115] En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-10} , o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de uno a seis) halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C_{1-12} , o R^1 y R^5 juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de uno a tres) R^{11} .

65

[0116] En ciertas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a seis R^{11} .

[0117] En ciertas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a seis R^{11} .

[0118] En ciertas realizaciones, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, azetidino, pirrolidino o tetrahydrofuranoilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a seis R¹¹.

[0119] En ciertas realizaciones, R² está sustituido con al menos un (por ejemplo, de uno a tres) R¹¹.

[0120] En ciertas realizaciones, R² es cicloalquilo C₃₋₁₀, opcionalmente sustituido con uno a seis R¹¹.

[0121] En ciertas realizaciones, R² es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con haloalcoxi C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R² es cicloalquilo sustituido con trifluorometoxi. En ciertas realizaciones, R² es 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.

[0122] En ciertas realizaciones, R² es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con (haloalcoxi C₁₋₆)metilo. En ciertas realizaciones, R² es cicloalquilo sustituido con (trifluorometoxi)metilo. En ciertas realizaciones, R² es 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo.

[0123] En ciertas realizaciones, R¹¹ es 1,1,1-trifluoroetil, 1,1-difluoroetil, triazol-2-il, trifluorometiltio, trifluorometoxi o ciclopropilo.

[0124] En ciertas realizaciones, R¹¹ es hidroxilo, haloalcoxi C₁₋₆, halo, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, fenilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxícicloalcoxi C₁₋₆ o halofenoxi.

[0125] En ciertas realizaciones, R² es 1-fluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclopropilo, 3-(trifluorometil)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, fenilo, 3-cianociclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, hidroxíciclobutilo, N-terc-butoxi(carbonil)azetidín-3-il, N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il, N-terc-butoxi(carbonil)pirrolidín-3-il, tetrahydrofuranoilo, trifluoroetil, trifluorometoxi, 3-(difluorometoxi)ciclobutil, 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo, 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1,1,1-trifluoroetil)azetidín-3-il, 3-(triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometiltio)ciclobutilo, 3-(ciclopropil)ciclobutilo.

[0126] En ciertas realizaciones, R² es 1-fluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclopropilo, 3-(trifluorometil)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, fenilo, 3-cianociclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, hidroxíciclobutilo, N-terc-butoxi(carbonil)azetidín-3-il, N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il, N-terc-butoxi(carbonil)pirrolidín-3-il, tetrahydrofuranoilo, trifluoroetil, trifluorometoxi, 3-(difluorometoxi)ciclobutil, 3-(trifluorometoxi)ciclobutil, 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1,1,1-trifluoroetil)azetidín-3-il, 3-(triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometiltio)ciclobutilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-(ciclopropil)ciclobutilo.

[0127] En ciertas realizaciones, R² es 4-cloro-3-fluorofenilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.

[0128] En ciertas realizaciones, R² es 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1,1,1-trifluoroetil)azetidín-3-il, 3-(triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometiltio)ciclobutilo, o 3-(ciclopropil)ciclobutilo.

[0129] En ciertas realizaciones, R² es 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.

[0130] En ciertas realizaciones, R² es 4-cloro-3-fluorofenilo.

[0131] En ciertas realizaciones, X¹ es un enlace.

[0132] En ciertas realizaciones, X¹ es O o NR⁹.

[0133] En ciertas realizaciones, X¹ es O.

[0134] En ciertas realizaciones, X¹ es NR⁹. En ciertas realizaciones, R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de uno a tres) halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C₁₋₁₂.

[0135] En ciertas realizaciones, R³ es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0136] En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4-15 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-15 miembros, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4-15 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-15 miembros, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0137] En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es un cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

• **[0138]**

En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4-15 miembros, arilo o heteroarilo de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4-15 miembros, arilo o heteroarilo de 5-15 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0139] En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0140] En ciertas realizaciones, R³ es ciclobutilo, piridinilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es ciclobutilo, piridinilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0141] En ciertas realizaciones, R³ es ciclobutilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es ciclobutilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0142] En ciertas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0143] En ciertas realizaciones, R³ es fenilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones, R³ es fenilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno a tres halo.

[0144] En ciertas realizaciones, R³ es fenilo sustituido con cloro, fluoro o una combinación de los mismos.

[0145] En ciertas realizaciones, R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R³ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0146] En ciertas realizaciones, R³ es heteroarilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones, R³ es heteroarilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

[0147] En ciertas realizaciones, R³ es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo).

[0148] En ciertas realizaciones, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo).

[0149] En ciertas realizaciones, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo).

[0150] En ciertas realizaciones, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil, 6-(trifluorometil)piridin-3-il, 4-(trifluorometil)fenil, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il, 5-clorobenzo[d]tiazol-2-il, 7-cloroisoquinolin-3-il, 6-clorocroman-2-il, 3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-il, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutil.

[0151] En ciertas realizaciones, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-il, 4-(trifluorometil)fenilo, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il, 5-clorobenzo[d]tiazol-2-il, 7-cloroisoquinolin-3-il, 6-cloroquinolin-2-il, 6-fluoroisoquinolin-2-il, 6-(trifluorometil)quinolin-2-il, 6-cloroquinolin-2-il, 6-fluoroquinolin-2-il, 6,7-difluoroquinolin-2-il, 5,6-difluoroquinolin-2-il, 3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-il, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutil.

[0152] En ciertas realizaciones, z es 0. En ciertas realizaciones, z es 1.

[0153] En ciertas realizaciones, z es 0, X¹ es un enlace y R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, z es 0, X¹ es un enlace y R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.

[0154] En ciertas realizaciones, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

[0155] En ciertas realizaciones, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más (por

ejemplo, de uno a tres) halo, oxo, acetilo, amino o hidroxilo.

[0156] En ciertas realizaciones, R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno, halo o alcoxi C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un $C=O$. En ciertas realizaciones, R^{16} y R^{17} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un $C=O$.

[0157] En ciertas realizaciones, al menos dos de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son hidrógeno.

[0158] En ciertas realizaciones, R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son hidrógeno.

[0159] En ciertas realizaciones, al menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} es halo. En ciertas realizaciones, al menos dos de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son halo. En ciertas realizaciones, R^{14} y R^{15} son halo. En ciertas realizaciones, R^{16} y R^{17} son halo.

[0160] En ciertas realizaciones, al menos uno de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} es fluoro. En ciertas realizaciones, al menos dos de R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son fluoro. En ciertas realizaciones, R^{14} y R^{15} son fluoro. En ciertas realizaciones, R^{16} y R^{17} son fluoro.

[0161] En ciertas realizaciones, R^{14} y R^{16} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} .

[0162] En ciertas realizaciones, R^{14} y R^{16} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_3 .

[0163] En ciertas realizaciones, R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

[0164] En ciertas realizaciones, R^{18} y R^{19} forman juntos un puente de etileno. En ciertas realizaciones, R^{18} y R^{19} forman juntos un puente de metileno.

[0165] En ciertas realizaciones de las Fórmulas IIA o IIB, A es pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo; R^2 es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; y cada R^{11} es independientemente fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilmetilo o trifluorometilo.

[0166] En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno;

R^3 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo);

R^4 y R^5 son hidrógeno;

X^1 es O;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son hidrógeno; y

R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

[0167] En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno;

R^3 es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo);

R^4 y R^5 son hidrógeno;

X^1 es O;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son hidrógeno; y

R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

[0168] En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo o heteroarilo;

o R^1 es hidrógeno;

R^3 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo);

R^4 y R^5 son hidrógeno;

X^1 es O;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son hidrógeno; y

R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

[0169] En ciertas realizaciones, L es un anillo heterociclilo o heteroarilo;

R^1 es hidrógeno;

R^3 es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-((trifluorometoxi)ciclobutilo);

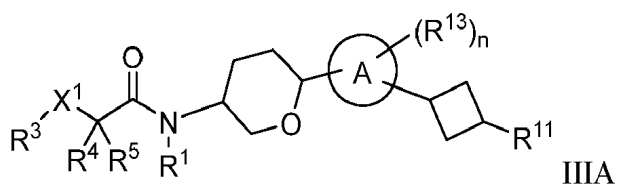
R^4 y R^5 son hidrógeno;

X^1 es O;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son hidrógeno; y

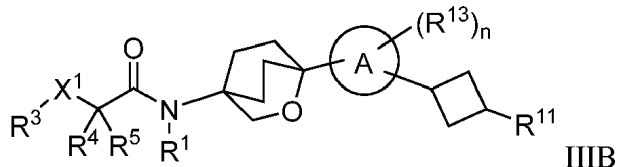
R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

[0170] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIIA:



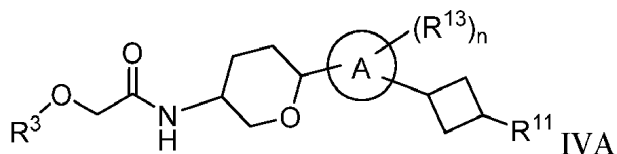
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0171] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIIB:



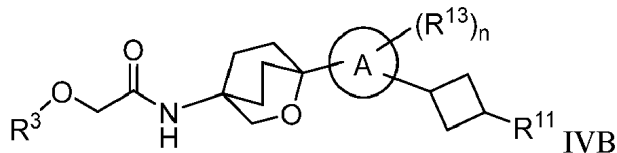
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0172] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IVA:



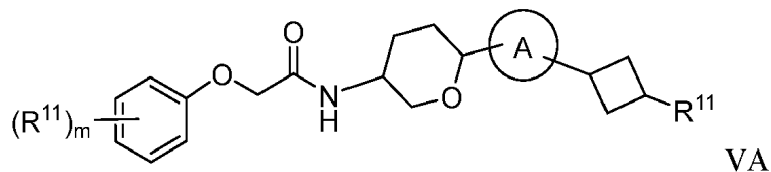
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0173] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IVB:



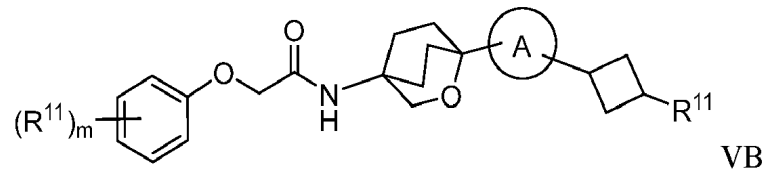
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0174] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VA:



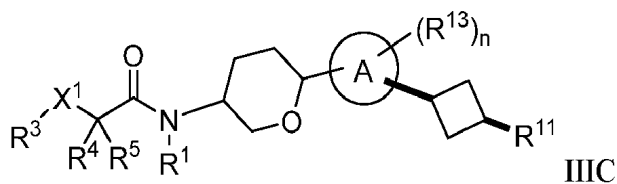
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, m es 0, 1 ó 2, y n es 0, 1 ó 2.

[0175] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VB:



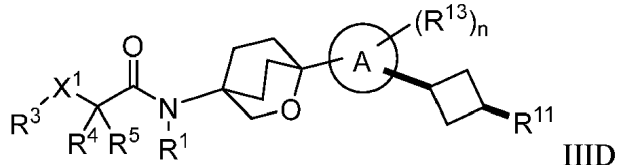
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, m es 0, 1 ó 2, y n es 0, 1 ó 2.

[0176] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIIC:



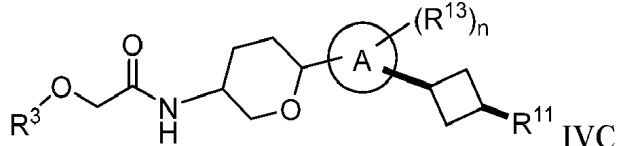
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0177] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIID:



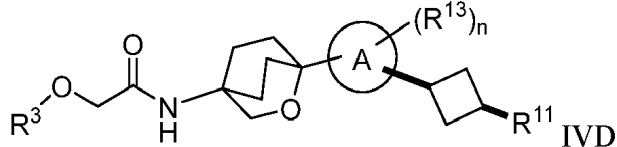
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0178] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IVC:



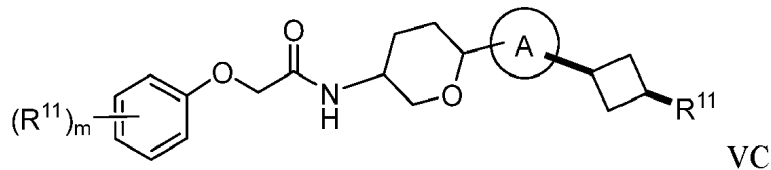
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0179] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula DIV:



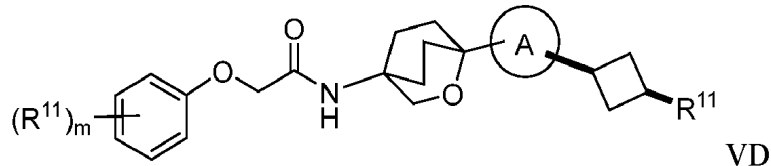
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0180] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VC:



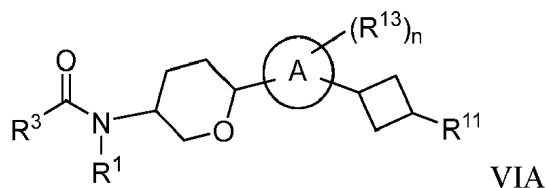
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, m es 0, 1 ó 2, y n es 0, 1 ó 2.

[0181] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VD:



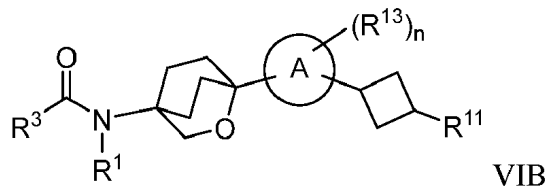
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, m es 0, 1 ó 2, y n es 0, 1 ó 2.

[0182] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VIA:



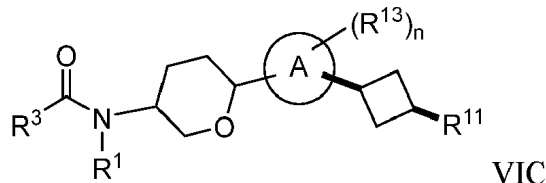
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0183] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VIB:



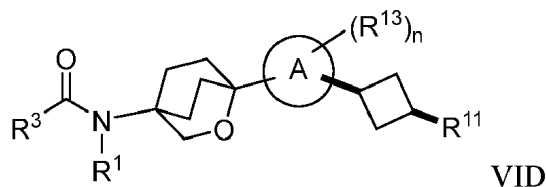
en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0184] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VIC:



en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0185] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VID:



en el que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2.

[0186] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIC, IIID, VIA, VIB, VIC o VID, R¹ es hidrógeno.

[0187] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA, VB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VD, VIA, VIB, VIC o VID, R¹¹ es (haloalcoxi C₁₋₆)metilo. En ciertas realizaciones, R¹¹ es (trifluorometoxi)metilo.

[0188] En ciertas realizaciones de Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA, VB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VD, VIA, VIB, VIC o VID, R¹¹ es 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, triazol-2-il, trifluorometilitio, trifluorometoxi o ciclopropilo.

[0189] En ciertas realizaciones de Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, VA, VB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VD, VIA, VIB, VIC o VID, R¹¹ es hidroxilo, haloalcoxi C₁₋₆, halo, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, fenilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxícicloalcoxi C₁₋₆ o halofenoxi.

[0190] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC o IIID, X¹ es un enlace.

[0191] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC o IIID, X¹ es O o NR⁹.

[0192] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC, o IIID, X¹ es O.

[0193] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC o IIID, X¹ es NR⁹. En ciertas realizaciones, R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, de uno a tres) halo, oxo, acetilo, amino, hidroxilo o alquilo C₁₋₁₂.

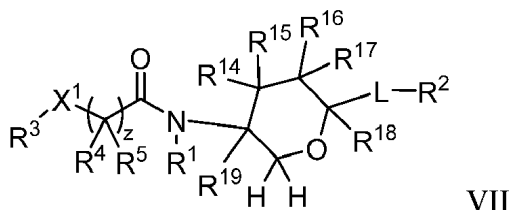
- 5 **[0194]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 10 **[0195]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es un cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones de las fórmulas IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es un cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 15 **[0196]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 20 **[0197]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es ciclobutilo, piridinilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es ciclobutilo, piridinilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 25 **[0198]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es ciclobutilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹. En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es ciclobutilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 30 **[0199]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 35 **[0200]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es fenilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es fenilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno a tres halo.
- 40 **[0201]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es fenilo sustituido con cloro, fluoro, o una combinación de los mismos.
- 45 **[0202]** En ciertas realizaciones de las fórmulas IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC o VID, R³ es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R³ es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R¹¹.
- 50 **[0203]** En ciertas realizaciones de Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es heteroarilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es heteroarilo independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo.
- 55 **[0204]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.
- 60 **[0205]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.
- 65 **[0206]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.
- [0207]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil, 6-(trifluorometil)piridin-3-il, 4-(trifluorometil)fenil, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il, 5-clorobenzo[d]tiazol-2-il, 7-cloroisoquinolin-3-il, 6-clorocroman-2-il, 3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-il, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutil.
- [0208]** En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IVA, IVB, IIIC, IIID, IVC, IVD, VIA, VIB, VIC, o VID, R³ es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-

difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-il, 4-(trifluorometil)fenil, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il, 5-clorobenzo[d]tiazol-2-il, 7-cloroisoquinolin-3-il, 6-cloroquinolin-2-il, 6-fluoroisoquinolin-2-il, 6-(trifluorometil)quinolin-2-il, 6-cloroquinolin-2-il, 6-fluoroquinolin-2-il, 6,7-difluoroquinolin-2-il, 5,6-difluoroquinolin-2-il, 3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-il, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutil.

[0209] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC o IIID, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

[0210] En ciertas realizaciones de la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC o IIID, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más (por ejemplo, de uno a tres) halo, oxo, acetilo, amino o hidroxilo.

[0211] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VII:



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

L es un anillo heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹³;

z es 0 o 1;

X¹ es O, NR⁹, o un enlace; siempre que cuando z sea 0, X¹ no sea O;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C=O, o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C=O;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R² es alquilo C₁₋₁₂-Z, alcoxi C₁₋₁₂-Z, heteroalquilo C₁₋₁₂-Z, -O-Z, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^x;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ o alquinilo C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹;

o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ o -S(O)₁₋₂NR²⁰, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

o dos de R⁶, R⁷ y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo, oxo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R¹⁰ es independientemente halo, hidroxi, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, or -NR⁶C(O)OR⁷, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

cada R¹² es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, or -NR³⁰C(O)OR³¹, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹² está independientemente sustituido opcionalmente con

uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R¹³ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹³ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R²⁰ y R²¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

o R²⁰ y R²¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada Z es independientemente hidrógeno, arilo o heteroarilo, donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^Y;

cada R^X se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -SR^E, -S(O)R^D, y -S(O)₂R^D;

cada R^Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, oxo, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, -S(R^F)_q, -S(O)R^D, -S(O)₂R^D y G¹; o 2 grupos R^Y en átomos adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo fusionado C₃₋₁₀, heterociclilo fusionado, arilo o heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido con uno a cinco R^X;

cada G¹ es independientemente cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde cada cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R^Z;

cada R^Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halo, ciano, -OR^A, -NR^BR^C, -NR^BC(O)R^D, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, -C(O)OR^D, y -S(O)₂R^D;

cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OH, o -C(O)OR^D;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^Z;

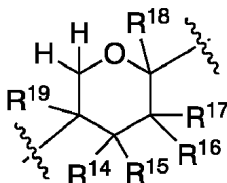
cada R^D es independientemente alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^E es independientemente hidrógeno alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^F es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo; y

q es 1, 3 ó 5.

[0212] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



está unida al resto de la molécula en la configuración trans, y el resto de la molécula incluyendo todas las variables son como se definen en las diversas realizaciones de la Fórmula I.

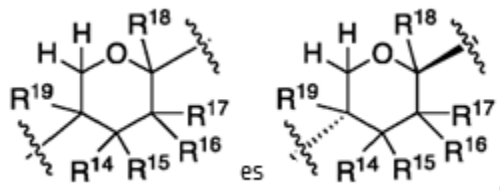
[0213] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



y el resto de la molécula incluyendo todas las variables son como se definen en las diversas realizaciones de la Fórmula I.

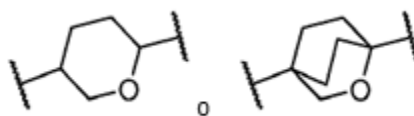
I.

[0214] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



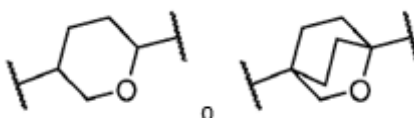
y el resto de la molécula incluyendo todas las variables son como se definen en las diversas realizaciones de la Fórmula I.

[0215] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, IVC, IVD, VA, VB, VC, VD, VIA, VIB, VIC, o VID, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



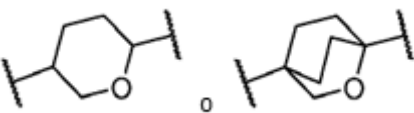
está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo.

[0216] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, IVC, IVD, VA, VB, VC, VD, VIA, VIB, VIC, o VID, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



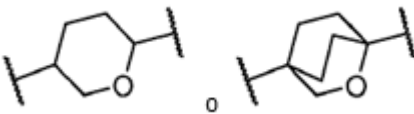
está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo.

[0217] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, IVC, IVD, VA, VB, VC, VD, VIA, VIB, VIC, o VID, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



está opcionalmente sustituido con uno a cuatro fluoros.

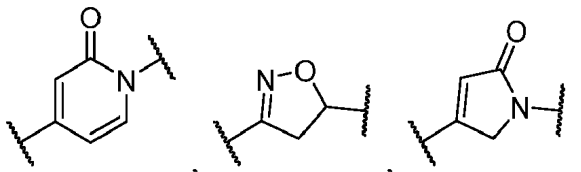
[0218] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, IVC, IVD, VA, VB, VC, VD, VIA, VIB, VIC, o VID, en el que la fracción de anillo que contiene oxígeno



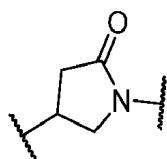
está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres fluoros.

[0219] En ciertas realizaciones, el anillo A es triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol o isoxazol.

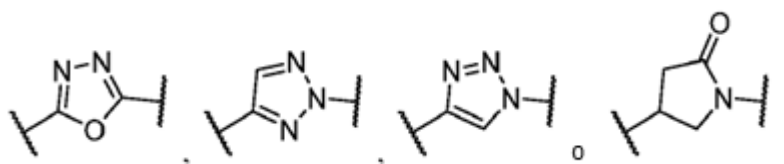
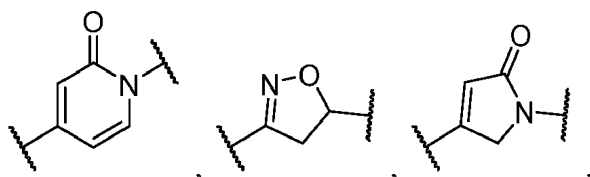
[0220] En ciertas realizaciones, L o el anillo A es



O



En ciertas realizaciones, L o el anillo A es



[0221] En ciertas realizaciones, al menos un R^{11} es halo.

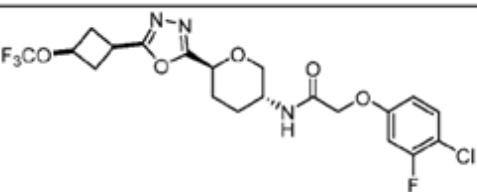
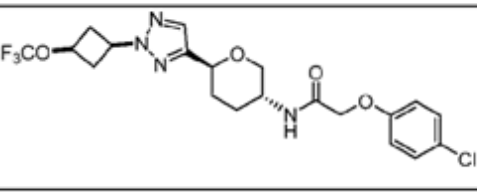
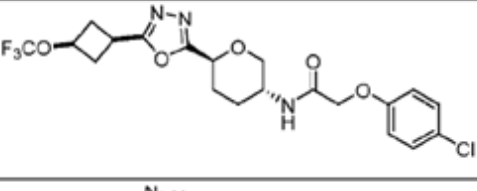
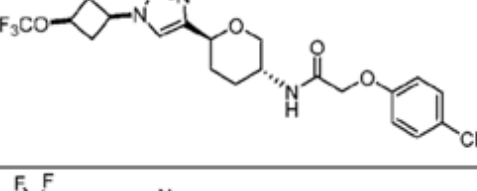
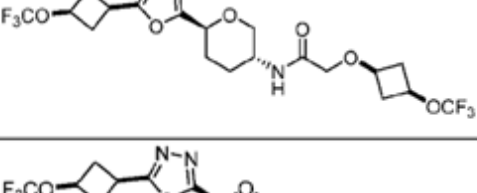
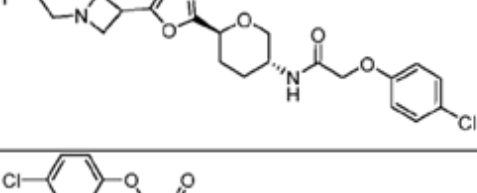
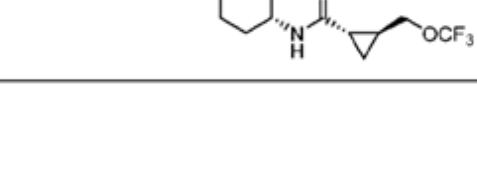
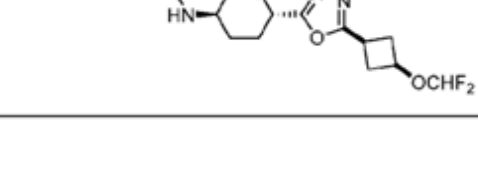
[0222] En ciertas realizaciones, al menos un R^{11} es haloalquilo C_{1-6} .

[0223] En ciertas realizaciones, al menos un R^{11} es $-OCF_3$.

[0224] En ciertas realizaciones, al menos un R^{11} es $-OCHF_2$.

[0225] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1:

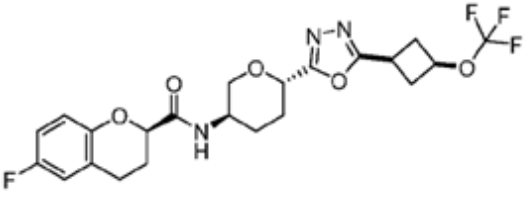
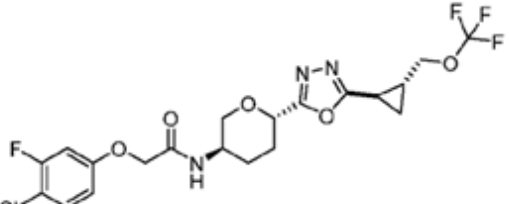
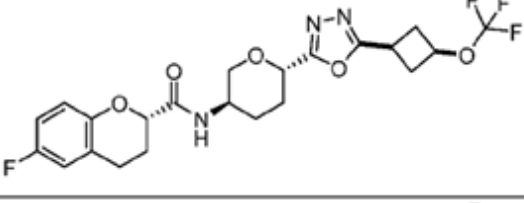
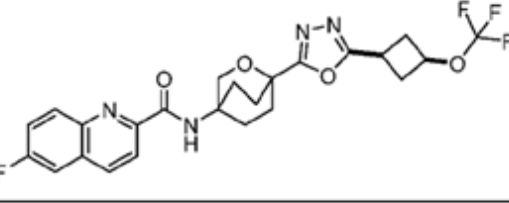
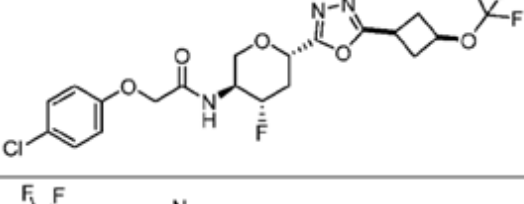
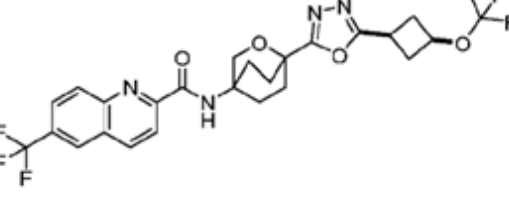
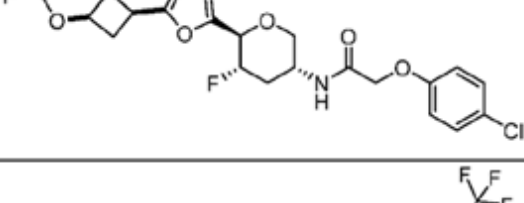
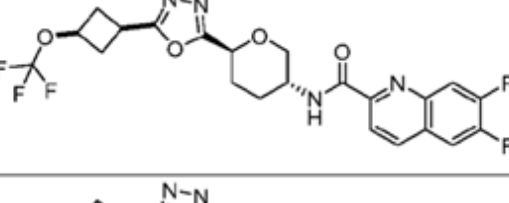
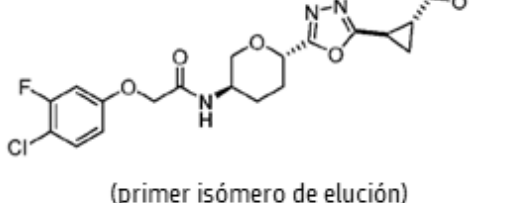
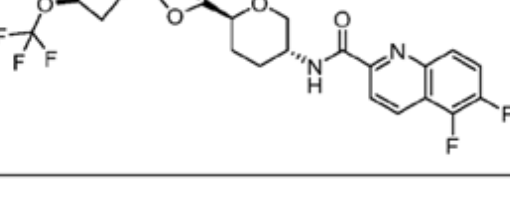
Tabla 1

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
1		5	
2		6	
3		7	
4		12	

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
13		22	
14		24	
15		25	
16		26	
17		27	
18		28	
19		30	
20		31	
21			

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
32		40	
33		41	
34		42	
35		43	
36		44	
37		45	
38		47	
39			

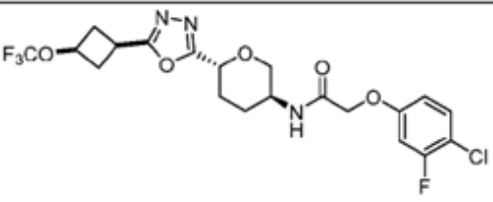
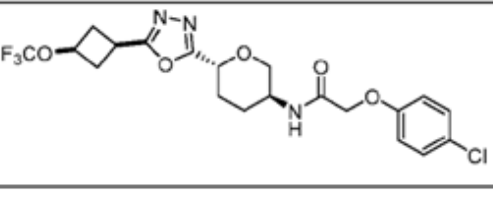
Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
48		56	
49		57	
50		58	
51		59	
52		60	
53		61	
54		62	
55			

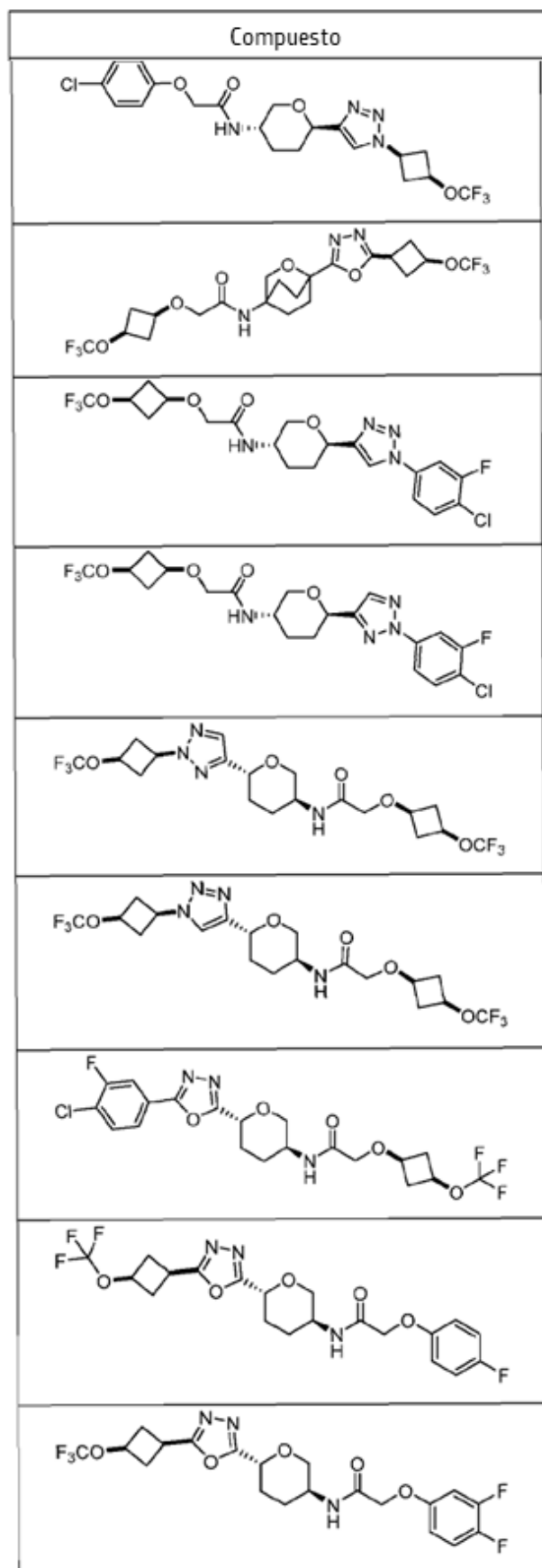
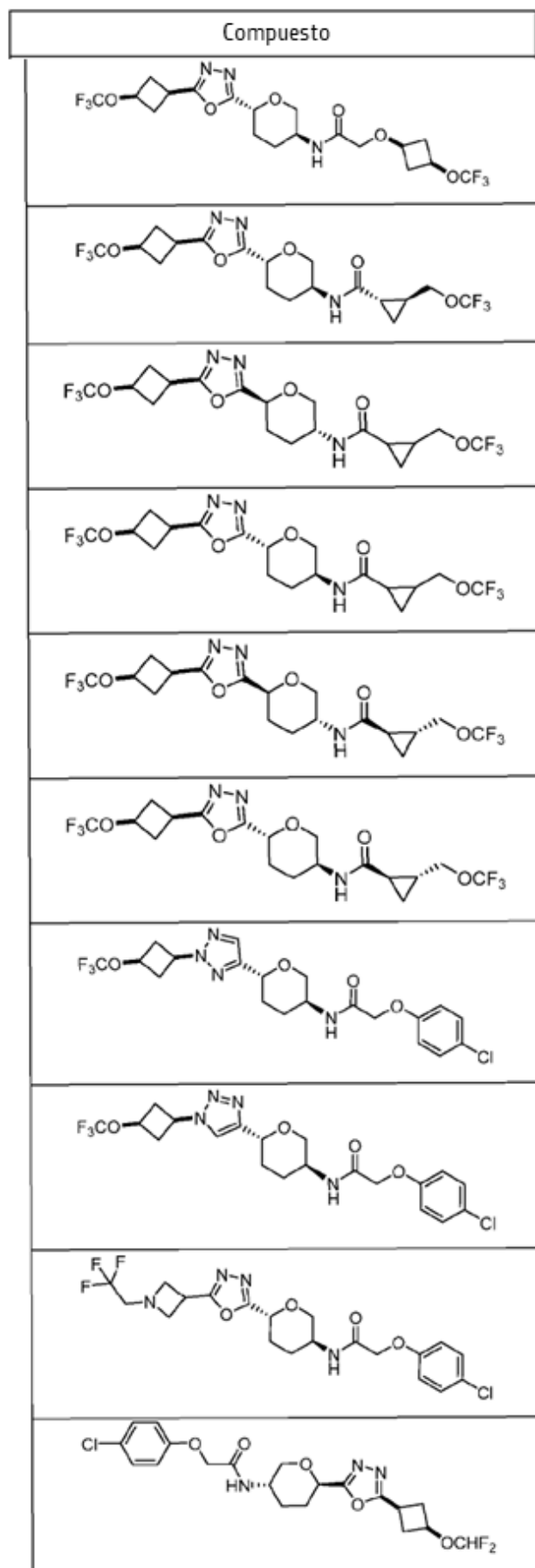
Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
65		70	 (segundo isómero de elución)
66		73	
67		74	
68		75	
69	 (primer isómero de elución)	76	

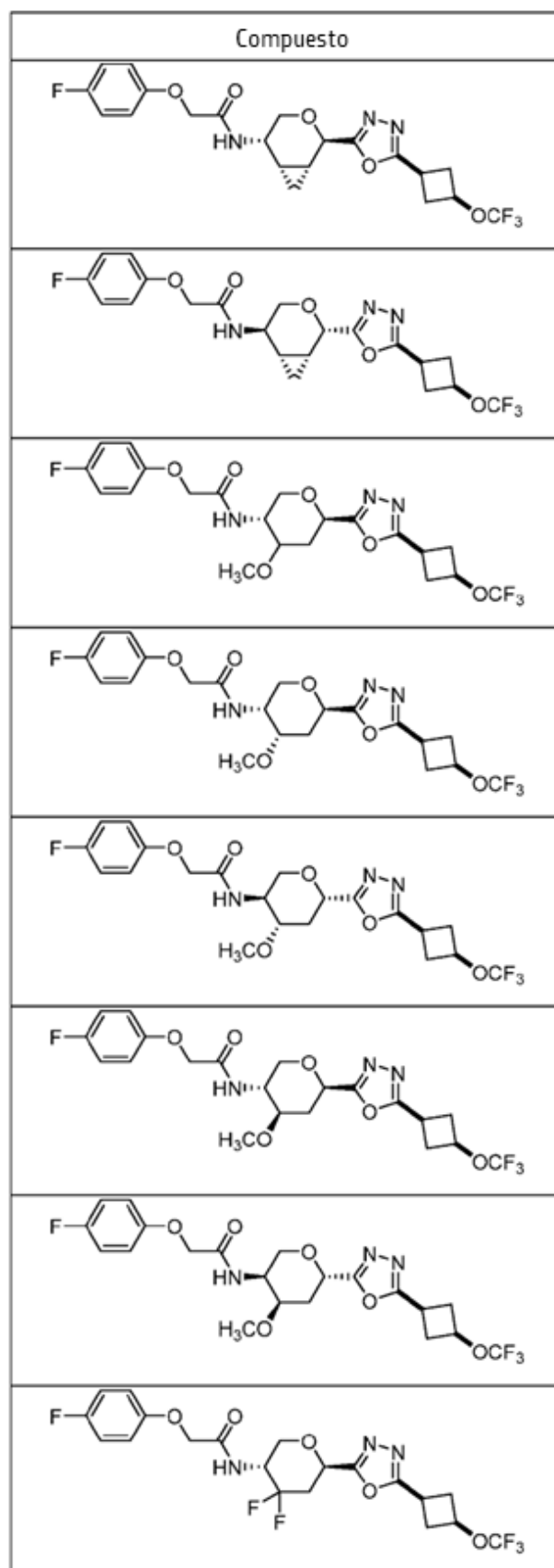
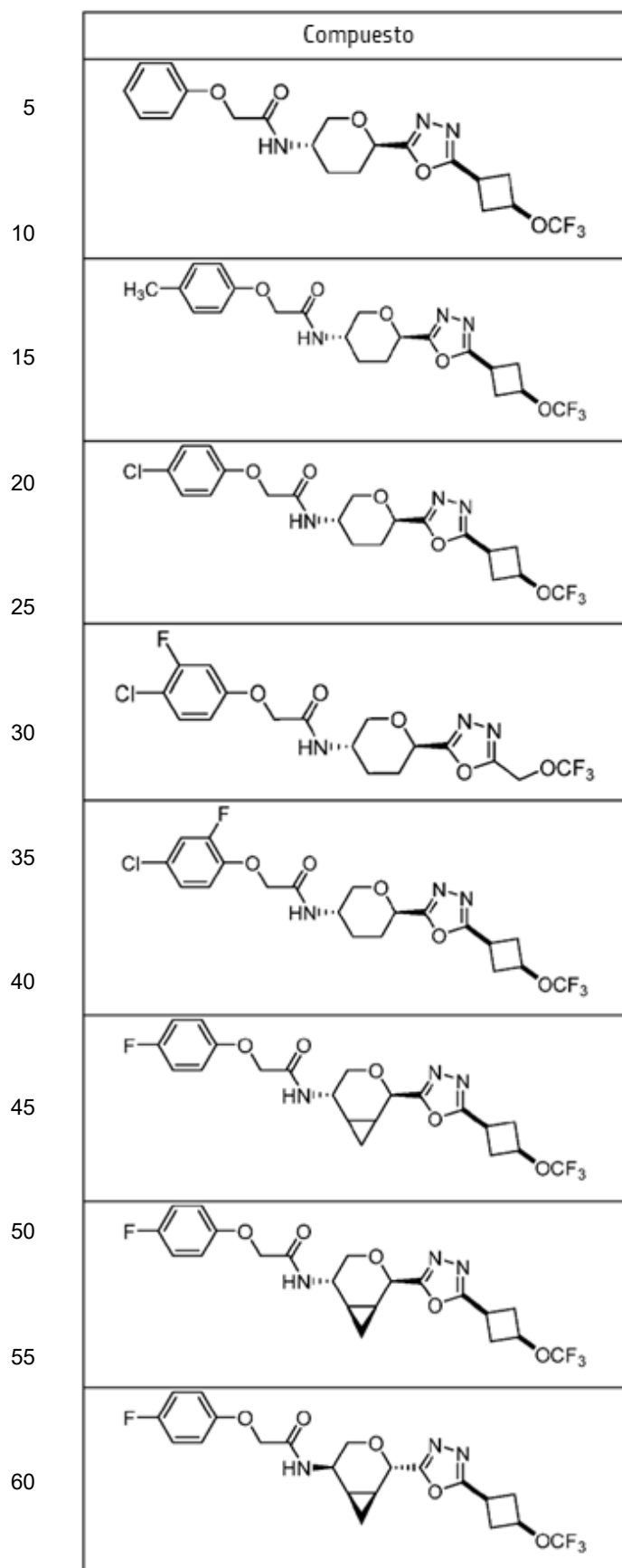
o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo.

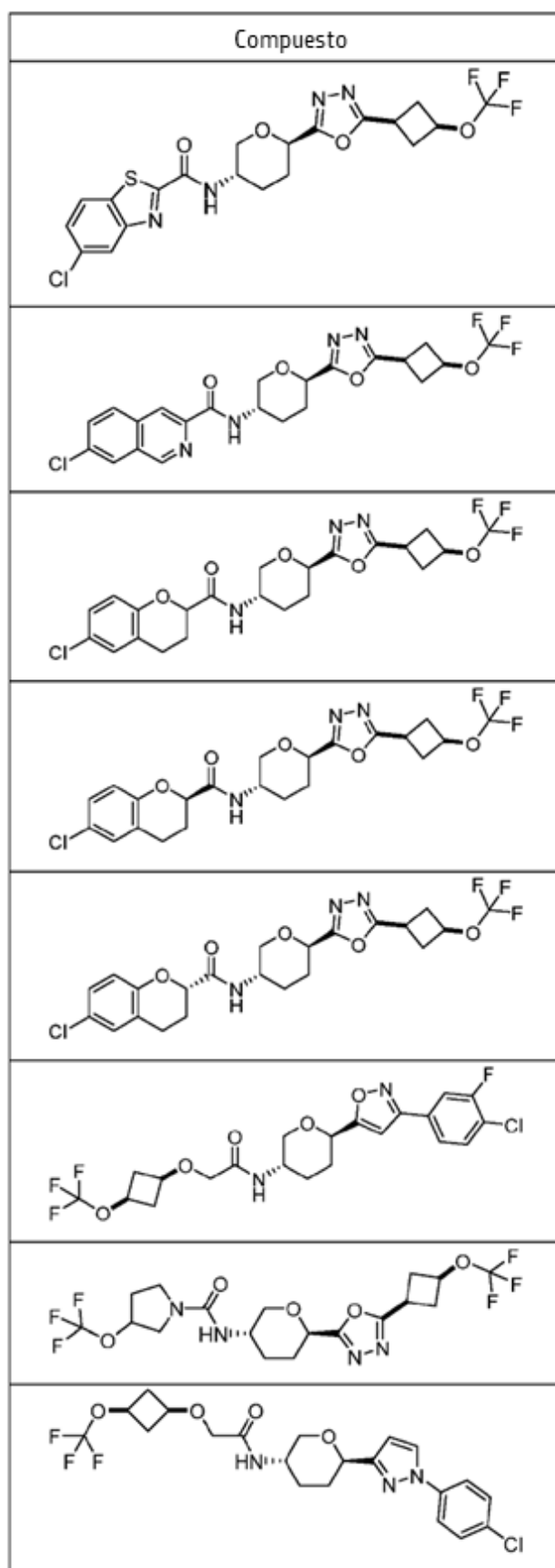
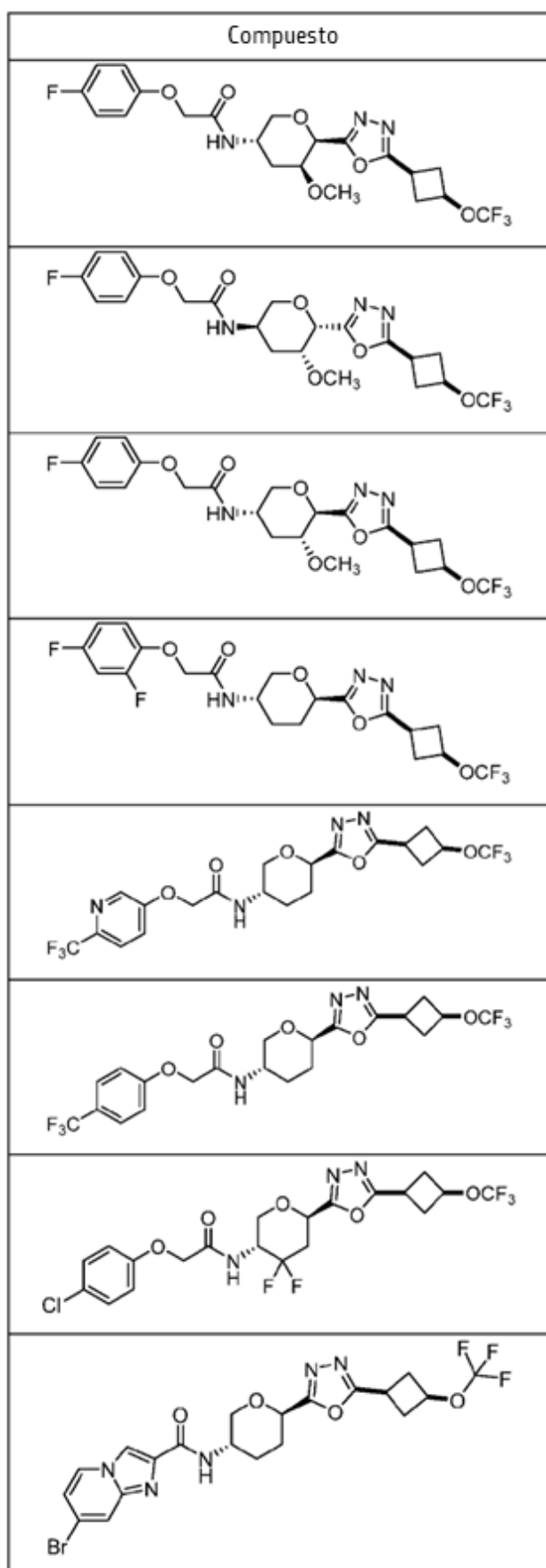
[0226] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 2.

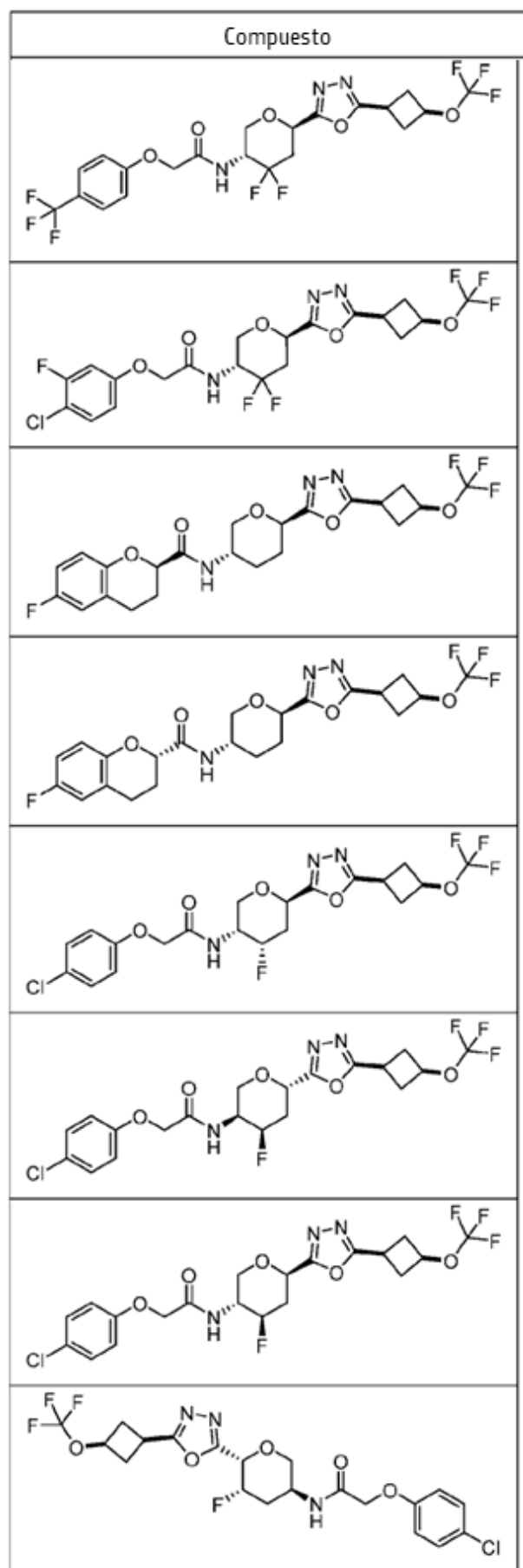
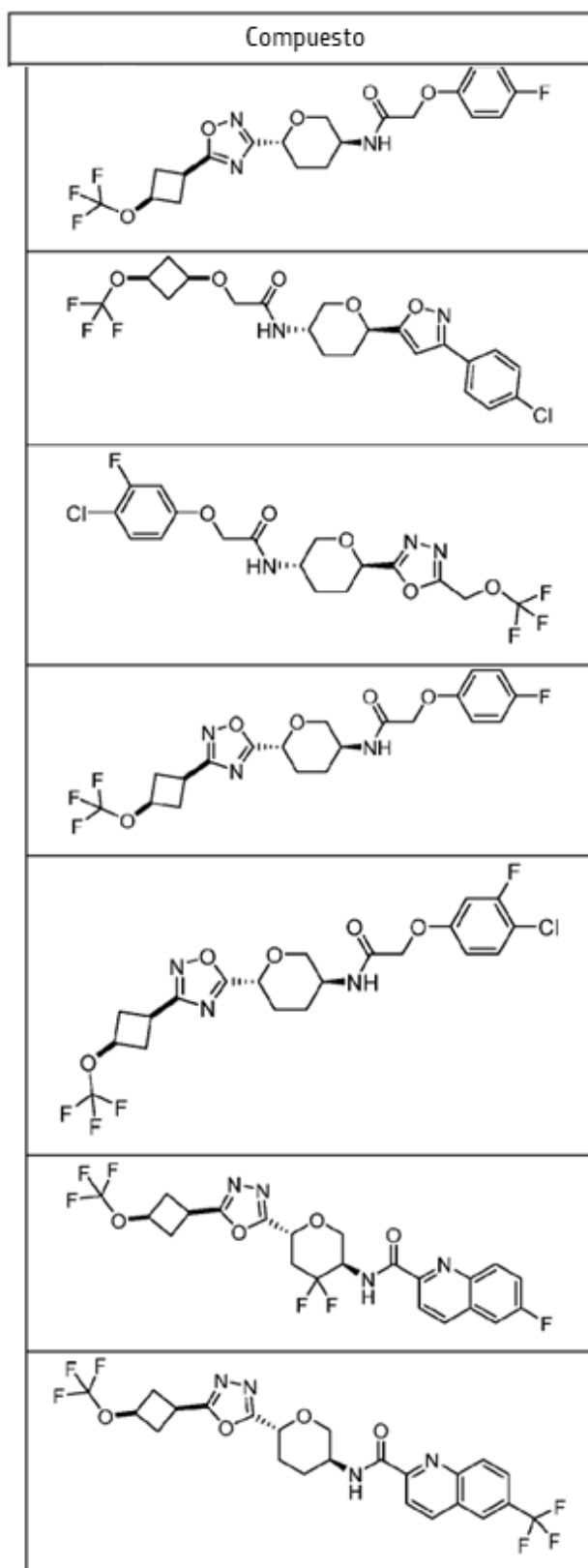
Tabla 2

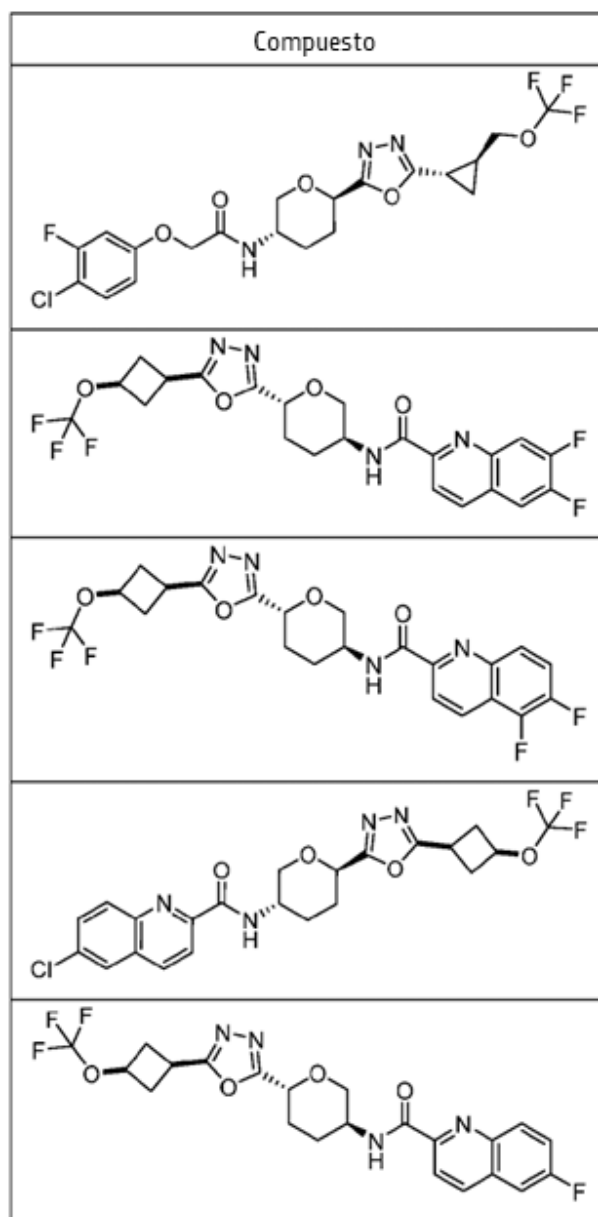
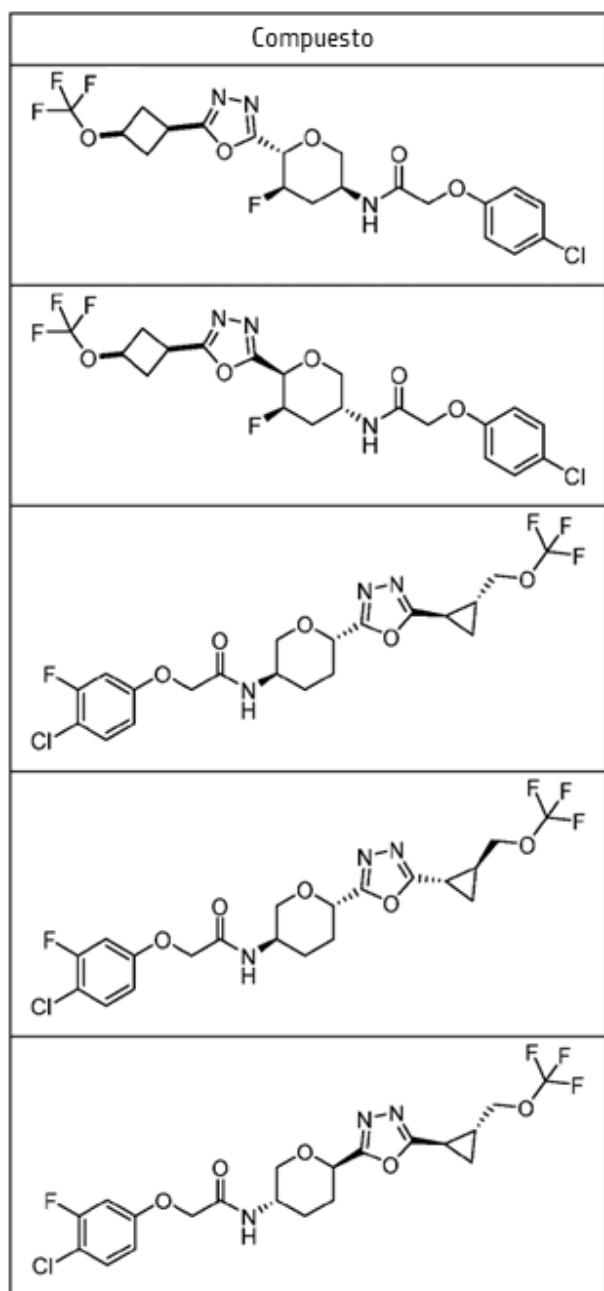
Compuesto	Compuesto
	











o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo.

3. Métodos

[0227] "Tratamiento" o "tratar" 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) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentización o detención del 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 (p. ej., metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (p. ej., mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

[0228] Por "prevención" o "prevenir" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[0229] "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 aquí descritos pueden ser útiles en terapia humana, y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

[0230] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo 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 ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección de las descritas en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar en función del sujeto y de la enfermedad o afección que se trate, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o afección y de la forma de administración, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica.

[0231] Los métodos aquí descritos pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como un animal o un ser humano. En este contexto, los métodos aquí descritos pueden utilizarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Algunos ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* son los cultivos celulares *in vitro* y las muestras biológicas, incluidas las muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras de fluidos biológicos ejemplares incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y composiciones aquí descritos pueden utilizarse con diversos fines, incluidos los terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden utilizarse *ex vivo* para determinar el programa y/o la dosis óptimos de administración de un compuesto de la presente divulgación para una indicación, tipo celular, individuo y otros parámetros dados. La información obtenida puede utilizarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos de tratamiento *in vivo*. A continuación se describen otros usos *ex vivo* para los que pueden ser adecuados los compuestos y composiciones aquí descritos o que resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse además para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

[0232] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar desórdenes proliferativos celulares, incluyendo desórdenes proliferativos celulares cancerosos y no cancerosos. El tratamiento de los trastornos proliferativos celulares puede comprender, entre otras cosas, la inhibición de la proliferación celular, incluida la proliferación rápida. Se contempla que los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar cualquier tipo de cáncer, incluidos, entre otros, carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias y tumores de células germinales. Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, el carcinoma adrenocortical, el cáncer anal, el cáncer de apéndice, el carcinoma de células basales, el colangiocarcinoma, el cáncer de vejiga, el cáncer de hueso, el osteosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, el cáncer de cerebro (por ejemplo, glioma del tronco cerebral, astrocitoma (por ejemplo, cerebeloso, cerebral, etc.), tumor teratoide/atípico rabdoide, tumores embrionarios del sistema nervioso central, glioma maligno, craneofaringioma, ependimoblastoma, ependimoma, meduloblastoma, meduloeptelioma, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y/o pineoblastoma, glioma de vía visual y/o hipotalámico, tumores de cerebro y médula espinal, etc.), el cáncer de mama, tumores bronquiales, tumor carcinoide (por ejemplo, gastrointestinal, etc.), carcinoma de origen primario desconocido, cáncer cervical, cordoma, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumores embrionarios, cánceres del sistema nervioso central, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer esofágico, familia de tumores de Ewing, cáncer ocular (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma, etc.), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor gastrointestinal (por ejemplo, tumor carcinoide, tumor estromal (GIST), tumor de células estromales, etc.), tumor de células germinales (por ejemplo, extracraneal, extragonadal, ovárico, etc.), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer hipofaríngeo, glioma hipotalámico y de vía visual, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, tumores de células grandes, cáncer laríngeo (por ejemplo, linfoblástico agudo, mieloide agudo, etc.), leucemia (por ejemplo, mieloide, mieloide aguda, linfoblástica aguda, linfocítica crónica, mielógena crónica, mielógena múltiple, células pilosas, etc.), cáncer de labios y/o cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, no microcítico, microcítico, etc.), linfoma (por ejemplo, relacionado con el SIDA, Burkitt, células T cutáneas, Hodgkin, no Hodgkin, sistema nervioso central primario, células T cutáneas, macroglobulinemia de Waldenström, etc.), histiocitoma fibroso maligno de hueso y/o osteosarcoma, meduloblastoma, meduloeptelioma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico de cuello, cáncer bucal, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (por ejemplo, trastornos mieloproliferativos, crónicos, etc.), cáncer de cavidad nasal y/o seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral; cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo; osteosarcoma y/o histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de baja malignidad de ovario, etc.), cáncer de páncreas (por ejemplo, tumores de células de los islotes, etc.), papilomatosis, cáncer de seno

paranasal y/o cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, feocromocitoma, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, cáncer de células transicionales, carcinoma de tracto respiratorio que involucra el gen nut en el cromosoma 15, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma (por ejemplo, familia de tumores de Ewing, Kaposi, tejido blando, uterino, etc.), síndrome de Sézary, cáncer de piel (por ejemplo, no melanoma, melanoma, células de Merkel, etc.), cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello con origen primario oculto, metastásico, cáncer de estómago, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y/o carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales del riñón, pelvis y/o uréter (por ejemplo, tumor trofoblástico, carcinoma de sitio primario desconocido, cáncer de uretra, cáncer uterino, endometrial, sarcoma uterino, etc.), cáncer vaginal, glioma de vía visual y/o hipotalámico, cáncer vulvar, tumor de Wilms y similares. Ejemplos de trastornos proliferativos celulares no cancerosos incluyen, pero no se limitan a, fibroadenoma, adenoma, papiloma intraductal, adenoma de pezón, adenosis, enfermedad fibroquística o cambios de mama, trastorno proliferativo de células plasmáticas (PCPD), reestenosis, aterosclerosis, artritis reumatoide, miofibromatosis, hamartoma fibroso, trastornos proliferativos de linfocitos granulares, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades de cadenas pesadas (HCD), trastornos linfoproliferativos, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia, cirrosis hepática, nefropatía IgA, glomerulonefritis proliferativa mesangial, glomerulonefritis membranoproliferativa, hemangiomas, trastornos proliferativos intraoculares vasculares y no vasculares, y similares.

[0233] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar lesiones pulmonares y/o inflamación pulmonar.

[0234] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos pueden ser utilizados para tratar el cáncer, síndromes precancerosos y enfermedades/lesiones asociadas con las vías de respuesta a proteínas desplegadas activadas, tales como la enfermedad de Alzheimer, el dolor neuropático, lesiones de la médula espinal, lesiones traumáticas del cerebro, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, diabetes, síndrome metabólico, trastornos metabólicos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal, síndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker y enfermedades priónicas relacionadas, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, inflamación, fibrosis de órganos, enfermedades crónicas y agudas del hígado, enfermedad del hígado graso, esteatosis hepática, fibrosis hepática, enfermedades crónicas y agudas del pulmón, fibrosis pulmonar, enfermedades crónicas y agudas del riñón, fibrosis renal, encefalopatía traumática crónica (CTE), neurodegeneración, demencias, demencias frontotemporales, tauopatías, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, amiloidosis, deterioro cognitivo, aterosclerosis, enfermedades oculares, arritmias, en el trasplante de órganos y en el transporte de órganos para trasplante.

[0235] En realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar o disminuir la gravedad del cáncer, la enfermedad de Alzheimer, el accidente cerebrovascular, la diabetes tipo 1, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, el infarto de miocardio, la enfermedad cardiovascular, la aterosclerosis, las arritmias o la degeneración macular relacionada con la edad.

[0236] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar el dolor neuropático.

[0237] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar o disminuir la severidad de enfermedades oculares/angiogénesis. En ciertas realizaciones, la enfermedad ocular incluye fuga vascular (por ejemplo, edema o neovascularización por cualquier enfermedad vascular retiniana oclusiva o inflamatoria, como iris rubeosis, glaucoma neovascular, pterigión, ampollas filtrantes de glaucoma vascularizado, papiloma conjuntival), neovascularización coroidea (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular, miopía, uveítis previa, traumatismo o idiopática), edema macular (p. ej., edema macular posquirúrgico, edema macular secundario a uveítis, incluida inflamación retiniana y/o coroidea, edema macular secundario a diabetes y edema macular secundario a enfermedad oclusiva retinováscular (es decir, oclusión de rama y vena central de la retina)), neovascularización retiniana debida a diabetes (por ejemplo, oclusión de la vena retiniana, uveítis, síndrome isquémico ocular por enfermedad de la arteria carótida, oclusión de la arteria oftálmica o retiniana, retinopatía falciforme, otras retinopatías neovasculares isquémicas u oclusivas, retinopatía del prematuro o enfermedad de Eale), y trastornos genéticos (por ejemplo, síndrome de VonHippel-Lindau). En ciertas realizaciones, la degeneración macular neovascular asociada a la edad es una degeneración macular húmeda asociada a la edad. En ciertas realizaciones, la degeneración macular neovascular asociada a la edad es una degeneración macular seca asociada a la edad y el paciente se caracteriza por tener un mayor riesgo de desarrollar degeneración macular húmeda asociada a la edad.

[0238] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar infecciones virales (por ejemplo, para prevenir la iniciación de la síntesis de proteínas virales). Los virus ejemplares que pueden ser tratados utilizando los compuestos aquí descritos incluyen, pero no se limitan a, picornaviridae (por ejemplo, poliovirus), reoviridae (por ejemplo, rotavirus), togaviridae (por ejemplo, virus de la encefalitis, virus de la fiebre amarilla, virus de la rubéola, etc.), orthomyxoviridae (por ejemplo, virus de la influenza), paramyxoviridae (por ejemplo, virus sincitial respiratorio, virus del sarampión, virus de las paperas, virus parainfluenza, etc.), rhabdoviridae (por ejemplo, virus de la rabia), coronaviridae, bunyaviridae, flaviviridae, filoviridae, arenaviridae, bunyaviridae, y retroviridae (por ejemplo, virus linfotrópico de células T humanas (HTLV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), etc.), papovaviridae (por ejemplo, virus del papiloma),

adenoviridae (por ejemplo, adenovirus), herpesviridae (por ejemplo, virus del herpes simple), y poxiridae (por ejemplo, virus de la viruela). En ciertas realizaciones, la infección vírica está causada por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y/o el VIH.

5 **[0239]** En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar trastornos asociados con infecciones virales. Dichos trastornos incluyen, entre otros, síntomas neurológicos (por ejemplo, encefalitis, meningoencefalitis, parálisis, mielopatía, neuropatía, meningitis aséptica, hemiparesia, demencia, disfagia, falta de
10 coordinación muscular, visión deficiente, coma, etc.), síntomas de emaciación (por ejemplo, infiltración de células inflamatorias, vasos sanguíneos perivasculares, desmielinización, necrosis, gliosis reactiva, etc.), síntomas de gastroenteritis (por ejemplo, diarrea, vómitos, calambres, etc.), síntomas de hepatitis (náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, niveles elevados de enzimas hepáticas (p. ej., AST, ALT, etc.), ictericia, etc.), síntomas de fiebre hemorrágica (p. ej., dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolores corporales, diarrea, vómitos, mareos, confusión, comportamiento anormal, faringitis, conjuntivitis, cara roja, cuello rojo, hemorragia, fallo orgánico, etc.), síntomas oncogénicos (por ejemplo, sarcomas, leucemias y similares, así como neoplasias malignas "raras", por ejemplo, sarcoma de Kaposi, leucoplasia vellosa oral, linfomas, etc.), síntomas de inmunodeficiencia (por ejemplo, infecciones oportunistas, emaciación, neoplasias malignas raras, enfermedad neurológica, fiebre, diarrea, erupciones cutáneas, etc.), lesiones (por ejemplo, verrugas comunes, verrugas planas, verrugas palmoplantares hiperqueratósicas profundas, verrugas palmoplantares superficiales de tipo mosaico, etc.), epidermodisplasia, lesiones mucosas, úlceras, y síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor óseo, dolor articular, faringitis, amigdalitis, sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía, bronconeumonía, náuseas, vómitos, aumento de la salivación, erupción cutánea, máculas, linfadenopatía, artritis, úlceras, fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, inquietud, ansiedad, coma, muerte, etc.).

[0240] En ciertas realizaciones, los compuestos aquí divulgados pueden usarse para tratar trastornos caracterizados por síntesis no deseada y/o acumulación anormal de una o más proteínas mutantes y/o de tipo salvaje. Se contempla que los
25 compuestos aquí divulgados que pueden inhibir la iniciación de la traducción y, por tanto, pueden reducir la carga de la maquinaria de plegamiento de proteínas y, en consecuencia, pueden reducir la gravedad del trastorno. Los trastornos asociados con la síntesis no deseada y/o la acumulación anormal de una o más proteínas mutantes y/o de tipo salvaje incluyen, entre otros, la enfermedad de Tay-Sachs, la fibrosis quística, la fenilcetonuria, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal, la
30 angiopatía congénica, los trastornos relacionados con priones (es decir, encefalopatías espongiformes transmisibles como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el kuru, el insomnio familiar fatal, la tembladera, la encefalopatía espongiforme bovina, etc.), y similares.

[0241] Se contempla que los compuestos y composiciones aquí divulgados son capaces de inhibir la muerte celular neuronal, como en la enfermedad priónica. Generalmente, el método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesite.

[0242] En algunas realizaciones, el trastorno es una enfermedad neurodegenerativa. El término "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a una enfermedad o afección en la que se deteriora la función del sistema nervioso de un sujeto. Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Alper, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la telangiectasia cerebelosa, la enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), la enfermedad de Canavan, el síndrome de Cockayne, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia frontotemporal, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la enfermedad de Huntington, la
45 demencia asociada al VIH, la enfermedad de Kennedy, la enfermedad de Krabbe, el kuru, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espino-cerebelosa tipo 3), la esclerosis múltiple, la atrofia multisistémica, la narcolepsia, la neuroborreliosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, la enfermedad de Pick, la esclerosis lateral primaria, las enfermedades priónicas, la enfermedad de Refsum, la enfermedad de Sandhoff, la enfermedad de Schilder, la degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a anemia perniciosa, la esquizofrenia, la ataxia espino-cerebelosa (múltiples tipos con características variables), la atrofia muscular espinal, la
50 enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, la resistencia a la insulina o la tabes dorsal.

[0243] Otras realizaciones incluyen el uso de los compuestos actualmente divulgados en terapia. Algunas realizaciones incluyen su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

[0244] En otras realizaciones, se proporcionan los compuestos actualmente divulgados para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia o la ALS.

[0245] En otras realizaciones, se proporciona el uso de los compuestos actualmente divulgados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad neurodegenerativa.

[0246] En otras realizaciones, se proporciona el uso de los compuestos actualmente divulgados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de
65 Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia o la ALS.

[0247] En otras realizaciones, se proporciona el uso de los compuestos actualmente divulgados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

5 [0248] En otras realizaciones, se proporcionan los compuestos actualmente divulgados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia.

[0249] En otras realizaciones, se proporcionan los compuestos actualmente divulgados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

10 [0250] En otras realizaciones, se proporcionan los compuestos actualmente divulgados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento del cáncer.

4. Kits

15 [0251] También se proporcionan kits que incluyen un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco del mismo, y un envase adecuado. En determinadas realizaciones, el kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco del mismo, y una etiqueta y/o
20 instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas en el presente documento.

[0252] También se proporcionan aquí artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un profármaco del mismo en un envase adecuado. El envase puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

5. Composiciones Farmacéuticas y Modos de Administración

30 [0253] Los compuestos aquí proporcionados se administran generalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros 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 diversos disolventes
35 orgánicos, potenciadores de la 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, Pa. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

40 [0254] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse por diversos métodos, incluyendo, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

45 [0255] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones farmacéuticas aquí descritas para su administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

50 [0256] La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos aquí descritos. La administración puede realizarse, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con cubierta entérica. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, el principio activo suele diluirse en un excipiente y/o encerrarse en un soporte de este tipo que puede tener forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede
55 presentarse en forma de material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

60 [0257] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y
65 suspensores; agentes conservantes como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0258] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al sujeto empleando 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 polímeros o formulaciones de matriz fármaco-polímero. Otra formulación para su uso en los métodos aquí divulgados 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 son bien conocidos en la técnica. Dichos parches pueden fabricarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

[0259] Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio 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 el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede dispersarse uniformemente por toda la composición, de modo que ésta pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas.

[0260] Los comprimidos o píldoras de los compuestos aquí descritos pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir un componente de dosificación interior y otro exterior, este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0261] Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, 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 nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede estar conectado a una tienda de campaña con mascarilla facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

6. Dosificación

[0262] 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 fármacos 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 el presente documento por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Dosis de entre 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiados entre 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones puede ser adecuada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. En algunas realizaciones, puede ser apropiada una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al 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. La normalización según el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaños muy dispares, como ocurre cuando se utiliza el fármaco tanto en niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis eficaz en un sujeto no humano, como un perro, a una dosis adecuada para un sujeto humano.

7. Síntesis de los Compuestos

[0263] Los compuestos se pueden preparar usando los métodos divulgados adjunto y las modificaciones rutinarias de eso, que serán evidentes dado la divulgación adjunto y los métodos bien conocidos en el arte. Además de los métodos aquí descritos, pueden utilizarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos. La síntesis de los compuestos típicos aquí descritos puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos y materiales de partida pueden adquirirse comercialmente, por ejemplo, a Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

[0264] Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción,

tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

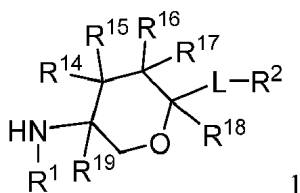
[0265] Adicionalmente, grupos protectores convencionales ("PG") pueden ser necesarios para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger determinados grupos funcionales, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores 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 allí citadas. Por ejemplo, los grupos protectores para alcoholes, como el hidroxilo, incluyen los éteres de sililo (incluidos el trimetilsililo (TMS), el terc-butildimetilsililo (TBDMS), el tri-iso-propilsiloximetil (TOM), y éteres de triisopropilsililo (TIPS)), que pueden eliminarse mediante ácido o iones fluoruro, como NaF, TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio), HF-Py, o HF-NEt₃. Otros grupos protectores para alcoholes incluyen acetilo, eliminado por ácido o base, benzoilo, eliminado por ácido o base, bencilo, eliminado por hidrogenación, metoxietoximetil éter, eliminado por ácido, dimetoxitrilo, eliminado por ácido, metoximetil éter, eliminado por ácido, tetrahidropiraniolo o tetrahidrofuranilo, eliminado por ácido, y tritilo, eliminado por ácido. Ejemplos de grupos protectores para aminas incluyen carbobenciloxi, eliminado por hidrogenólisis p-metoxibencilcarbonilo, eliminado por hidrogenólisis, terc-butiloxycarbonilo, eliminado por ácido fuerte concentrado (como HCl o CF₃COOH), o por calentamiento a más de unos 80 °C, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, eliminado por base, como piperidina, acetilo, eliminado por tratamiento con una base, benzoilo, eliminado por tratamiento con una base, bencilo, eliminado por hidrogenólisis, grupo carbamato, se disuelve mediante ácido y calentamiento suave, p-metoxibencilo, se disuelve mediante hidrogenólisis, 3,4-dimetoxibencilo, se disuelve mediante hidrogenólisis, p-metoxifenilo, se disuelve mediante nitrato de amonio y cerio (IV), tosilo, eliminado por ácido concentrado (como HBr o H₂SO₄) y agentes reductores fuertes (sodio en amoníaco líquido o naftaleniuro de sodio), troc (cloroformato de tricloroetilo), eliminado por inserción de Zn en presencia de ácido acético, y sulfonamidas (Nosyl & Nps), eliminadas por yoduro de samario o hidruro de tributilestaño.

[0266] Además, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen en el ámbito de la presente 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 dichos compuestos pueden separarse utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

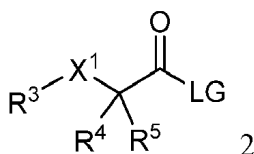
[0267] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich 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 and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Síntesis General

[0268] En ciertas realizaciones, se proporciona un método de preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende acoplar un compuesto de Fórmula 1



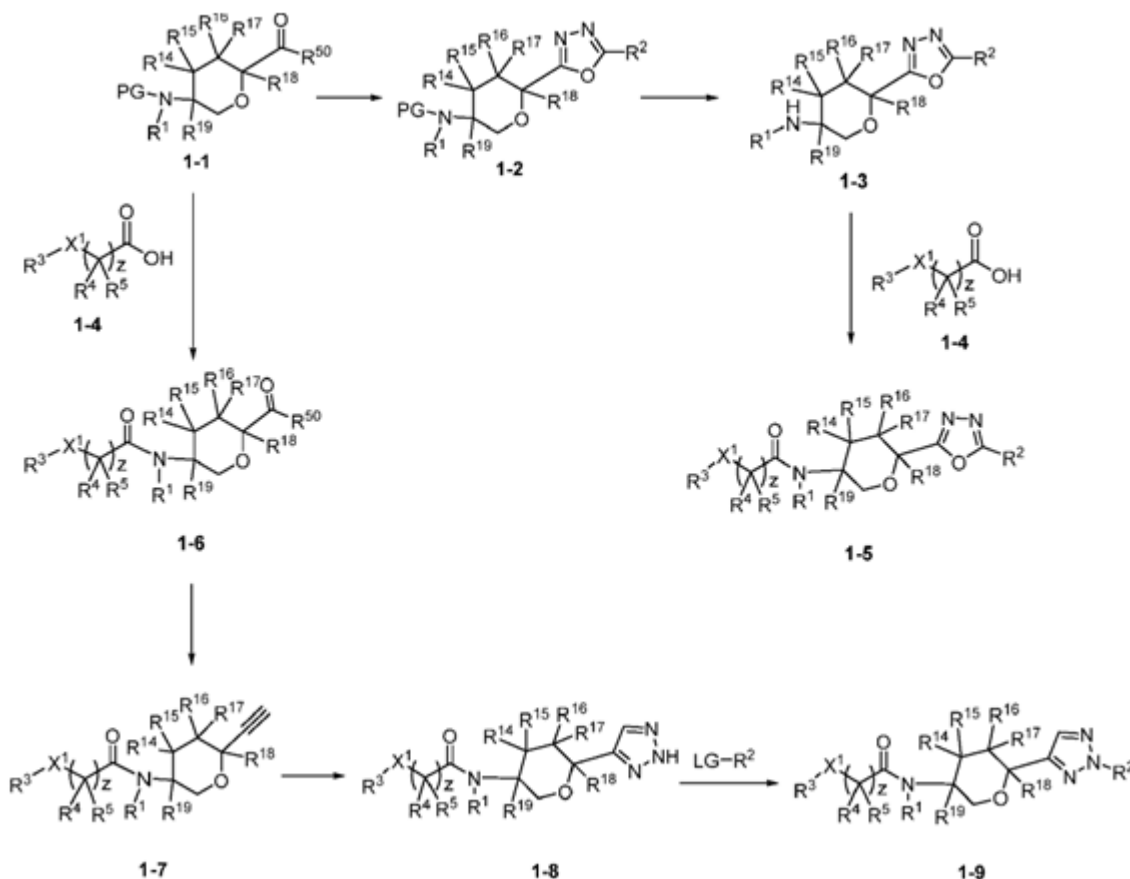
con un compuesto de Fórmula 2:



en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de Fórmula I, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , y X^1 son como se definen en el presente documento, LG es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, alcoxi C_{1-6} o halo).

[0269] La siguiente reacción mostrada en el Esquema I ilustra un método general que puede ser empleado para la síntesis de los compuestos aquí revelados. En el Esquema I, z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , y X^1 son como se definen en el presente documento, R^{50} es hidrógeno o un grupo saliente, PG es un grupo protector y LG es un grupo saliente (por ejemplo, alcoxi C_{1-6} o halo).

Esquema I



[0270] Haciendo referencia al Esquema I, el compuesto **1-2** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto **1-1**, en el que R^{50} es -NHNH₂, con un reactivo adecuado en condiciones de reacción de formación de anillo con un ácido carboxílico convenientemente sustituido, para proporcionar el oxadiazol **1-2**. La desprotección del compuesto **1-2** proporciona el compuesto **1-3**, seguido de acoplamiento con un compuesto convenientemente sustituido de Fórmula **1-4** para proporcionar el compuesto **1-5**. El compuesto de Fórmula **1** donde **L** es triazol puede prepararse a partir del compuesto **1-1** donde R^{50} es hidrógeno. La desprotección del compuesto **1-1** y el acoplamiento con el compuesto **1-4** en condiciones estándar de reacción de formación de enlaces amida proporciona el compuesto **1-6**. El acoplamiento emplea típicamente un reactivo adecuado, como una carbodiimida (p. ej., N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diclopentilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N-t-butil-N-metilcarbodiimida (BMC), N-t-butil-N-etilcarbodiimida (BEC), 1,3-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)carbodiimida (BDDC), etc.), anhídridos (p. ej., anhídridos simétricos, mixtos o cíclicos), un éster activado (p. ej., derivados de ésteres activados fenílicos, ésteres activados p-hidroxámicos, hexafluoroacetona (HFA), etc.), acilazoles (acilimidazoles con CDI, acilbenzotriazoles, etc.), acilazidas, haluros de ácido, sales de fosfonio (HOBt, PyBOP, HOAt, etc.), sales de aminio/uronio (por ejemplo, sales de tetrametil aminio, sales de bispirrolidino aminio, sales de bispiperidino aminio, sales de imidazolio uronio, sales de pirimidinio uronio, sales de uronio derivadas de N,N,N'-trimetil-N'-fenilurea, reactivos de acoplamiento de aminio/uronio a base de morfolino, sales de antimonio uronio, etc.), un reactivo organofosforado (por ejemplo, derivados del ácido fosfínico y fosfórico, como el anhídrido propilfosfónico), reactivos organoazufrados (p. ej., derivados del ácido sulfónico), un reactivo de acoplamiento de triazina (por ejemplo, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4 cloruro de metilmorfolinio, 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4 tetrafluoroborato de metilmorfolinio, etc.), reactivos de acoplamiento de piridinio (por ejemplo, reactivo de Mukaiyama, reactivos de acoplamiento de tetrafluoroborato de piridinio, etc.), y similares (véase, por ejemplo, El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-

6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467). La conversión del compuesto **1-6** en acetileno intermedio **1-7** permite la formación de triazol utilizando condiciones de reacción estándar de química de clic. El triazol **1-8** puede funcionalizarse con una fracción R^2 en condiciones estándar de reacción de acoplamiento para obtener el compuesto **1-9**.

- 5 **[0271]** Los materiales de partida y reactivos apropiados (es decir, diaminas, ésteres y ácidos) pueden adquirirse o prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica.

EJEMPLOS

- 10 **[0272]** Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que funcionan bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, puede considerarse que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben, 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 igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación.

Métodos Experimentales Generales

- 20 **[0273]** Todos los disolventes utilizados estaban disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación adicional. Por lo general, las reacciones se realizaron con disolventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno.

- 25 **[0274] 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 300 MHz que funcionaba 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 nanobay equipado con sonda Broadband BBFO 5 mm directa, un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBO con todos operando a 400 MHz. Todos los disolventes deuterados contenían normalmente entre 0,03% y 0,05% v/v de tetrametilsilano, que se utilizó como señal de referencia (fijada en δ 0,00 tanto para 1H como para ^{13}C). En algunos casos, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) 1H se llevó a cabo con un instrumento Bruker Advance 400 que funcionaba a 400 MHz utilizando el disolvente indicado a temperatura ambiente, salvo que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN concordaban con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se indican en partes por millón, utilizando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; br, amplio; m, multiplete.

- 35 **[0275] Cromatografía en Capa Fina:** Cuando se ha utilizado la cromatografía en capa fina (TLC) se refiere a la TLC en gel de sílice utilizando 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 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 en fase inversa, sobre cartuchos C18. Como alternativa, se realizó una cromatografía en capa fina (TLC) sobre Alugram® (Silica gel 60 F254) de Mancherey-Nagel y se utilizó normalmente UV para visualizar las manchas. En algunos casos también se emplearon métodos de visualización adicionales. En estos casos, la placa de TLC se reveló con yodo (generado añadiendo aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de gel de sílice y mezclando bien), ninhidrina (disponible comercialmente en Aldrich) o Magic Stain (generado mezclando bien 25 g de $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 5 g $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ en 450 mL de agua y 50 mL de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto.

- 50 **[0276] Análisis por Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas y HPLC:** El análisis por 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 un caudal de 1,2 mL/min con un gradiente de disolvente Fase móvil A (MPA, H_2O +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 LCMS se detectó a 220 y 254 nm o se utilizó la detección por dispersión de luz evaporativa (ELSD), así como la ionización por electrospray positivo (MS). La HPLC semipreparativa se realizó en condiciones ácidas o neutras. Ácidas: Luna C18 100×30 mm, 5 μm ; MPA: HCl/H_2O =0.04%, o ácido fórmico/ H_2O =0.2% (v/v); MPB: ACN. Neutras: Waters Xbridge 150×25, 5 μm ; MPA: 10mM NH_4HCO_3 en H_2O ; MPB: ACN. Gradiente para ambas condiciones: 10% de MPB a 80% de MPB en 12 min a un caudal de 20 mL/min, luego 100% de MPB en 2 min, 10% de MPB en 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 incluían AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 e IC-3, columna de 4,6× 100 mm, 3 μm a un caudal de 4 mL/min con un gradiente de disolvente Fase móvil A (MPA, CO_2): Fase móvil B (MPB, $MeOH$ +0,05 % (v/v) IPAm) (0,01 min, 10% MPB; 3 min, 40% MPB; 3,5 min, 40% MPB; 3,56-5 min, 10% MPB). La SFC preparativa se llevó a cabo en un sistema SFC preparativa Thar 80 con un detector UV/Vis y una serie de columnas preparativas quirales que incluían 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 gradiente de disolvente Fase móvil A (MPA, CO_2): Fase móvil B (MPB, $MeOH$ +0,1 % (v/v) $NH_3 \cdot H_2O$) (0,01 min, 10% MPB; 5 min, 40% MPB; 6 min, 40% MPB; 6,1-10 min, 10% MPB). También se recogieron datos LC-MS utilizando un sistema UPLC-MS Acquity™ equipado con detector PDA y acoplado a un espectrómetro de masas Waters de cuadrupolo único que funcionaba 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 el 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.

[0277] Procedimiento general A, Acoplamiento T3P: A un matraz que contenía amina (1 eq) y ácido carboxílico (1,5 eq) en DMF (0,1 M) se añadieron N-metilimidazol, diisopropiletilamina o trietilamina (3,0-5,0 eq) seguidos de una solución de T3P (solución de anhídrido 1-propanofosfónico) (1,5-3,0 eq, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 4 h, momento en el que se añadió solución de NaOH 1M seguida de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash de sílice para obtener el producto deseado.

[0278] Procedimiento general B, Formación de hidrazida: A una suspensión del éster metílico (1 eq) en EtOH (0,25-0,1M) se añadió hidrato de hidracina (3-5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a rt a menudo haciendo que el producto cristalizara de la solución. Este sólido se recogió eliminando el sobrenadante. Si el producto no cristalizaba, se concentraba la solución, y el producto bruto era suficientemente puro para utilizarlo en los pasos siguientes.

[0279] Procedimiento general C, Formación de oxadiazol: A una solución de hidrazida (1 eq) y ácido carboxílico (1,5 eq) en EtOAc (0,1M) se añadió NEt₃ (5 eq) seguido de solución de T3P (3 eq). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C en un vial sellado durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa.

Intermedio 1

[0280] N-[(3R,6S)-6-formiltetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo: A una mezcla de N-[(3R,6S)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (4,0 g, 17,3 mmol) en DCM (40 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (8,07 g, 19,0 mmol) a 0 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se filtró. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-[(3R,6S)-6-formiltetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 - 9.77 (m, 1 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 1 H), 3.73 (dd, J = 10.79, 2.89 Hz, 1 H), 3.15 (br t, J = 10.35 Hz, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.98 (br dd, J = 13.49, 3.20 Hz, 1 H), 1.51 - 1.63 (m, 1H), 1.44 (s, 9 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H), 1.33 - 1.41 (m, 1 H).

[0281] N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo: A una mezcla de N-[(3R,6S)-6-formiltetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (4,05 g, 17,7 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió 1-diazo-1-dimetoxi-fosforil-propan-2-ona (4,75 g, 24,7 mmol) y K₂CO₃ (7,32 g, 53,0 mmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h y se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 20:1 a 5:1) para dar N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.78 (br s, 1 H), 4.38 (br s, 1 H), 4.13 (dd, J = 11.48, 3.07 Hz, 1H), 3.70 (br d, J = 10.42 Hz, 1 H), 3.34 (br d, J = 4.77 Hz, 1 H), 2.44 - 2.54 (m, 1 H), 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 1.53 - 1.77 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

[0282] N-[(3R,6S)-6-(2H-triazol-4-il)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo: A una mezcla de N-[(3R,6S)-6-etinitetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 5,77 mmol) en DMF (15,0 mL) y MeOH (3,0 mL) a rt se añadió CuI (55 mg, 0,288 mmol) seguido de TMSN₃ (997 mg, 8,66 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 10:1 a 1:1) para proporcionar N-[(3R,6S)-6-(2H-triazol-4-il)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo. LC-MS: m/z: 213.1 [M - 55]⁺

[0283] N-[(3R,6S)-6-[2-(3-oxociclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il] carbamato de terc-butilo y N-[(3R,6S)-6-[1-(3-oxociclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo: A una mezcla de N-[(3R,6S)-6-(2H-triazol-4-il)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 5,59 mmol) en DMF (10 mL) a -20 °C se añadieron Cs₂CO₃ (1,82 g, 5,59 mmol) y 3-bromociclobutanona (833 mg, 5,59 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (40 mL) y EtOAc (25 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de N-[(3R,6S)-6-[2-(3-oxociclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo y N-[(3R,6S)-6-[1-(3-oxociclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (2.28 g, crudo).

[0284] N-[(3R,6S)-6-[2-(3-cis-hidroxiciclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo y N-[(3R,6S)-6-[1-(3-cis-hidroxiciclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo: A una mezcla de N-

[(3R,6S)-6-[2-(3-oxociclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo y *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-oxociclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (2.28 g, 6,78 mmol) en MeOH (30 mL) a -20 °C se añadió NaBH₄ (513 mg, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), se agitó durante 10 min y los orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 0:1) para proporcionar *N*-[(3R,6S)-6-[2-(3-*cis*-hidroxiciclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo y *N*-[(3R,6S)-6-[1-(3-*cis*-hidroxiciclobutil)triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo.

10 Intermedio 2

[0285] Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-oxabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxílico: El *N*-(4-formil-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,0 mmol) se disolvió en MeCN (13 mL) seguido de la adición de agua (13,1 mL) y (diacetoxiyodo)benceno (1,3 g, 3,9 mmol). 0 mmol se disolvió en MeCN (13 mL) seguido de la adición de agua (13,1 mL) y (diacetoxiyodo)benceno (1,3 g, 3,9 mmol) bajo N₂. A continuación, se añadió TEMPO (61 mg, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y después se añadió (diacetoxiyodo)benceno adicional (1,3 g, 3,9 mmol) y la reacción se dejó agitar durante toda la noche. La reacción se extinguió añadiendo NaOH 1 M (30 mL), se filtró y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 1-2 y se extrajo con EtOAc (5 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.23-2.09 (m, 6H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

Intermedio 3

[0286] 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo: A una disolución de ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (6,0 g, 32,6 mmol) en THF (48 mL) y MeOH (12 mL) se añadió gota a gota una disolución de TMSCHN₂ (40,7 mL) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió con AcOH (3 mL), se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat. (2 × 30 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

[0287] 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida: A una solución de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (4,3 g, 21,7 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió NH₂NH₂·H₂O (21,7 g, 434,0 mmol) en una porción a 25 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extinguió añadiendo H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (br s, 1 H), 4.52 - 4.64 (m, 1 H), 3.92 (br s, 2 H), 2.54 - 2.61 (m, 4 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H).

Intermedio 4

[0288] 3-*cis*-hidroxiciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo: A una mezcla de 3-oxociclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (70,0 g, 411 mmol) en MeOH (700 mL) se le añadió NaBH₄ (15,6 g, 411 mmol) a -30 °C bajo N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo hielo y NH₄Cl aq. sat. (700 mL) lentamente a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar la fase acuosa que se extrajo con EtOAc (3 × 300 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se proporcionó una mezcla de diastereómeros a favor del producto *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.23-4.04 (m, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0289] 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo: A un matraz de reacción equipado con una barra agitadora y cubierto con papel de aluminio en un baño de agua se añadieron AgOTf (134,3 g, 523 mmol), Selectfluor (92,6 g, 261 mmol), KF (40,5 g, 697 mmol) y 3-*cis*-hidroxiciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (30,0 g, 174 mmol) bajo N₂. EtOAc (1000 mL), 2-fluoropiridina (50,7 g, 523 mmol) y TMSF₃ (74,3 g, 523 mmol) se añadieron sucesivamente gota a gota al matraz de reacción en un baño de agua mientras se mantenía la temperatura interior por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MTBE (800 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con 1 N CuSO₄ aq. (3 × 300 mL) y los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.60-4.48 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 3H), 2.52-2.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0290] Ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico: A una solución de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxilato de *terc*-butilo (24,0 g, 100,0 mmol) en DCM (250 mL) se añadió TFA (77,0 g, 675 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con H₂O (3 × 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.39 (s, 1H), 4.74 (quin, *J* = 7.44 Hz, 1 H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H).

Intermedio 5

[0291] 3-*cis*-(benciloxi)ciclobutanol: A una mezcla de 3-benciloxiciclobutanona (100,0 g, 567 mmol) en MeOH (1000 mL) se añadió NaBH₄ (21,5 g, 567 mmol) a -30 °C bajo N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo hielo y NH₄Cl aq. sat. (600 mL) lentamente a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dejar la fase acuosa que se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Mezcla de diastereómeros a favor del producto *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.18 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (quin, *J* = 7.17 Hz, 1H), 3.56 (quin, *J* = 6.95 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H).

[0292] 2-(3-*cis*-(benciloxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo: A una mezcla de 3-*cis*-(benciloxi)ciclobutanol (19,7 g, 110 mmol), 2-bromoacetato de *terc*-butilo (32,3 g, 165 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,9 g, 5,5 mmol) y agua (10 mL) en tolueno (400 mL) se añadió NaOH (66,3 g, 1,6 mol) en agua (120 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo agua helada (120 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de diastereómeros a favor del producto *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.65 (dtd, *J* = 9.26, 6.28, 6.28, 3.31 Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0293] 2-(3-*cis*-hidroxyciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo: A una solución de 2-(3-*cis*-(benciloxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (27,0 g, 92,4 mmol) en MeOH (350 mL) se añadió Pd/C (3,0 g, 10% Pd sobre carbono) bajo N₂. La mezcla de reacción se desgasificó al vacío, se purgó con H₂ tres veces y se agitó con H₂ (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.94-3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (quin, *J* = 6.89 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.80 (br d, *J* = 6.39 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0294] 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo: A un matraz de reacción equipado con una barra agitadora y cubierto con papel de aluminio en un baño de agua se añadieron AgOTf (57,2 g, 222 mmol), Selectfluor (39,4 g, 111 mmol), KF (17,2 g, 297 mmol) y 2-(3-*cis*-hidroxyciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (15,0 g, 74,2 mmol) bajo N₂. A continuación, se añadieron gota a gota EtOAc (600 mL), 2-fluoropiridina (21,6 g, 222 mmol) y TMSF₃ (31,6 g, 222 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30 °C utilizando un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MTBE (800 mL) y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.35-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0295] Ácido 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acético: A una solución de 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetato de *terc*-butilo (11,5 g, 42,6 mmol) en DCM (100 mL) se añadió TFA (30,8 g, 270 mmol) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 mL), se lavó con H₂O (3 × 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H).

Intermedio 6

[0296] *N*-metoxi-*N*-metil-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida: A una disolución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (1,6 g, 7,7 mmol) en EtOAc (50 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,47 mL, 25,7 mmol) seguida de T3P (2,4 g, 7,7 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó 10 min y se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (500 mg, 5,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de sodio sat. NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La mezcla de reacción bruta era suficientemente pura y se utilizó directamente. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (td, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (dtd, *J* = 9.8, 6.6, 3.2 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H).

[0297] 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetaldehído: A una disolución enfriada de *N*-metoxi-*N*-metil-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida (100 mg, 0,39 mmol) en THF (3,9 mL) a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (0,78 mL, 0,78 mmol, 1 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo EtOAc anhidro (1,0 mL) y NH₄Cl aq. sat. (3 mL) y después se retiró del baño de enfriamiento y se dejó agitar durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con Et₂O (3 × 15 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aldehído crudo se utilizó inmediatamente y sin más purificación.

Intermedio 7

[0298] 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]etanol: A la disolución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (300 mg, 1,4 mmol) en THF (3,5 mL) a 0 °C grados se añadió BH₃ (14,0 mL, 14,0 mmol, 1 M en THF). La reacción se agitó a 0 °C grados durante 30 min y después a 23 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se extinguió mediante la

adición de 1 N aq. NaOH (12 mL). Tras agitar otros 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y agua (10 mL). A continuación, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite crudo incoloro se utilizó en la siguiente transformación sin más purificación. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.33 (quintet, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.70 (td, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.82 (dtd, *J* = 12.9, 6.4, 3.1 Hz, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H).

Intermedio 8

[0299] 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo: A una solución de AgOTf (11,23 g, 43,70 mmol) en EtOAc (80 mL) a rt se añadió 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano;ditetrafluoroborato (7,74 g, 21,85 mmol), KF (3,39 g, 58,27 mmol) y 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (2,1 g, 14,57 mmol). A esta mezcla se añadieron 2-fluoropiridina (4,24 g, 43,70 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (6,21 g, 43,70 mmol) y la suspensión resultante se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 5:1) para proporcionar 2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (*cis:trans* = 1:3).

[0300] Ácido 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxílico: A una solución de 2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,86 g, 4,05 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (10 mL) a 0 °C se añadió LiOH·H₂O (510 mg, 12,16 mmol) y la mezcla se calentó a rt y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H₂O (20 mL) y MTBE (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (3 × 10 mL). La fase acuosa se ajustó a pH = 1-2 añadiendo HCl 2N y se extrajo con DCM:MeOH (6 × 10 mL, v:v = 10:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxílico (*cis:trans* = 1:5). El producto bruto se utilizó para el siguiente paso sin más purificación. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.31 -3.78 (m, 2 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 (dt, *J* = 8.54, 4.44 Hz, 1 H), 1.34 - 1.42 (m, 1 H), 0.98 - 1.08 (m, 1 H).

Intermedio 9

[0301] ((3S,6S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de ((3S,4R,6S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (7,5 g, 20,7 mmol) en DCM (150 mL) a 0 °C se añadió DMP (13,2 g, 31,1 mmol) por partes, y la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 5:1) para dar el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.41 (br s, 1H), 4.59 (br dd, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 4.46-4.24 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.19 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 9H), 0.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H).

[0302] ((3S,6S)-6-(hidroximetil)-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo: A una disolución de ((3S,6S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (5,2 g, 14,5 mmol) en THF (40 mL) se añadió TBAF (22 mL, 1 M en THF), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 1:3) para dar el compuesto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.57-5.22 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.50-4.27 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 9H).

[0303] Ácido(2S,5S)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxotetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico: A una mezcla de N-[(3S,6S)-6-(hidroximetil)-4-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 6,12 mmol) en DCM (40 mL) y H₂O (20 mL) se añadió acetato de [acetoxi(fenil)-iodanilo] (4,9 g, 15,29 mmol) y TEMPO (481 mg, 3,06 mmol), y la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con Na₂S₂O₃ sat. (20 mL), y se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente orgánico. El residuo se ajustó a pH = 13 con K₂CO₃ sólido, y la mezcla se extrajo con MTBE (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 258,2 [M-H]⁺.

[0304] (2S,5S)-metil-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxotetrahidro-2H-pirano-2-carboxilato: A una mezcla de ácido (2S,5S)-5-((terc-butoxicarbonil)atnln)-4-oxotetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (700 mg, 2,70 mmol) y K₂CO₃ (373 mg, 2,70 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota MeI (460 mg, 3,24 mmol), y la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.44-5.30 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

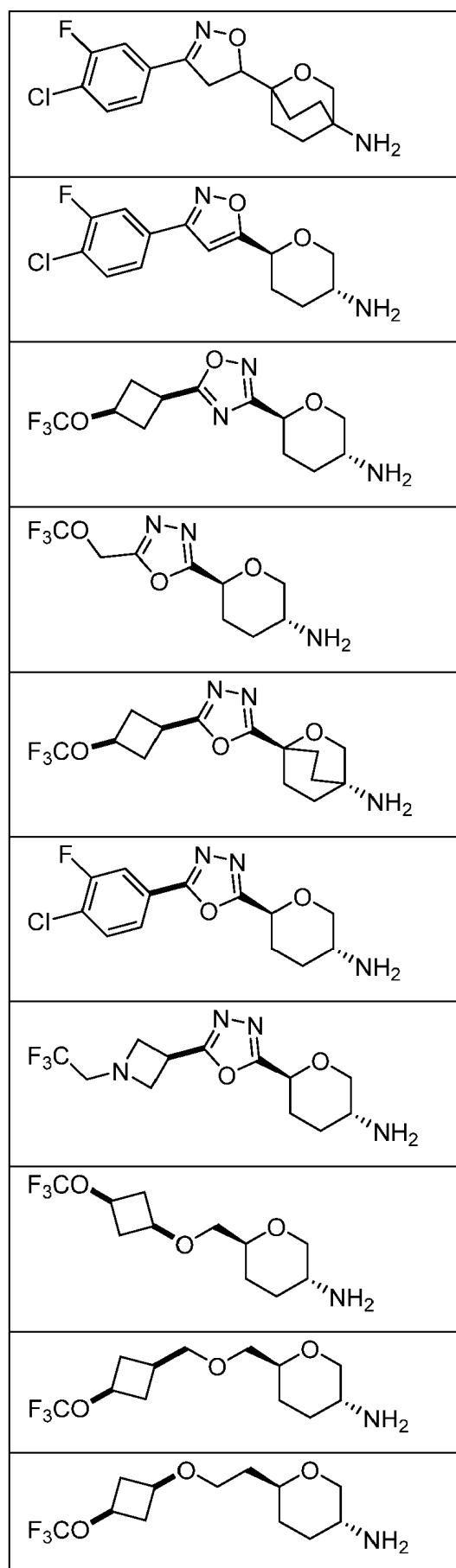
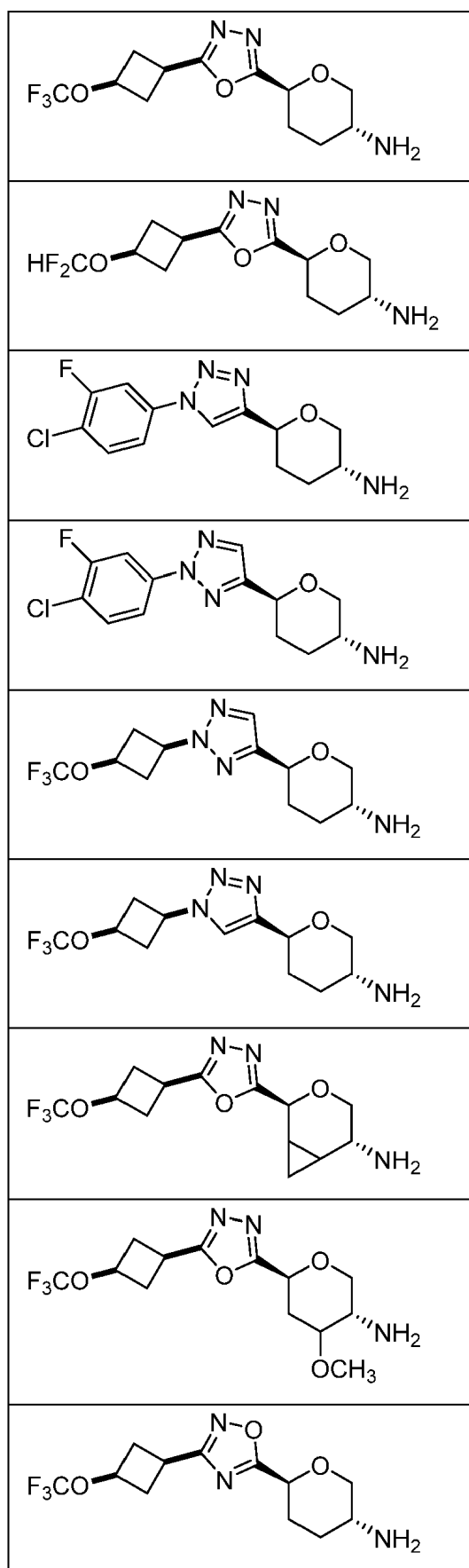
[0305] 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorotetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo: A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxotetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo (500 mg, 1,83 mmol) en DCM anhidro (10 mL) a 0 °C se añadió DAST (590 mg, 3,66 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba a rt. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ sat. (30 mL), y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro,

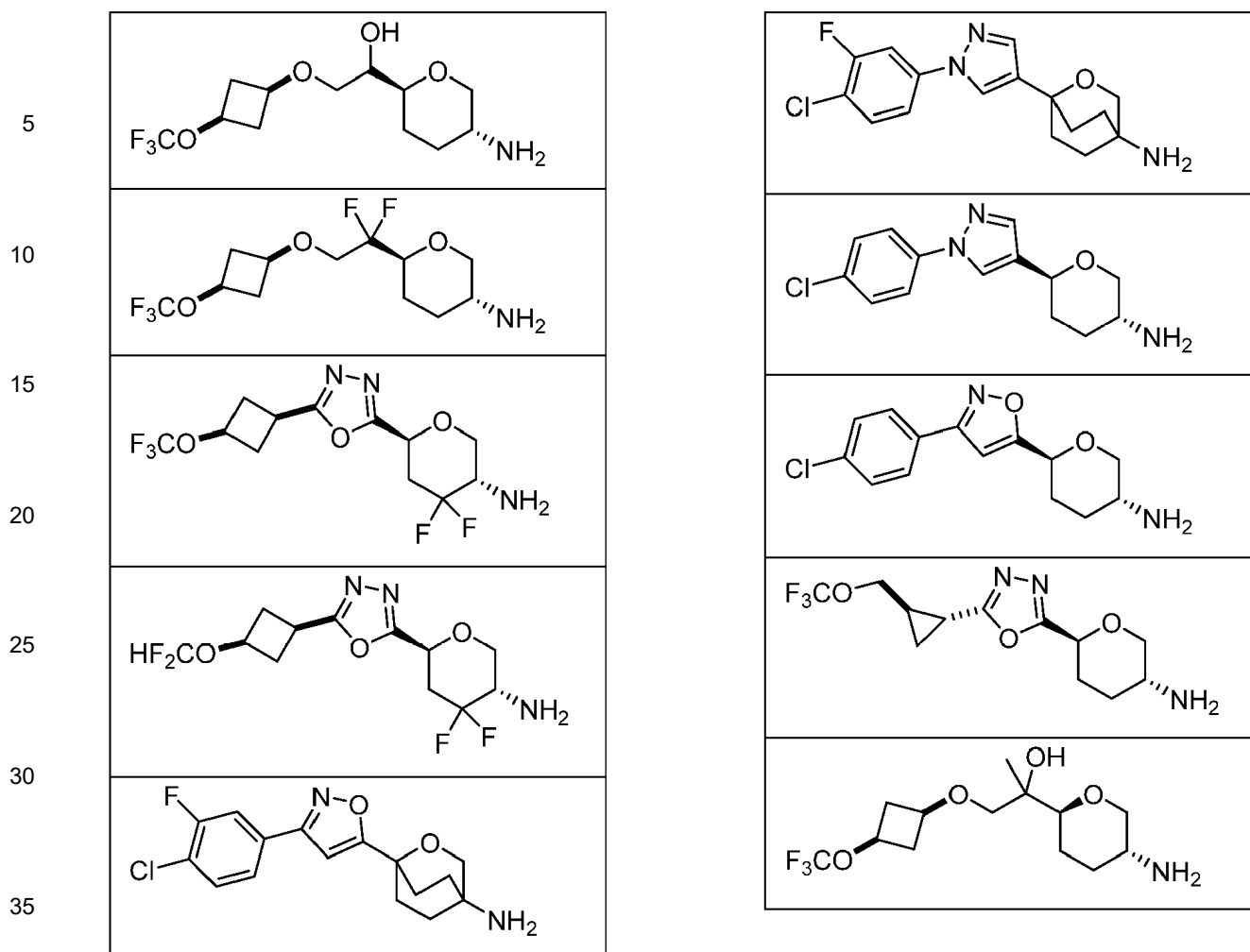
se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtAOc = 10:1 a 3:1) para dar el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.70-4.57 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

5 **[0306] Ácido (2S,5S)-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorotetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico:** A una solución de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxotetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo (350 mg, 1,19 mmol) en MeOH (10 mL) y H₂O (1 mL) se añadió LiOH·H₂O (199 mg, 4,74 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y se extrajo con MTBE (10 mL). A continuación, la fase acuosa se ajustó a pH = 3 con HCl aq. (1 M) y se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.75 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Intermediarios Adicionales

15 **[0307]** Los siguientes intermedios se prepararon generalmente siguiendo los procedimientos aquí descritos utilizando los materiales de partida apropiados.





Ejemplo 1: 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (1)

[0308] *N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo:* Se disolvieron ácido (2S,5R)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxílico (100 mg, 0,41 mmol), 3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida (121 mg, 0,61 mmol) y NEt_3 (0,28 mL, 2,0 mmol) se disolvieron en EtOAc (2,0 mL) y se añadió solución de T3P (0,36 mL, 1,22 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS m/z : = 352,0 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

[0309] *Sal TFA de (3R, 6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina:* El N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) y TFA (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró. La mezcla de reacción cruda se utilizó directamente. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 4,19-4,11 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,51-1,33 (m, 1H), 1,05-0,86 (m, 1H).

[0310] *2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida:* (3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (30 mg, 0,10 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acético (24 mg, 0,12 mmol) y NEt_3 (40 μL , 0,29 mmol) se disolvieron en EtOAc (1 mL) y se añadió solución de T3P (37 mg, 0,12 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche en un vial sellado. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado. LC-MS: m/z : 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H), 4,77-4,69 (m,

2H), 4.48 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H).

Ejemplo 2: 2-(4-clorofenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (2)

[0311] 2-(4-clorofenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida: Se disolvieron (3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (12 mg, 0,04 mmol), ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (8.7 mg, 0,05 mmol), y NEt_3 (20 μL , 0,12 mmol) se disolvieron en EtOAc (0,4 mL) y se añadió la disolución de T3P (15 mg, 0,05 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche en un vial sellado. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado. LC-MS: m/z: 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.30 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.93-2.69 (m, 4H), 2.29 (tdd, J = 8.5, 4.2, 1.8 Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H).

Ejemplo 3: 2-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[(3R,6S)-6-[5-[(cis)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (3) Método A:

[0312] 2-[(cis)-3-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida: (3R,6S)-6-[5-[(cis)-3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (40 mg, 0,13 mmol), ácido 2-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (33 mg, 0,16 mmol) y NEt_3 (50 μL , 0,39 mmol) se disolvieron en EtOAc (1,0 mL) y se añadió la disolución de T3P (50 mg, 0,16 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado.

Método B:

[0313] ((3R,6S)-6-(2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanecarbonil)hidrazinecarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de 3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida (1,0 g, 5,05 mmol) y ácido (2S,5R)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxílico (1.24 g, 5,05 mmol) en EtOAc (20 mL) a rt se añadieron solución de T3P (12,85 g, 20,19 mmol, 50% en EtOAc) y TEA (2,04 g, 20,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h y se diluyó con NaHCO_3 sat. a pH = 7-8. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 0:1) para proporcionar ((3R,6S)-6-(2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanecarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS m/z: = 410.1 $[\text{M}+1-56]^+$.

[0314] ((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de ((3R,6S)-6-(2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanecarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,47 mmol) en MeCN (5 mL) a rt se añadió N,N-diisopropiletilamina (304 mg, 2,35 mmol) y p-TsCl (224 mg, 1,35 mmol) a rt. 47 mmol) en MeCN (5 mL) a rt se añadió N,N-diisopropiletilamina (304 mg, 2,35 mmol) y p-TsCl (224 mg, 1,18 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7-8 mediante la adición de NaHCO_3 sat.. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar ((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS m/z: = 352.1 $[\text{M}+1-56]^+$.

[0315] (3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina: El ((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,245 mmol) se disolvió en solución de HCl en EtOAc (4M, 10 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar la sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina. LC-MS m/z: = 308.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0316] 2-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida: A una mezcla de ácido 2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acético (75 mg, 0,349 mmol) en DMF (1,0 mL) a rt se añadió HATU (133 mg, 0,349 mmol), DIEA (139 mg, 1,08 mmol) y sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (100 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la acuosa posterior se extrajo con EtOAc (3 \times 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 para obtener un residuo que se purificó por HPLC prep. para obtener 2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)-N-[(3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-

2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida. LC-MS m/z : = 504.4 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.38 (br d, J = 7.78 Hz, 1 H), 4.62 - 4.81 (m, 2 H), 4.34 (quin, J = 7.18 Hz, 1 H), 4.06 - 4.22 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.73 (quin, J = 6.90 Hz, 1 H), 3.27 - 3.44 (m, 2 H), 2.79 - 2.96 (m, 4 H), 2.65 - 2.78 (m, 2 H), 2.06 - 2.36 (m, 5 H), 1.60 - 1.76 (m, 1 H).

Ejemplo 4: (1R,2R)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxamida (4)

[0317] (1R,2R)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxamida: Se disolvieron (3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (15 mg, 0,05 mmol), ácido (1R,2R)-2-(trifluorometoximetil)ciclopropanocarboxílico (11 mg, 0,06 mmol) y NEt_3 (20 μ l, 0,15 mmol) en EtOAc (0,2 mL) y se añadió la disolución de T3P (19 mg, 0,06 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de $NaHCO_3$ sat (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado. LC-MS: m/z : 474.5 $[M+H]^+$.

Ejemplos 5-8

[0318] Los siguientes compuestos pueden obtenerse mediante procedimientos similares a los descritos.

Ex.	Compuesto
5	
6	
7	
8 (referencia)	

Ejemplo 9: 2-(4-clorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida (9)

[0319] (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanol: A una solución de ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (500 mg, 2,72 mmol) en THF (5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (206 mg, 5,43 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,4 mL) a 0 °C, después con NaOH al 15% (0,4 mL), después con H_2O (0,4 mL) y se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanol. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57 (quin, J = 7.44 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 5.51 Hz, 2 H), 2.40 - 2.53 (m, 2 H), 1.96 - 2.16 (m, 3 H).

[0320] (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanosulfonato de metilo: A una solución de (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanol (120 mg, 0,71 mmol) y NEt_3 (143 mg, 1,41 mmol) en DCM (2 mL) se añadió MsCl (97 mg, 0,85 mmol) a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (3 \times 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 (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metanosulfonato de metilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.58 (quin, *J* = 7.44 Hz, 1 H), 4.22 (d, *J* = 5.95 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.49 - 2.62 (m, 2 H), 2.27 - 2.40 (m, 1 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H).

5 **[0321]** ((3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de N-[(3*R*,6*S*)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,86 mmol) en DMF (2 mL) se añadió NaH (69 mg, 1,73 mmol, 60% en peso) y NaI (130 mg, 0,86 mmol) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 15 °C durante 30 min y, a continuación, se añadió gota a gota sulfonato de (3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metilmetano (172 mg, 0,69 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 5 mL), salmuera (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 0:1) para dar ((3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 4.22 (d, *J* = 5.95 Hz, 1 H), 4.10 (br dd, *J* = 10.80, 2.43 Hz, 1 H), 3.60 (br d, *J* = 16.98 Hz, 2 H), 3.30 - 3.51 (m, 4 H), 2.96 - 3.08 (m, 1 H), 2.47 (dt, *J* = 11.69, 7.28 Hz, 2 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 1.71 (br d, *J* = 13.89 Hz, 1 H), 1.42 - 1.48 (m, 9 H), 1.22 - 1.36 (m, 2 H).

10 **[0322]** (3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-pirano-3-*amina*-HCl: A una solución de ((3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 0,10 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-*amina*. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS: *m/z*: 284.2 [M+H]⁺.

25 **[0323]** 2-(4-*clorofenoxi*)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida: A una solución de ácido 2-(4-*clorofenoxi*)acético (28 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (57 mg, 0,15 mmol) a 0 °C bajo N₂. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se añadió sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-*amina* (40 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 5 mL), salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-(4-*clorofenoxi*)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)metoxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 6.94 - 7.01 (m, 2 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.87 - 4.00 (m, 2 H), 3.36 - 3.55 (m, 5 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 3 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H). LC-MS: *m/z*: 452.3 [M+H]⁺, 454.3 [M+2+H]⁺.

Ejemplos 10-13

40 **[0324]** Los siguientes compuestos pueden obtenerse mediante procedimientos similares a los descritos.

45

50

55

60

65

Ex.	Compuesto
10 (referencia)	
11 (referencia)	
12	
13	

Ejemplo 14: 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il]acetamida (14)

[0325] Se suspendieron 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (75 mg, 0.23 mmol), ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (72 mg, 0.34 mmol) y NEt₃ (0.16 mL, 1.13 mmol) en EtOAc (2.3 mL) y T3P (0.40 mL, 0.68 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat (5 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 530.6 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.20 (s, 1H), 4.72 (quintet, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (quintet, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 3.34 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.86 (qtd, *J* = 11.0, 5.5, 2.7 Hz, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 4H), 2.07 (td, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 2H) mezcla de diastereómeros a favor de la configuración *cis*.

Ejemplos 15-16

[0326] Los siguientes compuestos pueden obtenerse mediante procedimientos similares a los descritos.

Ex.	Compuesto
15	
16	

Ejemplo 17: 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-N-[(3R,6S)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (17)

[0327] *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il] carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla envuelta en papel de aluminio de AgOTf (1,48 g, 5,76 mmol), Select-Fluor (1,02 g, 2,88 mmol) y KF (446 mg, 7.68 mmol) en EtOAc (60 mL) a 15 °C se añadió *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-hidroxyciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (650 mg, 1,92 mmol). A esta mezcla se añadieron 2-fluoropiridina (559 mg, 5,76 mmol) y TMSF₃ (819 mg, 5,76 mmol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 10:1 a 0:1) para proporcionar *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo.

[0328] *Sal HCl* de (3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-*amina*: A una solución de *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (5 mL) a 15 °C se añadió HCl en EtOAc (4 M, 15 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h a rt. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener la sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-*amina*.

[0329] 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida: A una solución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (116 mg, 0,55 mmol) en DMF (3 mL) a 15 °C se añadió HATU (207 mg, 0,545 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A esto se añadió sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-*amina* (170 mg, 0,496 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (192 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h y se añadió agua (10 mL) con EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 8 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (TFA) para proporcionar 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida. LC-MS: *m/z*: 503.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1 H), 6.29 (br d, *J* = 8.16 Hz, 1 H), 4.77 (quin, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 4.51 - 4.65 (m, 2 H), 4.34 (quin, *J* = 7.15 Hz, 1 H), 4.08 - 4.25 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.72 (quin, *J* = 6.90 Hz, 1 H), 3.32 (t, *J* = 10.29 Hz, 1 H), 2.95 - 3.12 (m, 4 H), 2.83 (dtd, *J* = 9.85, 6.59, 3.20 Hz, 2H), 2.18 - 2.34 (m, 3 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H).

Ejemplo 18 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (18)

[0330] *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla envuelta en papel de aluminio de AgOTf (683 mg, 2,66 mmol), Select-Fluor (471 mg, 1,33 mmol) y KF (206 mg, 3,55 mmol) en EtOAc (30 mL) a 15 °C se añadió *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-hidroxyciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,887 mmol). A esta mezcla se añadieron 2-fluoropiridina (258 mg, 2,66 mmol) y TMSF₃ (378 mg, 2,66 mmol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 0:1) para proporcionar *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il] carbamato de *terc*-butilo.

[0331] *Sal HCl* de (3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-*amina*: A una mezcla de *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,566 mmol) en EtOAc (5 mL) a 15 °C se añadió HCl en EtOAc (4 M, 17,7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y se concentró a presión reducida para proporcionar la sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-*amina*.

[0332] 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida: A una solución de ácido 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acético (206 mg, 0,963 mmol) en DMF (5 mL) a rt se añadió HATU (366 mg, 0,963 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A esta mezcla se añadieron sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-*amina* (300 mg, 0,875 mmol) y DIEA (339 mg, 2,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 8 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA) para proporcionar 2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]-*N*-[(3*R*,6*S*)-6-[1-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]triazol-4-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida. LC-MS: *m/z*: 503.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1 H), 6.28 (br d, *J* = 8.41 Hz, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 4.57 - 4.67 (m, 2 H), 4.34 (quin, *J* = 7.12 Hz, 1H), 4.14 - 4.22 (m, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 2 H), 3.72 (quin, *J* = 6.93 Hz, 1 H), 3.30 (t, *J* = 10.48 Hz, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 2.78 - 2.96 (m, 4 H), 2.16 - 2.35 (m, 4 H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.63 - 1.69 (m, 1H).

Ejemplo 19 *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida (19)

[0333] ((3*R*,6*S*)-6-(2-(4-cloro-3-fluorobenzoi)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il]carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de 4-cloro-3-fluoro-benzohidrazida (238 mg, 1,26 mmol) y ácido (2*S*,5*R*)-5-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (310 mg, 1,26 mmol) en EtOAc (3 mL) a 25 °C se añadió una disolución de T3P (3,22 g, 5,06 mmol) y NEt₃ (512 mg, 5,06 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. (8 mL) a 0 °C, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ((3R,6S)-6-(2-(4-cloro-3-fluorobenzil)hidrazinecarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo.

[0334] ((3R,6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo: Se añadió una solución de ((3R,6S)-6-(2-(4-cloro-3-fluorobenzil)hidrazinecarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo (670 mg, 1,61 mmol), y NEt₃ (652 mg, 6,44 mmol) en MeCN (10 mL) a rt con *p*-TsCl (614 mg, 3,22 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con EtOAc (40 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 0:1) para proporcionar ((3R, 6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo.

[0335] Sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina: Una solución de ((3R,6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo (0,21 g, 527,87 μmol) en EtOAc (3 mL) se trató con HCl en EtOAc (4 M, 1,32 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 25 °C, se agitó durante 3 h y se concentró a presión reducida. Se obtuvo la sal HCl cruda de ((3R, 6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo y se utilizó directamente.

[0336] *N*-[(3R,6S)-6-[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi]acetamida: A una solución de ácido 2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acético (77 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (137 mg, 0,36 mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadieron sal HCl de ((3R,6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo (0,1 g, 299,25 μmol) y DIEA (143 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (8 mL) y EtOAc (5 mL) a 0 °C, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 3 mL) y salmuera (3 × 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (TFA) para proporcionar *N*-[(3R, 6S)-6-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 - 7.92 (m, 2 H), 7.57 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H), 6.49 (br d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 9.22, 3.45 Hz, 1 H), 4.35 (quin, *J* = 7.03 Hz, 1 H), 4.11 - 4.23 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.75 (quin, *J* = 6.84 Hz, 1 H), 3.42 (br t, *J* = 11.42 Hz, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 2 H), 2.15 - 2.35 (m, 5 H), 1.64 - 1.78 (m, 1 H). LC-MS *m/z*: = 494.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 20 2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (20)

[0337] A una mezcla de ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (59 mg, 0,349 mmol) en DMF (1,0 mL) a rt se añadió HATU (133 mg, 0,349 mmol). Tras 20 min, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (139 mg, 1,08 mmol) y sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (100 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa 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 un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[(3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]acetamida. LC-MS *m/z*: = 460.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 6.85 - 6.94 (m, 2 H), 6.49 (br d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 4.65 - 4.83 (m, 2 H), 4.41 - 4.55 (m, 2 H), 4.11 - 4.28 (m, 2 H), 3.28 - 3.47 (m, 2 H), 2.88 (dtd, *J* = 9.77, 7.29, 2.89 Hz, 2 H), 2.62 - 2.79 (m, 2 H), 2.00 - 2.36 (m, 3 H), 1.63 - 1.75 (m, 1 H).

Ejemplo 21 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-*N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il]acetamida (21)

[0338] 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (45 mg, 0,14 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acético (41 mg, 0,20 mmol) y NEt₃ (0,09 mL, 0,68 mmol) se suspendieron en EtOAc (1,4 mL) y se añadió T3P (0,24 mL, 0,41 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat (5 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 520.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.72 (quintet, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.09 (td, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 2H) (mezcla de diastereómeros a favor de la configuración *cis*).

Ejemplo 22 2-(4-fluorofenoxi)-*N*-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il]acetamida (22)

[0339] 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (50 mg, 0,15 mmol),

ácido 4-fluorofenoxiacético (38 mg, 0.23 mmol) y NEt_3 (0,10 mL, 0,75 mmol) se suspendieron en EtOAc (1,5 mL) y se añadió T3P (0,27 mL, 0,45 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (5 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS: m/z : 486.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08-7.01 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.72 (quintet, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.87 (ttdd, $J = 11.4, 6.5, 5.2, 2.6$ Hz, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.09 (td, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 2H) (mezcla de diastereómeros a favor de la configuración *cis*).

Ejemplo 23: (2S,5R)-5-[[2-(4-clorofenoxi)acetil]amino]tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo (23)

[0340] (2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo: A una suspensión de ácido (2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxílico (245 mg, 1,0 mmol) en DCM (4,0 mL) se añadió (trimetilsilil)diazometano (1,0 mL, 2,0 mmol). Se produjo una evolución del nitrógeno y la mezcla de reacción amarilla se agitó a rt durante 1h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el producto bruto se utilizó directamente.

[0341] (2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-carboxilato de metilo; sal TFA: A una suspensión de (2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo (259 mg, 1,0 mmol) en DCM (2,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (570 mg, 5,0 mmol). Se produjo evolución de CO_2 y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se utilizó directamente.

[0342] (2S,5R)-5-[[2-(4-clorofenoxi)acetil]amino]tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo: Se disolvieron ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (89,6 mg, 0,48 mmol), sal TFA de (2S,5R)-5-aminotetrahidropiran-2-carboxilato de metilo (109 mg, 0,40 mmol) y NEt_3 (0,28 mL, 2,0 mmol) en acetato de etilo (2,0 mL) y se añadió solución de T3P (153 mg, 0,48 mmol, 50% en EtOAc) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (ddd, $J = 11.1, 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 11.1, 9.1$ Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H). LC-MS: m/z : 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24 2-(3,4-difluorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (24)

[0343] A una solución de ácido 2-(3,4-difluorofenoxi)acético (301 mg, 1,60 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (608 mg, 1,60 mmol) a 15 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió sal HCl de ((3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,45 mmol) y DIEA (564 mg, 4,36 mmol) bajo N_2 . La mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se añadió con agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 10:1 a 0:1) para dar 2-(3,4-difluorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 3.1, 6.4, 11.4$ Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.42 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 1H). LC-MS: m/z : 478.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 25 2-(3,4-difluorofenoxi)-N-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il]acetamida (25)

[0344] 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (50 mg, 0.15 mmol), ácido 2-(3,4-difluorofenoxi)acético (42 mg, 0.23 mmol) y NEt_3 (0,10 mL, 0,75 mmol) se suspendieron en EtOAc (1,5 mL) y se añadió T3P (0,27 mL, 0,45 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (5 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS: m/z : = 504.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.10 (m, 1H), 6.79 (ddd, $J = 11.4, 6.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.64 (dtd, $J = 9.1, 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.09 (td, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 26 2-(4-clorofenoxi)-N-[1-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il]acetamida (26)

[0345] 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (50 mg, 0.15 mmol),

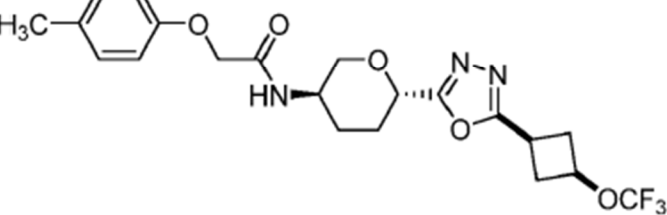
ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (42 mg, 0.23 mmol) y NEt_3 (0,10 mL, 0,75 mmol) se suspendieron en EtOAc (1,5 mL) y se añadió T3P (0,27 mL, 0,45 mmol, 50% en EtOAc). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO_3 sat (5 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa. LC-MS: m/z : = 502.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.28 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.72 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.35 (tt, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.09 (td, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 27 2-fenoxi-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (27)

[0346] A una mezcla de ácido 2-fenoxiacético (44 mg, 0,29 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (109 mg, 0,29 mmol) a 15°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 15°C durante 30 min, después se añadieron sal HCl de (3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (90 mg, 0,26 mmol) y DIEA (135 mg, 1,05 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3×8 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (neutra) para dar 2-fenoxi-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.05 (t, $J = 7.40$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 7.91$ Hz, 2 H), 6.52 (br d, $J = 7.91$ Hz, 1 H), 4.64 - 4.77 (m, 2 H), 4.44 - 4.58 (m, 2 H), 4.10 - 4.26 (m, 2 H), 3.28 - 3.43 (m, 2 H), 2.81 - 2.94 (m, 2 H), 2.63 - 2.76 (m, 2 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

[0347] El siguiente compuesto puede hacerse mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

Ex.	Compuesto	Nombre	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
28		2-(4-metilfenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobuti-1]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida	456,3

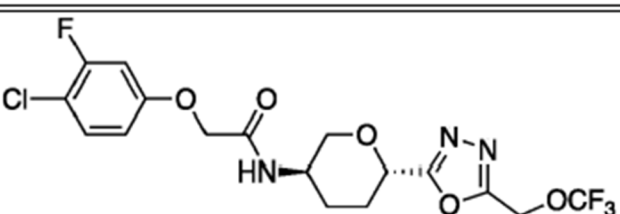
Ejemplo 29 2-(4-clorofenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (2)

[0348] Sal HCl de (3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina: A una disolución de N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl (5 mL, 4M en EtOAc) a 20°C , después la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto base que se utilizó directamente.

[0349] 2-(4-clorofenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida: A una solución de (3R,6S)-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (70 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 mL) se añadió ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (38 mg, 0,20 mmol). 20 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (38 mg, 0,20 mmol), HATU (77 mg, 0,20 mmol) y DIEA (26 mg, 0,20 mmol) a 20°C . La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo agua (5 mL) a 0°C , y se extrajo con EtOAc (3×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado. LC-MS: m/z : 476.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.44 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H).

Ejemplo 30

[0350] El siguiente compuesto puede obtenerse mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente.

Ex.	Compuesto	Nombre	m/z [M+H] ⁺
30		2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(5-((trifluorometoxi)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida	454,3

Ejemplo 31 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-N-((3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il)acetamida (31)

[0351] A una mezcla de ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)acético (29,3 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (59 mg, 0,16 mmol). 16 mmol), la mezcla se agitó durante 30 min, después se añadieron sal HCl de (3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (40 mg, 0,13 mmol) y DIEA (67 mg, 0,52 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h y se concentró hasta sequedad. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC prep. (neutra) para dar 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-N-((3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (dd, *J* = 10.67, 2.38 Hz, 1H), 7.11 (dt, *J* = 8.75, 1.96 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.78 Hz, 1H), 6.59 (br d, *J* = 7.40 Hz, 1H), 4.71 - 4.76 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.39 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.20 (br d, *J* = 2.76 Hz, 1H), 4.13 - 4.18 (m, 1H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.31 - 3.37 (m, 1H), 2.89 (dtd, *J* = 9.88, 7.36, 2.76 Hz, 2H), 2.67 - 2.78 (m, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.09 - 2.24 (m, 2H), 1.63 - 1.76 (m, 1H). LC-MS m/z: 494.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32 2-(4-fluorofenoxi)-N-((2S,SR)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptán-5-il)acetamida (32)

[0352] ((3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((3R,6S)-6-(hidroximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 4,36 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TBSCl (0,59 mL, 4,80 mmol) e imidazol (594 mg, 8,72 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar ((3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo.

[0353] ((2S,5R)-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de CH₂Cl₂ (4,68 g, 17,47 mmol) en DCM (30 mL) se añadió ZnEt₂ (1 M, 17,47 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y, a continuación, se añadió a la mezcla anterior ((3R,6S)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h y se diluyó con NH₄Cl sat. (20 mL) y después se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ((2S,5R)-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo, que se utilizó directamente.

[0354] ((2S,5R)-2-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ((2S,SR)-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 3,64 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1M, 7,27 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 0:1) para dar ((2S,5R)-2-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptano-5-il)carbamato de *terc*-butilo.

[0355] Ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxílico: A una disolución de ((2S,5R)-2-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptán-5-il)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 0,90 mmol) en DCM (3 mL), CH₃CN (3 mL) y H₂O (4,5 mL) se añadió NaIO₄ (580 mg, 2,71 mmol) seguido de RuCl₃·H₂O (4,08 mg, 0,018 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y después se diluyó con Na₂S₂O₄ hasta que el color pasó a amarillo claro. El pH se ajustó a pH 4-5 añadiendo HCl 1 N y la mezcla se filtró. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxílico. LC-MS m/z: = 202.2 [M-55]⁻.

[0356] ((2S,5R)-2-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxílico (130 mg, 0,51 mmol) y 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanecarbohidrazida (80 mg, 0,40 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió T3P (0,60 mL, 1,01 mmol, 50% en EtOAc) y NEt₃ (0,28 mL, 2,02 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h, se vertió en NaHCO₃ sat. (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ((2S,5R)-2-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo.

(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptán-5-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS m/z: = 382.1 [M-55]⁻

[0357] ((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de ((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,34 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió *p*-TsCl (164 mg, 0,86 mmol) y DIEA (0,30 mL, 1,71 mmol). 34 mmol) y tamices moleculares (500 mg) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 mL), se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 0:1) para dar ((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS m/z: = 420.2 [M+H]⁺

[0358] (2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-amina: A una mezcla de ((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo (35 mg, 0,08 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl/EtOAc (5 mL) a 20 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar (2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-amina.

[0359] 2-(4-fluorofenoxi)-N-((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)acetamida: A una mezcla de (2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-amina (28 mg, 0,88 mmol) y ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (16,4 mg, 0,96 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió T3P (0,21 mL, 0,35 mmol, 50% en EtOAc) y NEt₃ (0,05 mL, 0,35 mmol) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (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 dar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (neutra) para dar 2-(4-fluorofenoxi)-N-((2*S*,5*R*)-2-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.07 - 6.98 (m, 4H), 5.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.63 (br s, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 1H). LC-MS m/z: = 472.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 33 2-(4-fluorofenoxi)-N-((3*S*,6*S*)-4-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida (33)

[0360] ((3*S*,6*S*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo y ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de N-[(3*S*,6*S*)-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(3*R*,6*R*)-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-hidroxi-tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,77 mmol) en CH₃CN (20 mL) se añadieron Ag₂O (1,92 g, 8,30 mmol) y Mel (3,93 g, 27,66 mmol) a 20 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de N-[(3*R*,6*R*)-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-metoxi-tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(3*S*,6*S*)-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-metoxi-tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

[0361] ((3*S*,6*S*)-6-(hidroximetil)-4-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ((3*S*,6*S*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo y ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,66 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1M, 5,33 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) a 0 °C y después 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 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 0:1) para dar ((3*S*,6*S*)-6-(hidroximetil)-4-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.93 (br d, *J* = 7.40 Hz, 1 H), 3.74 - 3.88 (m, 2 H), 3.56 - 3.71 (m, 3 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.44 (t, *J* = 10.23 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H), 1.50 - 1.64 (m, 1 H), 1.46 (s, 9H).

[0362] Ácido (2*S*,5*S*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxílico: A una mezcla de ((3*S*,6*S*)-6-(hidroximetil)-4-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,43 g, 1,65 mmol) en DCM (4 mL), CH₃CN (4 mL) y H₂O (9 mL) se añadió NaIO₄ (1,06 g, 4,94 mmol) seguido de RuCl₃·H₂O (7 mg, 0,032 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂S₂O₃ aq. (10 mL) a 0 °C, y después se ajustó a pH 3-4 con HCl 1N a 0 °C. Se añadió EtOAc (10 mL), se separaron las capas y la capa acuosa 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 reducida para dar ácido (2*S*,5*S*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.69 (br s, 1 H), 6.43 (br d, *J* = 7.28 Hz, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.63 (br t, *J* = 12.23 Hz, 1H), 1.38 (s, 9 H).

[0363] ((3S,6S)-4-metoxi-6-(2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ácido (2S,5S)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxitetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico (250 mg, 0,91 mmol) y 3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida (180 mg, 0,91 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió NEt_3 (368 mg, 3,63 mmol) y T3P (2,31 g, 3,63 mmol, 2,16 mL, 50% en EtOAc) a 15 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 (20 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EtOAc (3 × 20 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 para dar 400 mg de producto bruto, que se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 , PE:EtOAc = 0:1) para dar ((3S,6S)-4-metoxi-6-(2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 4.70 (quin, $J = 7.47$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J = 11.80, 2.26$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.66 (br s, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.39 - 2.50 (m, 3 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H). LC-MS: m/z : 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

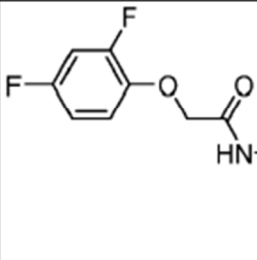
[0364] ((3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,24 mmol) en CH_3CN (5 mL) se añadió TsCl (161 mg, 0,85 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (219 mg, 1,69 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 acuoso (10 mL) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 0:1) para dar ((3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.96 (br d, $J = 7.91$ Hz, 1 H), 4.89 (br d, $J = 9.91$ Hz, 1 H), 4.71 (quin, $J = 7.50$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 2 H), 3.73 (br s, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.28 - 3.40 (m, 1 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 2.66 - 2.78 (m, 2 H), 2.46 (br d, $J = 13.18$ Hz, 1 H), 2.21 - 2.37 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H). LC-MS: m/z : 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0365] Sal HCl de (3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina: A una solución de ((3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (1,0 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 10 mL) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar sal HCl de (3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

[0366] 2-(4-fluorofenoxi)-N-((3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida: A una solución de ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (33 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (73 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y, a continuación, se añadieron sal HCl de (3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (60 mg, 0,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 642,13 μmol) se añadieron a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1 mL) a 0 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (neutra) para proporcionar 2-(4-fluorofenoxi)-N-((3S,6S)-4-metoxi-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 6.95 - 7.01 (m, 2 H), 4.95 (dd, $J = 11.29, 2.38$ Hz, 1 H), 4.86 - 4.90 (m, 1 H), 4.55 (d, $J = 1.63$ Hz, 2 H), 4.23 (ddd, $J = 10.73, 5.14, 3.20$ Hz, 1 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.89 (ddd, $J = 9.76, 7.33, 7.33, 2.82$ Hz, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 2 H), 2.39 - 2.52 (m, 1 H), 2.11 (ddd, $J = 14.21, 11.58, 2.32$ Hz, 1 H). LC-MS: m/z : 490.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34

[0367] El siguiente compuesto puede hacerse mediante procedimientos similares a los descritos en todo el documento.

Ex.	Compuesto	Nombre	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
34		2-(2,4-difluorofenoxi)-N-[1-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il]acetamida	504,3

Ejemplo 35 N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(4-fluorofenoxi)acetamida (35)

[0368] *N-[(2S,5R)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de terc-butilo*: A una solución de *N-[(3R,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]carbamato de terc-butilo* (15,0 g, 43,7 mmol) en DCM (200 mL) se añadió m-CPBA (15,1 g, 74,2 mmol, 85%) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (2 × 50 mL). El filtrado se agitó con Na₂SO₃ sat. (200 mL) durante 30 min. Se separó la fase orgánica, que se lavó con NaHCO₃ sat. (2 × 100 mL), salmuera (2 × 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N-[(2S,5R)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de terc-butilo*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.70 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.05 (br t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[0369] *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-tetrahidropirano-3-il]carbamato de terc-butilo y N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-hidroxitetrahidropirano-3-il]carbamato de terc-butilo*: A una mezcla de LiAlH₄ (2,53 g, 66,8 mmol) en THF anhidro (100 mL) se añadió una solución de *N-[(2S,5R)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-il]carbamato de terc-butilo* (16 g, 44,5 mmol) en THF anhidro (200 mL) gota a gota a -20 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se diluyó lentamente con agua (2,5 mL), NaOH acuoso (2,5 mL, 15% p/p) y agua (7,5 mL). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (2 × 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar una mezcla de *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-tetrahidropirano-3-il]carbamato de terc-butilo* y *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-hidroxi-tetrahidropirano-3-il]carbamato de terc-butilo*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.89 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.81-3.64 (m, 4H), 3.54 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 2.8, 5.56 Hz, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[0370] *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo y N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo*: A una mezcla de *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* y *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-hidroxi-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* (3.0 g, 8,30 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se añadió DMP (5,28 g, 12,5 mmol) en porciones a 0 °C bajo N₂ y la mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (2 × 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar una mezcla de *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* y *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo*. LC-MS *m/z*: = 382.2 [M+Na]⁺

[0371] *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5,5-difluoro-tetrahidropirano-3-il]carbamato de terc-butilo y N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,4-difluoro-tetrahidropirano-3-il]carbamato de terc-butilo*: A una mezcla de *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* y *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-oxo-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* (2.7 g, 7,51 mmol) en DCM anhidro (30 mL) se añadió DAST (2,42 g, 15,0 mmol, 1,98 mL) gota a gota a -78 °C bajo N₂ y la mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla se vertió sobre NaHCO₃ sat. (20 mL) y se agitó durante 10 min. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 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 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar una mezcla de *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5,5-difluoro-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* y *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,4-difluoro-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo*. LC-MS *m/z*: = 326.2 [M-t-Bu+H]⁺

[0372] *N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo*: A una mezcla de *N-[(3R,6R)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-5,5-difluoro-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* y *N-[(3S,6S)-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4,4-difluoro-tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* (1,2 g, 3,15 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (9,44 mL en THF) en una porción y la mezcla se agitó 16 h a 15 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 6:1) para dar *N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.69 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.45-4.29 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.91-3.73 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0373] *Ácido (2S,5S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoro-tetrahidropiran-2-carboxílico*: A una solución de *N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo* (400 mg, 1,50 mmol) en DCM (5 mL), MeCN (5 mL) y H₂O (10 mL) a 0 °C se añadió RuCl₃·H₂O (7 mg, 0,03 mmol) y NaIO₄ (960 mg, 4,49 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con Na₂SO₃ sat. (20 mL) y la fase acuosa se ajustó a pH 3 con HCl acuoso (1 N). La fase acuosa se extrajo con DCM (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 para dar ácido (2S,5S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoro-tetrahidropiran-2-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.75 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[0374] *N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-[[[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil]amino]carbamato]tetrahidropiran-3-il]carbamato de terc-butilo*: A una disolución de ácido (2S,5S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoro-tetrahidropiran-2-

carboxílico (320 mg, 1,14 mmol) y 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida (248 mg, 1,25 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió T3P (1,45 g, 2,28 mmol) y DIEA (441 mg, 3,41 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 2 h a 15 °C. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con HCl aq. (10 mL, 1 N), NaHCO₃ sat. (10 mL), salmuera (10 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1) para dar N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[[[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo. LC-MS *m/z*: = 406.2 [M-*t*-Bu+H]⁺

[0375] N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[[[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil]amino]carbamoil]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (392 mg, 3,03 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió TsCl (107 mg, 1,52 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 15 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl aq. (10 mL, 2 N), NaHCO₃ sat. (10 mL), salmuera (10 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (PE:EtOAc = 2:1) para dar N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo. LC-MS *m/z*: = 388.1 [M-*t*-Bu+H]⁺ (3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-*amina*: Se agitó durante 2 h a 15 °C una solución de N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en HCl/EtOAc (5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para dar (3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-*amina*.

[0376] N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(4-fluorofenoxi)acetamida: A una mezcla de sal HCl de (3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-*amina* (42 mg, 0,11 mmol) y ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (19 mg, 0,11 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió HATU (63 mg, 0,17 mmol) y DIEA (43 mg, 0,33 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 2 h a 15 °C. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 3 mL). Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar N-[(3*S*,6*S*)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(4-fluorofenoxi)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10-6.99 (m, 2H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.77 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.79-2.47 (m, 4H). LC-MS *m/z*: = 496.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: 2-(4-fluorofenoxi)-N-[(3*R*,5*S*,6*S*)-5-metoxi-6-(5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutilo]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidro-2H-piran-3-il]acetamida (36)

[0377] ((2*R*,5*S*)-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((3*R*,6*S*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (10,0 g, 29,1 mmol) en DCM anhidro (100 mL) se añadió m-CPBA (10,05 g, 49,5 mmol, 85%) en porciones a 0 °C y la mezcla se calentó a 30 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y la torta del filtro se lavó con DCM (100 mL). El filtrado se diluyó con Na₂SO₃ sat. (200 mL) y se agitó durante 0,5 h. Las capas se separaron, y la fase acuosa se lavó con NaHCO₃ sat. (200 mL), y salmuera (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ((2*R*,5*S*)-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.77-4.74 (m, 1 H), 4.25 - 4.16 (m, 1 H), 3.82 - 3.79 (m, 1 H), 3.71 - 3.67 (m, 3 H), 3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 3.02 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H). LC-MS: *m/z*: 304.2 [M - 55]⁺

[0378] ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ((2*R*,5*S*)-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il)carbamato de *terc*-butilo (9,0 g, 25,0 mmol) en THF anhidro (150 mL) se añadió DIBAL-H (1M, 50,1 mL) gota a gota a 0 °C bajo N₂, y la mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. (100 mL) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para dar ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.36 (br s, 1 H), 4.13-3.94 (m, 1 H), 3.93 - 3.91 (m, 1 H), 3.72 - 3.67 (m, 3 H), 3.13 - 3.11 (m, 1 H), 2.93 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 1.44 (s, 9 H), 1.28 - 1.24 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), 0.13-0.06 (m, 6 H).

[0379] ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,77 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió Ag₂O (1,92 g, 8,30 mmol) y Mel (3,93 g, 27,66 mmol, 1,72 mL) a 15 °C, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo que se utilizó directamente.

[0380] ((3R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((3R,6R)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,66 mmol) en THF (20 mL) se añadió TBAF (1 M, 5,33 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. La solución se diluyó con agua (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 10:1 a 0:1) para dar ((3R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.39 (br s, 1 H), 4.11 - 4.01 (m, 1 H), 3.91 - 3.80 (m, 1 H), 3.76 - 3.64 (m, 2 H), 3.42 - 3.35 (m, 3 H), 3.28 - 3.19 (m, 1 H), 3.18 - 3.11 (m, 1 H), 3.02 (t, J = 10.64 Hz, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 1.48 - 1.38 (m, 9H).

[0381] Ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxílico: A una mezcla de ((3R,6R)-6-(hidroximetil)-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,53 mmol) en DCM (8 mL), CH₃CN (8 mL) y H₂O (12 mL) a 0 °C se añadió NaIO₄ (982 mg, 4,59 mmol) seguido de RuCl₃·H₂O (7 mg, 0,031 mmol). La reacción la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h, se diluyó con Na₂S₂O₃ aq., y después se ajustó a pH 3-4 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxitetrahydro-2H-pirano-2-carboxílico que se utilizó directamente. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.96 (br dd, J = 10.92, 3.89 Hz, 1 H), 3.82 - 3.74 (m, 1 H), 3.66 - 3.46 (m, 3 H), 3.39 - 3.35 (m, 3 H), 3.23 - 3.14 (m, 1 H), 2.39 - 2.28 (m, 1 H), 2.06 - 1.96 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

[0382] ((3R,6S)-5-metoxi-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonilhidrazida (300 mg, 1,51 mmol) y ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (425 mg, 1,54 mmol) en EtOAc (15 mL) se añadió T3P (3,85 g, 6,06 mmol) y NEt₃ (6,06 mmol) en 3,6 mL de EtOAc al 50%. 54 mmol) en EtOAc (15 mL) se añadió T3P (3,85 g, 6,06 mmol, 3,6 mL, 50% en EtOAc) y NEt₃ (6,06 mmol, 843 µL) a 15 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 15 °C durante 15 h y se ajustó a pH 7-8 con NaHCO₃ sat. (30 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar ((3R,6S)-5-metoxi-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo. LCMS: *m/z*: 400.1 [M - 55] ⁺

[0383] ((3R,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de ((3R,6S)-5-metoxi-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,13 mmol) en CH₃CN (2 mL) se añadió DIEA (85 mg, 0,66 mmol) y TsCl (63 mg, 0,33 mmol) a 15 °C, y la mezcla se calentó a 40 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, PE:EtOAc = 3:1) para dar ((3R,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo que se utilizó directamente. LCMS: *m/z*: 382.1 [M - 55] ⁺

[0384] Sal HCl de (3R,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-amina: A una solución de ((3R,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (69 mg, 0,16 mmol) en EtOAc (1,0 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 10 mL) a 15 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar la sal HCl de (3R,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-amina, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. 2-(4-fluorofenoxi)-N-((3R,5S,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida: A una solución de ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético (33 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió HATU (73 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y después se añadieron sal HCl de (3R,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-amina (65 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol) gota a gota en DMF (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 12 h, se diluyó con H₂O (0,1 mL) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (neutra) para dar 2-(4-fluorofenoxi)-N-((3R,5S,6S)-5-metoxi-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (br d, J = 8.41 Hz, 1 H), 6.98 - 7.08 (m, 2 H), 6.84 - 6.94 (m, 2 H), 4.95 (d, J = 3.64 Hz, 1 H), 4.64 - 4.80 (m, 1 H), 4.48 (d, J = 3.76 Hz, 2 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 4 H), 2.84 - 2.97 (m, 2 H), 2.72 (quin, J = 10.35 Hz, 2 H), 2.49 (dt, J = 14.21, 4.00 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 14.18, 5.14 Hz, 1 H). LC- MS: *m/z*: 490,3 [M+H] ⁺

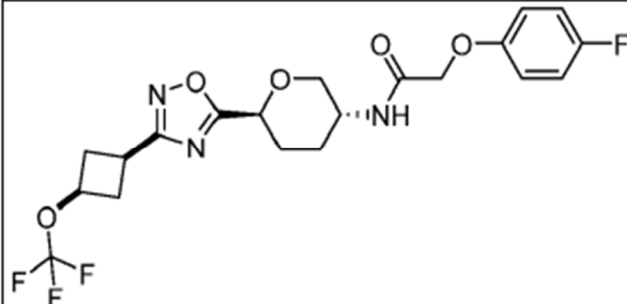
Ejemplo 37 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida (37)

[0385] A una mezcla de ácido 2-(2,4-difluorofenoxi)acético (66 mg, 0,35 mmol), DIEA (139 mg, 1,08 mmol) y sal HCl de (3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (133 mg, 0,35 mmol) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (2 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron

con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, EtOAc) para dar 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.85 (br dd, J=1.4, 2.8 Hz, 1H), 6.63 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H). LCMS m/z: = 478.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

[0386] El siguiente compuesto puede obtenerse mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente.

Ex.	Compuesto	m/z [M+H] ⁺
38		460,4

Ejemplo 39 N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]oxi]acetamida (39)

[0387] A una mezcla de ácido 2-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]oxi]acético (77 mg, 0,35 mmol) en EtOAc (2,0 mL) se añadió (3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometiletoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (107 mg, 0,35 mmol), T3P (555 mg, 0,87 mmol, 50% en EtOAc) y NEt₃ (141 mg, 1,40 mmol) a 20 °C, y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO₂, PE:EtOAc = 0:1) para dar N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]oxi]acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, J= 2.81 Hz, 1 H), 7.71 (d, J= 8.68 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J= 8.68, 2.69 Hz, 1 H), 6.42 (br d, J= 7.58 Hz, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.16 - 4.27 (m, 2 H), 3.31 - 3.48 (m, 2 H), 2.84 - 2.94 (m, 2 H), 2.67 - 2.78 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 2.10 - 2.25 (m, 2 H), 1.73 (dtd, J= 12.94, 10.16, 5.01 Hz, 1 H). LC-MS: m/z: 511.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 40 N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]acetamida (40)

[0388] Clorhidrato de (3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometil)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (80 mg, 0,23 mmol), ácido 2-[4-(trifluorometil)fenoxi]acético (62 mg, 0,28 mmol) y NEt₃ (0,1 mL, 0,70 mmol) se disolvieron en EtOAc (2,3 mL) y se añadió T3P (89 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ sat (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.61 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.90 (dtt, J = 9.1, 6.6, 2.7 Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H). LC-MS: m/z: 510.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 41 N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(4-clorofenoxi)acetamida (41)

[0389] A una mezcla de sal HCl de (3S,6S)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (42 mg, 0,11 mmol) y ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (21 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 mL), se añadió DIEA (43 mg, 0,33 mmol) y HATU (63 mg, 0,17 mmol) en una porción, y la mezcla se agitó durante 1 h a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar N-[(3S,6S)-4,4-difluoro-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]-2-(4-clorofenoxi)acetamida. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.80-4.59 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.53 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 4H). LC-MS: m/z: 512.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 42 7-bromo-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidro-2H-piran-3-

ii)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (42)

[0390] Preparado según el Procedimiento General A empleando clorhidrato de 4-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexanamina (60 mg, 0,17 mmol) y ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (63 mg, 0,26 mmol) en EtOAc (1,7 mL). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.38 (tt, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H). LC-MS: *m/z*: 530.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 43 5-cloro-N-((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H pirano-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (43)

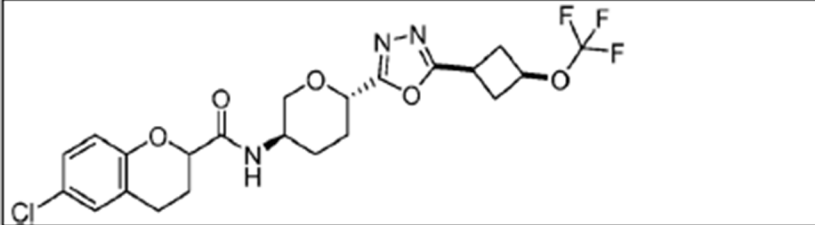
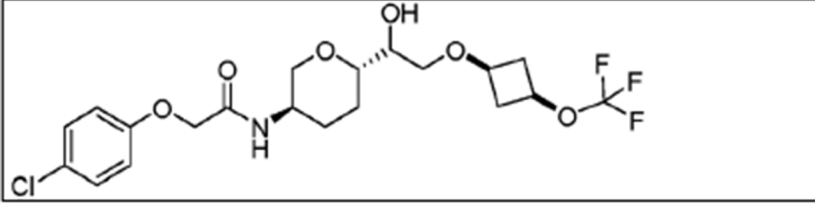
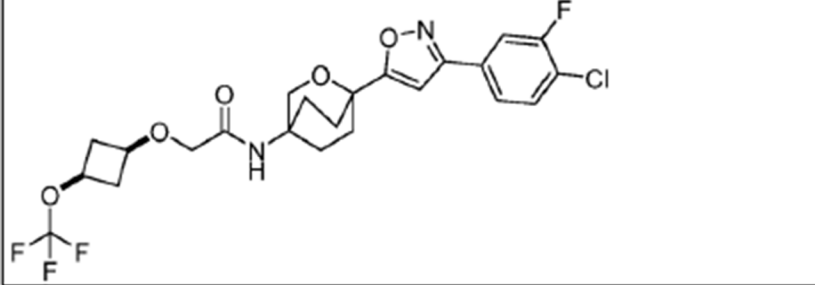
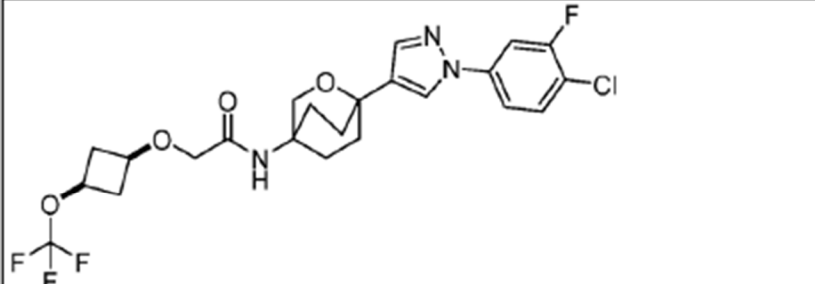
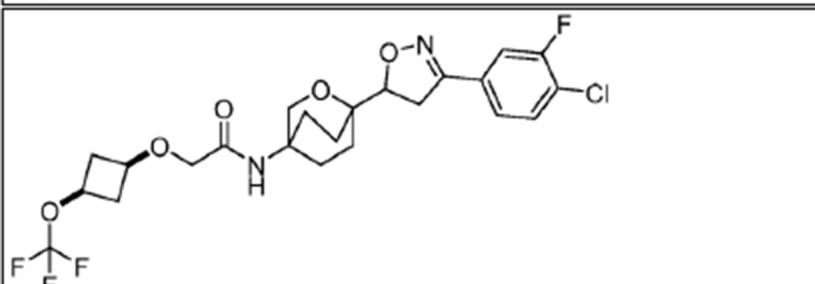
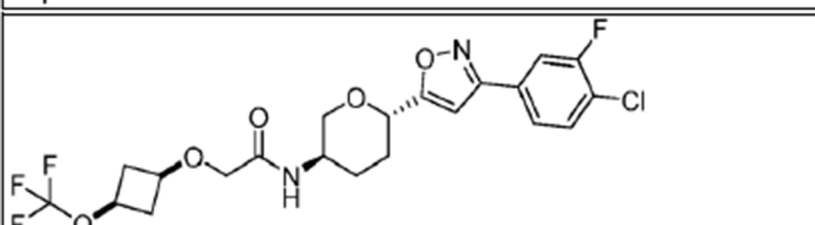
[0391] Preparado según el Procedimiento General A empleando clorhidrato de 4-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexanamina (60 mg, 0,17 mmol) y ácido 5-cloro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico (56 mg, 0,26 mmol) en EtOAc (1,7 mL). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.08 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.39 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H). LC-MS: *m/z*: 503.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 44 7-cloro-N-((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-3-il)isoquinolina-3-carboxamida (44)

[0392] Preparado según el Procedimiento General A empleando clorhidrato de 4-[5-[3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclohexanamina (60 mg, 0,17 mmol) y ácido 7-cloroisoquinolina-3-carboxílico (54 mg, 0,26 mmol) en EtOAc (1,7 mL). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.07-8.06 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.39 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H). LC-MS: *m/z*: 497.3 [M+H]⁺.

Ejemplos 45-55

[0393] Los siguientes compuestos pueden obtenerse *mediante* procedimientos similares a los descritos.

Ex.	Compuesto	m/z [M+H] ⁺
45		502,2
46 (referencia)		468,1
47		519,1
48		518,0
49		521,1
50		493,3

Ex.	Compuesto	m/z [M+H] ⁺
51		489,4
52		474,2
53		460,4
54		475,3
55		454,3

Ejemplo 56 6-cloro-N-((3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]quinolina-2-carboxamida (56)

[0394] Preparado usando el Procedimiento General A empleando sal TFA de (3R,6S)-6-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-amina (90,0 mg, 0,21 mmol) y ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico (64,9 mg, 0,64 mmol). 21 mmol), NEt₃ (64,9 mg, 0,26 mmol) y solución de T3P (81,5 mg, 0,26 mmol, 50% en EtOAc) en EtOAc (2,6 mL). Purificado por HPLC prep. para dar el producto deseado. LC-MS: *m/z*: 497.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.38 (tt, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H).

Ejemplo 57 6-fluoro-N-((3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]quinolina-2-carboxamida (57)

[0395] 6-fluoro-N-((3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il]quinolina-2-carboxamida: A una mezcla de sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-

piran-3-amina (120 mg, 0,35 mmol) y ácido 6-fluoroquinolina-2-carboxílico (67 mg, 0,35 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió HATU (159 mg, 0,42 mmol) y DIEA (135 mg, 1,05 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 60 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 45%-75% en 10,0 min) para dar el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 481.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38-8.26 (m, 2H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.38 (tt, *J* = 7.6, 10.2 Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.33-2.14 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H).

Ejemplo 58 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(3-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (58)

[0396] 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxamida: A una mezcla de ácido 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxílico (1,0 g, 5,43 mmol; 8: 1 a proporción 10:1 de *cis*- a *trans*-) en DMF (10 mL) se añadió HATU (2,48 g, 6,52 mmol) a 25 °C, y tras 20 min, se añadieron a la mezcla NH₄Cl (5,81 g, 10,9 mmol) y DIEA (2,11 g, 16,3 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h y después se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 × 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo (10 mL), se filtró y la torta del filtro se secó al vacío para dar el producto como una mezcla de diastereómeros a favor de la configuración *cis*.

[0397] 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonitrilo: A una mezcla de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboxamida (770 mg, 4,20 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió solución de T3P (10,70 g, 16,8 mmol, 50% en EtOAc) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7-8 con NaHCO₃ sat. aq. y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado como una mezcla de diastereómeros a favor de la configuración *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.61 (quin, *J* = 7.22 Hz, 1H), 2.65-2.86 (m, 5H).

[0398] *N'*-hidroxi-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboximidamida: A una mezcla de 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonitrilo (630 mg, 3,82 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió NH₂OH·HCl (398 mg, 5,72 mmol) y DIEA (789 mg, 6,10 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 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 para dar el compuesto base como mezcla de estereoisómeros.

[0399] ((3R,6S)-6-(3-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de ácido (2S,5R)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (619 mg, 2,52 mmol) en DMF (15 mL) se añadió CDI (491 mg, 3,03 mmol). Tras 30 min, se añadió *N'*-hidroxi-3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarboximidamida (500 mg, 2,52 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 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 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto base.

[0400] Sal HCl de (3R,6S)-6-(3-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina: Se agitó a 20 °C durante 1 h una mezcla de ((3R,6S)-6-(3-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,17 mmol) en HCl/EtOAc (10 mL, 4 M). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se utilizó directamente.

[0401] 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(3-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida: A una mezcla de ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acético (43 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió HATU (80 mg, 0,21 mmol). Tras 20 min, se añadieron DIEA (83 mg, 0,65 mmol) y sal HCl de (3R,6S)-6-(3-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (60 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo, que se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 52%-72% en 10,5 min) para dar el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 494.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, *J* = 8.60 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.23, 2.82 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.97, 1.69 Hz, 1H), 6.38 (br d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15-4.31 (m, 2H), 3.42 (dd, *J* = 10.79, 9.03 Hz, 1H), 3.28 (tt, *J* = 10.07, 7.69 Hz, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.68 (q, *J* = 9.79 Hz, 2H), 2.24 (br d, *J* = 10.67 Hz, 2H), 2.08 (q, *J* = 10.16 Hz, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H).

Ejemplo 59 N-((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-fluoroquinolina-2-carboxamida (59)

[0402] Sal HCl de (3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina: A una mezcla de ((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en EtOAc (1,0 mL) se añadió HCl/EtOAc (5 mL, 4 M), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 344.1 [M+H]⁺.

[0403] *N-((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-fluoroquinolina-2-carboxamida*: Preparado mediante el Procedimiento General A empleando sal HCl de (3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (48 mg, 0,13 mmol), NEt₃ (51 mg, 0,51 mmol), ácido 6-fluoroquinolina-2-carboxílico (24 mg, 0,13 mmol) y T3P (161 mg, 0,25 mmol, pureza del 50% en EtOAc) en EtOAc (2 mL). Purificada por HPLC prep. (columna: HUAPU C8 Extreme BDS 150 mm × 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 50%-70% durante 10,0 min) para dar el producto base. LC-MS: *m/z*: 517.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 8.19 (dd, *J* = 5.3, 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.91-4.67 (m, 2H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.40 (tt, *J* = 7.8, 10.2 Hz, 1H), 2.92 (dtd, *J* = 2.9, 7.4, 9.9 Hz, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.69-2.57 (m, 1H).

Ejemplo 60 *N-((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-pirano-3-il)-6-(trifluorometil)quinoleína-2-carboxamida (60)*

[0404] *N-((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(trifluorometil)quinoleína-2-carboxamida*: A una mezcla de sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (120 mg, 0,35 mmol) y ácido 6-(trifluorometil)quinole-2-carboxílico (84 mg, 0,35 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron HATU (159 mg, 0,42 mmol) y DIEA (135 mg, 1,05 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 50%-80% durante 10,0 min) para dar el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 531.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48-8.40 (m, 2H), 8.30-8.15 (m, 3H), 7.97 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H).

Ejemplo 61 *N-((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(4-(trifluorometil)fenoxy)acetamida (61)*

[0405] *N-((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-2-(4-(trifluorometil)fenoxy)acetamida*: Preparado mediante el Procedimiento General A empleando sal HCl de (3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (34 mg, 0,09 mmol), NEt₃ (36 mg, 0,36 mmol) y ácido 2-[4-(trifluorometil)fenoxy]acético (22 mg, 0,10 mmol) y solución de T3P (86 mg, 0,13 mmol, 50% en EtOAc) en EtOAc (2,0 mL). Purificada por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 40%-70% durante 10,0 min) para dar el producto deseado. LCMS: *m/z*: 546.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.49 (m, 4H).

Ejemplo 62 *2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (62)*

[0406] *2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)-N-((3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida*: Preparado mediante el Procedimiento General A empleando sal HCl de (3S,6S)-4,4-difluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (34 mg, 0,09 mmol), NEt₃ (36 mg, 0,36 mmol) y ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxy)acético (20 mg, 0,10 mmol) y solución de T3P (86 mg, 0,13 mmol, 50% en EtOAc) en EtOAc (2,0 mL). Purificada por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 40%-70% en 10,0 min) para obtener el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 530.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 3.1, 10.1 Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 4.90 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.80-4.61 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 4H).

[0407] *3-cis-(benciloxi)ciclobutanol*: A una mezcla de 3-benciloxiciclobutanona (70 g, 397 mmol) en MeOH (700 mL) se añadió NaBH₄ (15,0 g, 397 mmol) a -30 °C durante 2 h, y la mezcla se agitó a -30 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre mezcla hielo/ NH₄Cl sat. (600 mL), y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto como una mezcla de diastereómeros a favor de la configuración *cis*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.41 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (quin, *J* = 7.21 Hz, 1H), 3.63 (quin, *J* = 6.94 Hz, 1H), 2.62-2.76 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H).

[0408] *((3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)metil)benceno*: A un matraz envuelto en papel de aluminio que contenía AgOTf (21,6 g, 84,2 mmol), KF (6,52 g, 112,2 mmol) y Select Fluor (14,9 g, 42,1 mmol) en EtOAc (100 mL) se añadieron secuencialmente 3-*cis*-(benciloxi)ciclobutanol (5,0 g, 28,1 mmol), 2-fluoropiridina (8,17 g, 84,2 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (12,0 g, 84,2 mmol), manteniendo una temperatura interna de reacción inferior a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.41 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.29 (quin, *J* = 7.21 Hz, 1H), 3.72 (quin, *J* = 6.94 Hz, 1H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 2H).

[0409] 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanol: A una disolución de ((3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)metil)benceno (5,0 g, 20,3 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió Pd/C (4,31 g, 4,06 mmol, 10% en peso sobre carbono), y la mezcla se agitó durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.26-4.22 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 3H).

Ejemplos 63 y 64: 2-(4-clorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(-1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (63) y (64)

[0410] ((3R,6S)-6-(clorocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Preparado por el procedimiento general D empleando ácido (2S,5R)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-2-carboxílico (5,0 g, 20,4 mmol), DMF (149 mg, 2,04 mmol) y (COCl)₂ (3,10 g, 24,5 mmol) en THF (50 mL). El producto bruto se utilizó directamente.

[0411] ((3R, 6S)-6-(2-bromoacetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Preparado según el Procedimiento General E empleando N-[(3R,6S)-6-clorocarboniltetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (5,0 g, 19,0 mmol), TMSCHN₂ (2 M, 16,1 mL) y HBr (4,22 g, 20,9 mmol, pureza del 40%) en THF (25 mL) y MeCN (25 mL). El producto bruto se utilizó directamente. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.50-4.43 (m, 1H), 4.35-4.14 (m, 3H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.33 (m, 1H).

[0412] ((3R,6S)-6-(2-bromo-1-hidroxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((3R,6S)-6-(2-bromoacetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 7,76 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió NaBH₄ (294 mg, 7,76 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NH₄C (30 mL) a 0 °C, 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 reducida para dar el compuesto base como una mezcla de diastereómeros que se utilizó directamente.

[0413] ((3R,6S)-6-(oxiran-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((3R,6S)-6-(2-bromo-1-hidroxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,9 g, 5,86 mmol) en CH₃CN (20 mL) se añadieron Ag₂ (2,72 g, 11,7 mmol) y NaI (88 mg, 0,59 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado como una mezcla de diastereómeros que se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 188.1 [M+H-56]⁺.

[0414] ((3R, 6S)-6-(1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ((3R,6S)-6-(oxiran-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,62 mmol) y 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanol (115 mg, 0,74 mmol) en CHCl₃ (3 mL) a 0 °C se añadió BF₃·Et₂O (105 mg, 0,74 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 2 N (10 mL) y se extrajo con MTBE (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 se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm × 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: 0.4% NH₄OH en agua, B: MeCN, B% en A: 40%-100% durante 10,0 min) para proporcionar el compuesto base como una mezcla de diastereómeros. LC-MS: *m/z*: 344.0 [M+H-56]⁺.

[0415] Sal HCl de 1-((2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etanol: A una solución de ((3R,6S)-6-(1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (23 mg, 0,06 mmol) en EtOAc (1,0 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 10 mL), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto base como una mezcla de diastereómeros que se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 300.1 [M+H]⁺.

[0416] 2-(4-clorofenoxi)-N-((3R, 6S)-6-(-1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida y 2-(4-clorofenoxi)-N-((3R, 6S)-6-(-1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida: A una solución de ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (64 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron HATU (143 mg, 0,38 mmol), sal HCl de 1-((2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etanol (115 mg, 0,34 mmol) y NMM (104 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. 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 (3 × 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (SiO₂, PE:EtOAc = 1:2) para dar una mancha de baja polaridad y una mancha de alta polaridad. La mancha de menor polaridad se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 35%-65% en 10,0 min) y se purificó mediante SFC (columna: Chiralpak IC-3 100 mm × 4,6 mm, 3 µm; fase móvil: A: CO₂, B: 0,05% i-PrOH en MeOH, B% en A: 5%-40% durante 5,0 min, caudal: 4,0 mL/min, contrapresión: 100 bar) para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (primer isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 468.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 7.0, 9.6 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 2.0, 6.2, 11.1 Hz, 1H), 3.08 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 1.92 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H).

[0417] La mancha de mayor polaridad se purificó aún más por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 35%-65% en 10,0 min) para proporcionar 2-(4-clorofenoxi)-N-((3R,6S)-6-(1-hidroxi-2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (segundo isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 468.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 1.8, 4.7, 10.6 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.50-3.32 (m, 3H), 3.12 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.78 (dtd, *J* = 3.3, 6.5, 9.6 Hz, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.28-2.11 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.60 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H).

Ejemplos 65 y 66: 6-fluoro-N-((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-2-carboxamida (65) y (66)

[0418] 6-fluoro-N-((3R, 6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1, 3, 4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-2-carboxamida: Preparado mediante el Procedimiento General A empleando la sal HCl de (3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-amina (100 mg, 0,29 mmol), NEt₃ (107 mg, 1,06 mmol), ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico (51,9 mg, 0,26 mmol) y T3P (0,66 mmol, 0,39 mL, 50% en EtOAc) en EtOAc (5,0 mL). Purificada por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 40%-70% durante 10,0 min) para proporcionar 6-fluoro-N-((3R,6S)-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-2-carboxamida. Los enantiómeros se purificaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂, B: MeOH, B% en A: 40%-40% durante 12,0 min), repurificándose las fracciones mezcladas en las mismas condiciones de SFC una segunda vez para dar 6-fluoro-A-((3A,6S)-6-(5-(3-CA-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-2-carboxamida (primer isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 486.2 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 2.8, 9.7 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.80 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 2.44 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), y 6-fluoro-A-((3A,6S)-6-(5-(3-CA-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-2-carboxamida (segundo isómero de elución de la SFC). LC-MS: *m/z*: 486.1 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 2.8, 9.9 Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.80 (br t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 2.53-2.38 (m, 1H), 2.31 (tdd, *J* = 2.1, 4.2, 8.7 Hz, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H).

Ejemplo 67 2-(4-clorofenoxi)-N-((3S,4S,6S)-4-fluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (67)

[0419] ((3S, 4S, 6S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de ((3S,4R,6S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 2,77 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DAST (891 mg, 5,53 mmol) a -10 °C, y la mezcla se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (60 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.32-4.59 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H).

[0420] ((3S,4S,6S)-4-fluoro-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de ((3S,4S,6S)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (470 mg, 1,29 mmol) en THF (10 mL) se trató con TBAF (1 M, 3,88 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h dejando que se calentara a rt. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl sat. (60 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 194.0 [M-55]⁺.

[0421] Ácido (2S, 4S, 5S)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fluorotetrahidro-2H-pirano-2-carboxílico: A una disolución de ((3S,4S,6S)-4-fluoro-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,96 mmol) en DCM (3,0 mL), MeCN (3,0 mL) y H₂O (6,0 mL) a 0 °C se añadió RuCl₃·H₂O (4 mg, 0,02 mmol) y NaIO₄ (618 mg, 2,89 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y se dejó calentar a rt. La mezcla se diluyó con Na₂S₂O₄ y, a continuación, se ajustó a pH = 3-4 con HCl 1 N. La mezcla se filtró y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se utilizó directamente.

[0422] ((3S,4S,6S)-4-fluoro-6-(2-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo: Preparado por el procedimiento general A empleando ácido (2S,4S,5S)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fluorotetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (200 mg, 0,76 mmol) y 3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida (150 mg, 0,76 mmol) en EtOAc (6,0 mL). El residuo bruto de la reacción se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 388.2 [M-55]⁺.

[0423] ((3S, 4S,6S)-4-fluoro-6-(5-(3-cis-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato

- de *terc*-butilo: Se agitó a 20 °C durante 15 h una mezcla de ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-fluoro-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,68 mmol), DIEA (524 mg, 4,06 mmol) y TsCl (386 mg, 2,03 mmol) en MeCN (8 mL). La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (30 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.64-4.80 (m, 3H), 4.61 (s, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.29-3.48 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 3H), 2.23-2.38 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).
- [0424]** (3*S*,4*S*,6*S*)-4-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina: Una mezcla de ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 5 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se utilizó directamente.
- [0425]** 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*S*,4*S*,6*S*)-4-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida: Preparado usando el Procedimiento General A empleando (3*S*,4*S*,6*S*)-4-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina, sal HCl (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (28 mg, 0,15 mmol) en EtOAc (5 mL). Purificada por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 45%-65% en 10,0 min) para obtener el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 494.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.33 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.63 (br d, *J* = 7.46 Hz, 1H), 4.66-4.94 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.34 (m, 1H).
- Ejemplo 68** 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H* pirano-3-il)acetamida (68)
- [0426]** ((3*R*,5*S*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluorotetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ((3*R*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,77 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DAST (445 mg, 2,77 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución NaHCO₃ (30 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.41-4.64 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).
- [0427]** ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Una mezcla de ((3*R*,5*S*,6*R*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluorotetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,10 mmol) en THF (5,0 mL) se trató con TBAF (1 M, 3,30 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba a rt. La mezcla de reacción se diluyó con solución NH₄Cl (60 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 194.0 [M-55]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.34-4.58 (m, 2H), 4.01-4.14 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.04 (t, *J* = 10.64 Hz, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).
- [0428]** Ácido (2*R*,3*S*,5*R*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorotetrahidro-2*H*-pirano-2-carboxílico: A una disolución de ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,48 mmol) en DCM (2,0 mL), MeCN (2,0 mL) y H₂O (4,0 mL) se añadieron RuCl₃·H₂O (2,17 mg, 0,01 mmol) y NaIO₄ (308 mg, 1,44 mmol) a una temperatura de 1°C.0 mL, y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba a rt. La mezcla de reacción se diluyó con solución de Na₂S₂O₄ (10 mL), y se ajustó a pH = 4-5 por adición de HCl 1 N. La mezcla se filtró y la fase acuosa se extrajo con DCM:MeOH (4 × 30 mL, v:v = 10:1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo bruto que se utilizó directamente.
- [0429]** ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Preparado por el procedimiento general A empleando ácido ((2*A*,3*S*,5*A*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-2-carboxílico (130 mg, 0,49 mmol) y 3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbohidrazida (97 mg, 0,49 mmol) en EtOAc (5 mL). El residuo bruto se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 388.0 [M-55]⁺.
- [0430]** ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Una mezcla de ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,45 mmol), DIEA (349 mg, 2,71 mmol) y TsCl (257 mg, 1,35 mmol) se agitó en MeCN (5 mL) durante 2 h a rt. La mezcla de reacción se diluyó con solución sat. NaHCO₃ (30 mL) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar

el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.00-5.20 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.39-2.53 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

5 **[0431]** (3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina: Se agitó a 25 °C durante 1 h una mezcla de ((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo bruto se utilizó directamente.

10 **[0432]** 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida: Preparado usando el Procedimiento General A empleando (3*R*,5*S*,6*R*)-5-fluoro-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina sal HCl (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (28 mg, 0,15 mmol) en EtOAc (5 mL). Purificada por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 50%-70% en 10,0 min) para obtener el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 494,0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.35 (m, 3H), 6.86-6.92 (m, 2H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.09-2.27 (m, 1H).

20 **Ejemplos 69 y 70: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(trans-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (69) y (70)**

25 **[0433]** 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-carboxilato de (2*S*,5*R*)-metilo: A una disolución de ácido (2*S*,5*R*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2*H*-pirano-2-carboxílico (2,0 g, 8,15 mmol) en THF (20 mL) y MeOH (5 mL) a 0 °C se añadió TMSCHN₂ (2 M, 10,0 mL), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOH (2,5 mL) a 0 °C, seguido de H₂O (50 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 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.39 (br s, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.96 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

30 **[0434]** ((3*R*,6*S*)-6-(hidrazinecarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Preparado usando el Procedimiento General B empleando 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-carboxilato de (2*S*,5*R*)-metilo (750 mg, 2,89 mmol), hidrato de hidrazina (1,45 g, 28,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). El producto bruto se utilizó directamente. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 8.87 (s, 1H), 6.80 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 3.83 (br dd, *J* = 3.7, 9.9 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.27 (br s, 1H), 2.97 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.87 (br d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

35 **[0435]** 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de *trans*-etilo: A una solución de 2-formilciclopropanocarboxilato de etilo (7,0 g, 49,2 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió NaBH₄ (1,86 g, 49,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h con calentamiento a rt, se enfrió de nuevo a 0 °C y se diluyó con NH₄Cl aq. (50 mL). El EtOH se eliminó a presión reducida y la capa acuosa 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 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.20-4.06 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 6.1, 11.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 6.6, 11.4 Hz, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.57 (td, *J* = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.87 (ddd, *J* = 4.4, 6.1, 8.3 Hz, 1H).

40 **[0436]** 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de *trans*-etilo: A un matraz de reacción envuelto en papel de aluminio se añadieron AgOTf (8,02 g, 31,2 mmol), 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato (5,53 g, 15,6 mmol), KF (2,42 g, 41,6 mmol) y 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de *trans*-etilo (1,5 g, 10,4 mmol). Después se añadieron secuencialmente EtOAc (50 mL), 2-fluoropiridina (3,03 g, 31,2 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (4,44 g, 31,2 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 6.6, 10.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.65 (td, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H).

45 **[0437]** Ácido *trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxílico: A una disolución de 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de *trans*-etilo (1,5 g, 7,07 mmol) en THF (15 mL) y H₂O (15 mL) a 0 °C se añadió LiOH·H₂O (2,37 g, 56,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 h con calentamiento a rt. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con MTBE (3 × 20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH = 1-2 con HCl 2 N a 0 °C y se extrajo con DCM:MeOH (6 × 20 mL, v:v = 10:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se utilizó directamente. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.99 (dd, *J* = 6.1, 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.68 (td, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.03 (ddd, *J* = 5.0, 6.2, 8.4 Hz, 1H).

60 **[0438]** ((3*R*,6*S*)-6-(2-(trans-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxilato)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-

ii) *carbamato de terc-butilo*: Preparado por el procedimiento general A empleando ácido *trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (369 mg, 2,01 mmol) y ((3*R*,6*S*)-6-(hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,52 g, 2,01 mmol) en EtOAc (20 mL). El residuo bruto se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 448.2 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96-8.69 (m, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.17 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.2, 11.4 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.06 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.93 (td, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 1H).

[0439] ((3*R*,6*S*)-6-(5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de ((3*R*,6*S*)-6-(2-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropanocarbonil)hidrazinocarbonil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 2.12 mmol) y Cs₂CO₃ (4,14 g, 12,7 mmol) en CH₃CN (20 mL) se trató con TsCl (1,05 g, 5,50 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 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 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 352.1 [M+H-56]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.60 (dd, *J* = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.15 (br dd, *J* = 3.1, 11.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.3, 10.8 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.26 (br t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27-1.20 (m, 1H).

[0440] Sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-(5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina: Se agitó a 25 °C durante 1 h una mezcla de *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tetrahidropiran-3-il]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,49 mmol) en HCl/EtOAc (4 M, 10 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 308.1 [M+H]⁺.

[0441] 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida: A una mezcla de ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-fenoxi)acético (129 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadió HATU (239 mg, 0,63 mmol). Tras 20 min, se añadieron DIEA (250 mg, 1,94 mmol) y sal HCl de (3*R*,6*S*)-6-(5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina (180 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C 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 para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150 mm × 25 mm, 5 µm; fase móvil: A: 10 mM NH₄HCO₃ en agua, B: MeCN, B% en A: 45%-75% en 10,0 min) y se purificó mediante SFC quiral (columna: Phenomenex-Celulosa-2 250 mm × 30 mm, 10 µm; fase móvil: A: CO₂, B: 0.1% NH₄OH in EtOH, B% en A: 41%-41% en 4,6 min) para dar: 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (primer isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 494.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.39 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.8, 11.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 1.2, 2.9, 9.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 2.3, 10.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.16 (dd, *J* = 6.5, 10.9 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.40 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.45 (td, *J* = 5.3, 8.9 Hz, 1H), 1.31 (td, *J* = 5.7, 9.0 Hz, 1H), y 2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(5-(*trans*-2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-pirano-3-il)acetamida (segundo isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 516.2 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.39 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 1.3, 2.9, 8.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 2.4, 10.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 6.5, 11.0 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.44 (td, *J* = 5.3, 8.9 Hz, 1H), 1.30 (td, *J* = 5.7, 8.9 Hz, 1H).

Ejemplos 71 y 72: 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-hidroxi-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)propan-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (71) y (72)

[0442] 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida: A una solución de 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(1-hidroxi-2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)etil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (350 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió DMP (1,59 g, 3,74 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se volvió a purificar mediante HPLC prep. (columna: Syneri Polar-RP 100 mm × 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: 0,1% TFA en agua, B: MeCN, B% en A: 45%-75% en 10,0 min) para dar el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 466.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.28 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.26 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.17 (ddd, *J* = 1.8, 4.6, 10.7 Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 2.4, 11.1 Hz, 1H), 3.70 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.80 (dtd, *J* = 3.2, 6.6, 9.8 Hz, 2H), 2.32 (br d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H).

[0443] 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-hidroxi-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)propan-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida: A una disolución de 2-(4-clorofenoxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-(2-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)acetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (60 mg, 0,13 mmol) en THF (2 mL) a -78 °C se añadió MeMgBr (3 M en THF, 0,22 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl (10 mL), y después con H₂O (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 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 se purificó por SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 30 mm, 5 µm; fase móvil: A: CO₂, B: *i*-PrOH, B% en A: 25%-25% durante 4,5 min) para dar:

2-(4-clorofenoxi)-*N*((3*R*,6*S*)-6-(2-hidroxi-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)propan-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (primer isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 504.2 [M + Na]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.21 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 2.1, 4.8, 10.5 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.66 (quin, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.78 (dtd, *J* = 3.3, 6.6, 9.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.27-2.11 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.41 (dq, *J* = 3.9, 12.3 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), y 2-(4-clorofenoxi)-*N*((3*R*,6*S*)-6-(2-hidroxi-1-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutoxi)propan-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)acetamida (segundo isómero de elución de SFC). LC-MS: *m/z*: 504.3 [M + Na]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.22 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 2.1, 4.7, 10.5 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.65 (quin, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.77 (dtd, *J* = 3.2, 6.6, 9.8 Hz, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.57 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.44 (dq, *J* = 4.2, 12.3 Hz, 1H), 1.17-1.09 (m, 3H).

Ejemplo 73 6-fluoro-*N*-(1-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)quinolina-2-carboxamida (73)

[0444] 6-fluoro-*N*-(1-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)quinolina-2-carboxamida: Preparado mediante el Procedimiento General A empleando 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (80 mg, 0,24 mmol) y ácido 6-fluoroquinolina-2-carboxílico (69 mg, 0,36 mmol) en EtOAc (1,6 mL). Purificada por HPLC prep. de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 507.5 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 2H), 8.13 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 9.2, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 4.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 4H).

Ejemplo 74 *N*-(1-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-6-(trifluorometil)quinoleína-2-carboxamida (74)

[0445] *N*-(1-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)-6-(trifluorometil)quinoleína-2-carboxamida: Preparado por el procedimiento general A empleando 4-[5-[3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-amina (80 mg, 0,24 mmol) y ácido 6-(trifluorometil)quinoleína-2-carboxílico (87 mg, 0,36 mmol) en EtOAc (1,6 mL). Purificada por HPLC prep. de fase inversa. LC-MS: *m/z*: 557.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.89 (dtt, *J* = 9.1, 6.6, 2.7 Hz, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 4H).

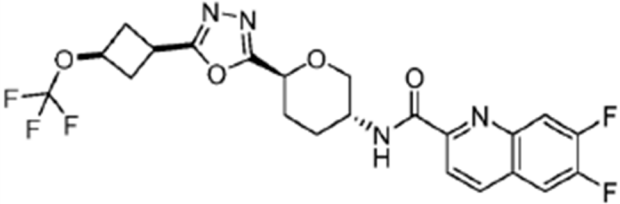
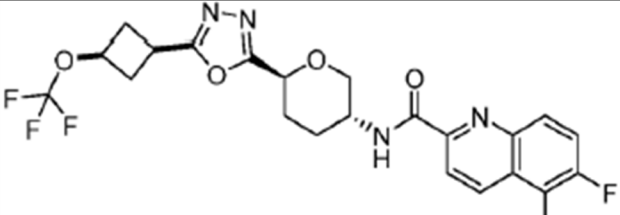
Ejemplo 75 6,7-difluoro-*N*((3*R*,6*S*)-6-(5-(3-*cis*-(trifluorometoxi)ciclobutil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)quinolina-2-carboxamida (75)

[0446] 6,7-difluoro-2-metil-quinolina: A una mezcla de 3,4-difluoroanilina (5 g, 38,7 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió HCl (6 M, 25 mL) a 20 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 110 °C. Tras 1 h, se añadió E-but-2-enal (4,07 g, 58,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH (6 M, 25 mL) y se ajustó a pH = 11. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL), se lavó con salmuera (2 × 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. LC-MS: *m/z*: 180.3 [M+H]⁺.

[0447] Ácido 6,7-difluoroquinolina-2-carboxílico: A una mezcla de 6,7-difluoro-2-metil-quinolina (3 g, 16,7 mmol) en piridina (15 mL) se añadió SeO₂ (3,72 g, 33,5 mmol) en una porción a 20 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en solución acuosa de NaOH (2 N, 30 mL). El sólido residual se filtró y el filtrado se extrajo con MTBE (3 × 30 mL). A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). A continuación, el EtOAc combinado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se utilizó directamente. LC-MS: *m/z*: 208.0 [M-H]⁻.

Ejemplos 75-76

[0448] Los siguientes compuestos pueden obtenerse mediante procedimientos similares a los descritos.

Ex.	Compuesto	m/z [M+H] ⁺	Procedimiento General
75		499,2	A
76		499,1	A

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo Bioquímico de los Compuestos

[0449] El estrés celular lleva a la activación de la vía integrada de respuesta al estrés a través de una de las cuatro quinasas del factor de iniciación eucariota 2 α y detiene la traducción global, mientras permite la traducción de transcritos selectos como ATF4 (factor de transcripción activador 4) que son importantes para la respuesta al estrés celular. En condiciones normales, los pequeños marcos de lectura abiertos (ORF) en el 5' UTR de ATF4 ocupan el ribosoma e impiden la traducción de la secuencia codificante de ATF4. Sin embargo, en condiciones de estrés, el ribosoma escanea más allá de estos ORFs aguas arriba y comienza preferentemente la traducción en la secuencia codificante de ATF4. De este modo, la traducción y, por tanto, el nivel de proteína de ATF4 es un indicador de la activación de la vía ISR. Así pues, la fusión de los uORF y el principio de la secuencia codificadora de ATF con un indicador celular común como la nanoluciferasa permite una lectura sensible y de alto rendimiento de la actividad de la vía ISR.

[0450] Los compuestos aquí proporcionados se probaron en el siguiente ensayo. El reportero ATF4 Nano Luciferasa se construyó fusionando la región 5' no traducida (5'-UTR) humana completa y una pequeña porción de la secuencia codificante del gen ATF4 aguas arriba de la secuencia codificante Nano Luciferasa (NLuc) que carece de su codón de inicio. En concreto, se sintetizaron los nucleótidos +1 a +364 (relativos al sitio de inicio de la transcripción) de la variante 2 del transcrito de ATF4 (NCBI NM_182810.2) flanqueados en 5' por EcoRI y en 3' por BamHI, y se clonaron en los sitios de clonación EcoRI/BamHI del vector lentivirus pLVX-EF1a-IRES-Puro (Clontech). Las partículas lentivirales se produjeron con Lenti-X single shots (VSV-G, Clontech) siguiendo las instrucciones del fabricante y se utilizaron para transducir una línea celular de neuroglioma humano H4 (ATCC HTB-148). Las células H4 se seleccionaron con 1,25 μ g/mL de puomicina y se generaron líneas celulares clonales por dilución limitante. Utilizamos esta línea celular para generar un ensayo de respuesta integrada al estrés (ISR) con el fin de evaluar la actividad de los inhibidores de la vía ISR mediante la lectura de luminiscencia. La línea celular H4 ATF4-NLuc (clon 17) se siembra a una densidad de 15.000 o 2.500 células en pocillos de 96 o 384, respectivamente, en DMEM +10% de suero bovino fetal. 24 horas después se añaden compuestos de ensayo diluidos en dimetilsulfóxido (DMSO) durante 30 minutos a 37 °C, seguido de la activación de la vía ISR con una solución acuosa de arsenito sódico de 50 μ M durante 6 horas adicionales. El reactivo de luciferasa Nano Glo (N1150, Promega) se añade siguiendo las instrucciones del fabricante y la señal de luminiscencia (correspondiente al nivel de traducción de ATF4 y, por tanto, a la activación de la vía ISR) se lee con un lector de placas estándar con capacidad de detección de luminiscencia.

[0451] En las tablas siguientes, se proporciona la actividad de los compuestos ensayados, y en la Tabla 3 de la siguiente manera: +++ = IC₅₀ < 1 μ M; ++ = IC₅₀ 1-10 μ M; + = IC₅₀ > 10 μ M.

Tabla 3

Ex.	Actividad
1	+++
2	+++
3	+++

ES 2 952 994 T3

Ex.	Actividad
4	++
14	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++

Ex.	Actividad
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
75	+++
76	+++

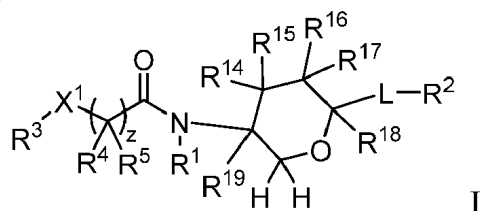
Tabla 4

Ex.	Ejemplo biológico 1 (traducción de ATF4, IC ₅₀ nM)
2	2,7
19	29,5
21	4,0
24	10,5
26	2,2
33	421
39	36
40	2,4
41	13,5
50	38
52	43
55	22,7
58	3,7
60	3,5
61	14,4
63	3,9
65	8,5
67	3,1
70	8,0
75	8,9
77	2,3
78	9

[0452] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, en la que:

L es un anillo heterocíclico o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹³; z es 0 o 1;

X¹ es O, NR⁹, o un enlace; siempre que cuando z sea 0, X¹ no sea O;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C=O, o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C=O;

R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, o heterocíclico, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R² es alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, o alquino C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹;

o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterocíclico C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterocíclico C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ o -S(O)₁₋₂NR²⁰, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

o dos de R⁶, R⁷ y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterocíclico independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo, oxo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocíclico, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;

cada R¹⁰ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, or -NR⁶C(O)OR⁷, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo de R¹¹ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;

cada R¹² es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo de R¹² está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

cada R¹³ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(=O)OR³¹, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo de R¹³ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

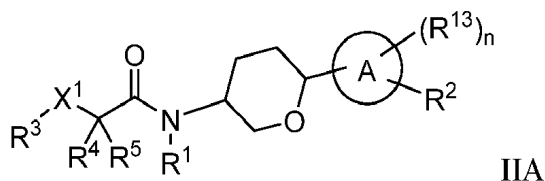
cada R²⁰ y R²¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;

o R²⁰ y R²¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterocíclico independientemente sustituido

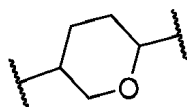
opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y
 cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 siempre que cuando X¹ sea un enlace, R³, R⁴ y R⁵ no sean todos hidrógeno; cuando z sea 0 y X¹ sea un enlace, R³ no sea hidrógeno ni metilo; y
 siempre que cuando X¹ sea NR⁹, R³ y R⁴ juntos no formen un anillo heterocíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por:

(a) Fórmula IIA:

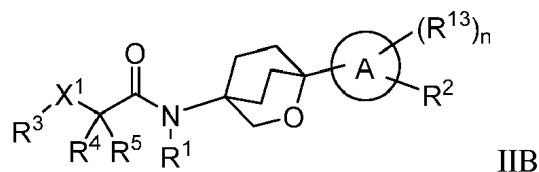


o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, en los que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2, y la fracción del anillo que contiene oxígeno

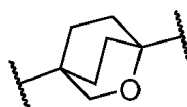


está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo;

(b) Fórmula IIB:

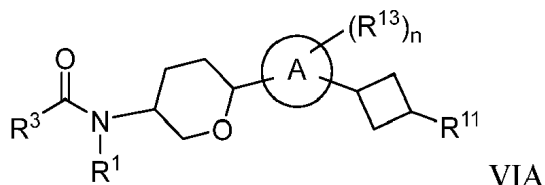


o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, en los que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2, y la fracción del anillo que contiene oxígeno

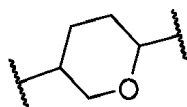


está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo;

(c) Fórmula VIA:

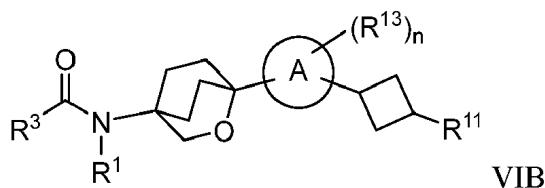


o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, en los que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2, y la fracción de anillo que contiene oxígeno

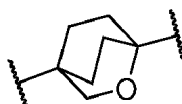


está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo; o

(d) Fórmula VIB:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo isotópicamente enriquecido, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, en los que el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo, y n es 0, 1 ó 2, y la fracción de anillo que contiene oxígeno



está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto está representado por la Fórmula VIB, o el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} .
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el anillo A es un anillo heteroarilo C_{2-4} de cinco miembros que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} .
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el anillo A es triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol o isoxazol opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} .
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto está representado por la Fórmula VIB, y el anillo A es un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} , opcionalmente en el que el anillo A es un heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} .
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el anillo A es un anillo de heterociclilo C_{2-4} de cinco miembros que tiene de 1 a 3 átomos de anillo de nitrógeno opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} .
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el anillo A es dihidroisoxazol u oxazolidina opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} .
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el compuesto está representado por la Fórmula VIB, y el anillo A está opcionalmente sustituido con uno a dos R^{13} , donde cada R^{13} es independientemente halo, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} .

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto está representado por la Fórmula IIA o la Fórmula IIB, y:

(a) R^2 es un cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a seis R^{11} ;

(b) R^2 es un cicloalquilo o heterociclilo C_{3-10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a seis R^{11} ; o bien

(c) R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, azetidino, pirrolidino o tetrahydrofurano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a seis R^{11} , opcionalmente, donde cada R^{11} es independientemente hidroxilo, haloalcoxi C_{1-6} , halo, cicloalquilo, cicloalcoxi, fenilo, alcóxicarbonilo C_{1-6} , ciano, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxícicloalcoxi C_{1-6} o halo fenoxi.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto está representado por la Fórmula IIA o la Fórmula IIB, y:

(a) R^2 es 1-fluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, 3-(trifluorometoxi)ciclopropilo, 3-(trifluorometil)ciclobutilo, 3-cianociclobutilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, fenilo, 3-cianociclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, hidroxíciclobutilo, N-terc-butoxi(carbonil)azetidino-3-il, N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidino-3-il, N-terc-butoxi(carbonil)pirrolidino-3-il, tetrahydrofurano, trifluoroetil, trifluorometoxi, 3-(difluorometoxi)ciclobutil, 3-(trifluorometoxi)ciclobutil, 3-(1,1-difluoroetil)ciclobutilo, 3-(1,1,1-trifluoroetil)azetidino, 3-(triazol-2-il)ciclobutilo, 3-(trifluorometil)iclobutilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, o 3-(ciclopropil)ciclobutilo; o

(b) R^2 es 4-cloro-3-fluoro-fenilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)azetidino-3-il, 3-(difluorometoxi)ciclobutilo, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto está representado por la Fórmula IIA o la Fórmula IIB, y X^1 es O.

13. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que:

(a) R^3 es un cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ;

(b) R^3 es cicloalquilo C_{3-10} , arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} ; o

(c) R^3 es ciclobutilo, triazolilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} , opcionalmente donde cada R^{11} es independientemente fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometoximetilo o trifluorometilo.

14. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{11} .

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, haloalquilo C_{1-12} y haloalcoxi C_{1-12} .

16. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^3 es fenilo sustituido con cloro, fluoro, o una combinación de los mismos, opcionalmente en el que R^3 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metilfenilo, 2-((trifluorometoxi)metil)ciclopropilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-il, 4-(trifluorometil)fenil, 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il, 5-clorobenzo[d]tiazol-2-il, 7-cloroisoquinolin-3-il, 6-cloroquinolin-2-il, 6-fluoroisoquinolin-2-il, 6-(trifluorometil)quinolin-2-il, 6-cloroquinolin-2-il, 6-fluoroquinolin-2-il, 6,7-difluoroquinolin-2-il, 5,6-difluoroquinolin-2-il, 3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-il, o 3-(trifluorometoxi)ciclobutil.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 14, en el que el compuesto está representado por la Fórmula IIA o la Fórmula IIB, y R^4 y R^5 son hidrógeno.

18. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 es hidrógeno.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 14, en el que R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son independientemente hidrógeno, halo o alcoxi C_{1-6} .

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

(a) R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} son hidrógeno;

(b) R^{14} y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} ;

(c) R^{14} y R^{16} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_3 ; o

(d) R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 14 o 19, en el que R^{18} y R^{19} forman juntos un puente de etileno.

22. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros seleccionados de la Tabla 1 o Tabla 2:

Tabla 1

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	
12		21	
13		22	

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
24		33	
25		34	
26		35	
27		36	
28		37	
30		38	
31		39	
32		40	

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
41		49	
42		50	
43		51	
44		52	
45		53	
47		54	
48		55	
		56	

Ex.	Compuesto	Ex.	Compuesto
57		66	
58		67	
59		68	
60		69	
61		70	
62		73	
65		74	

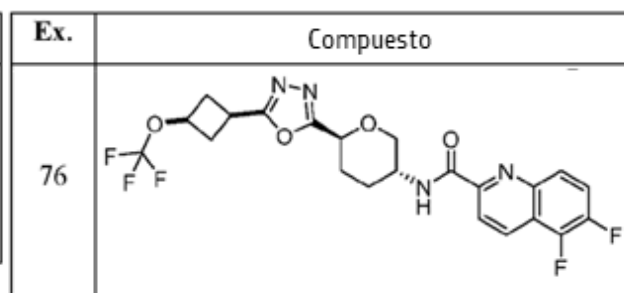
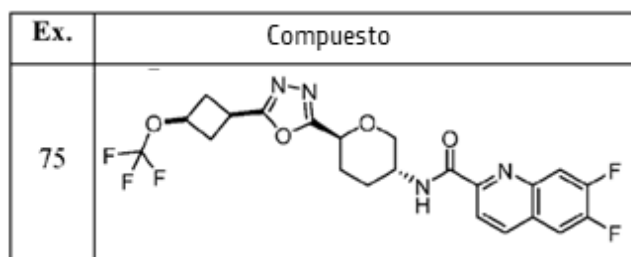
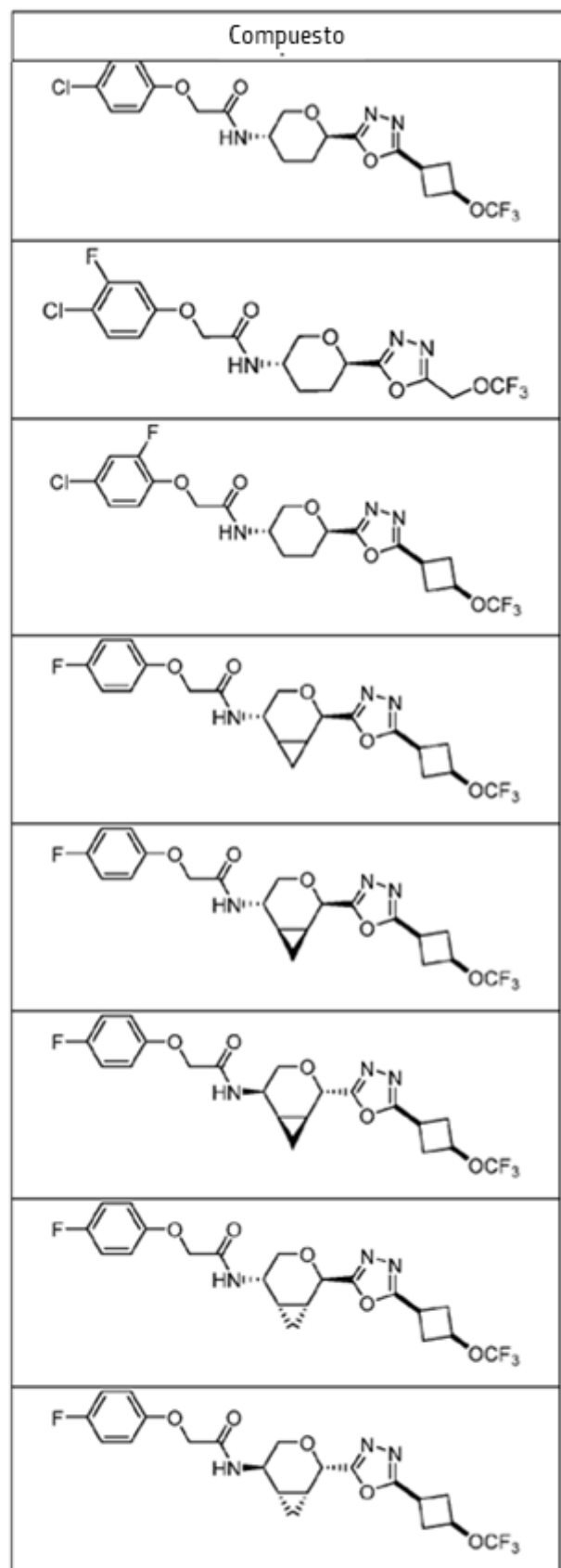
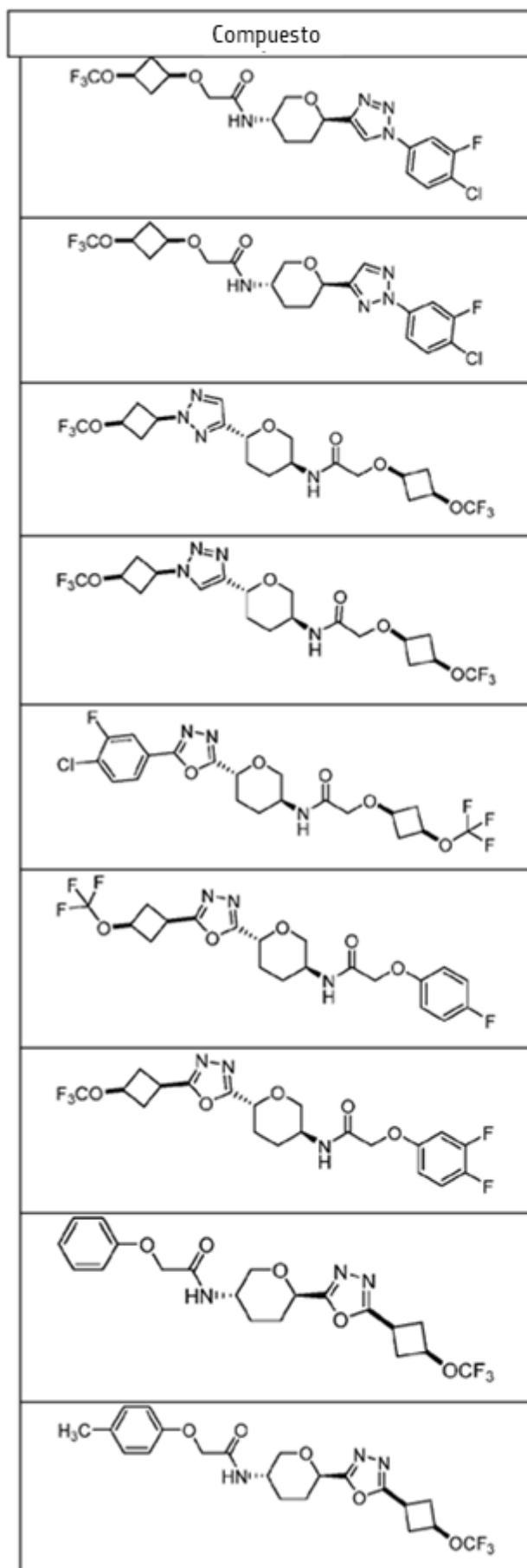
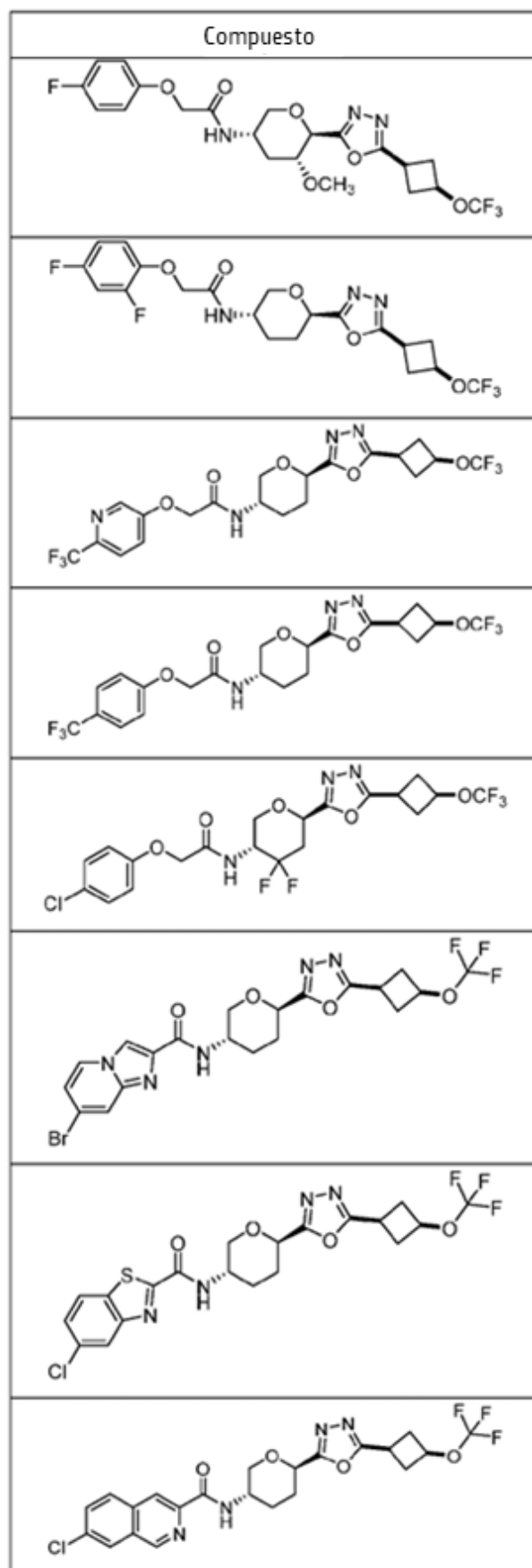
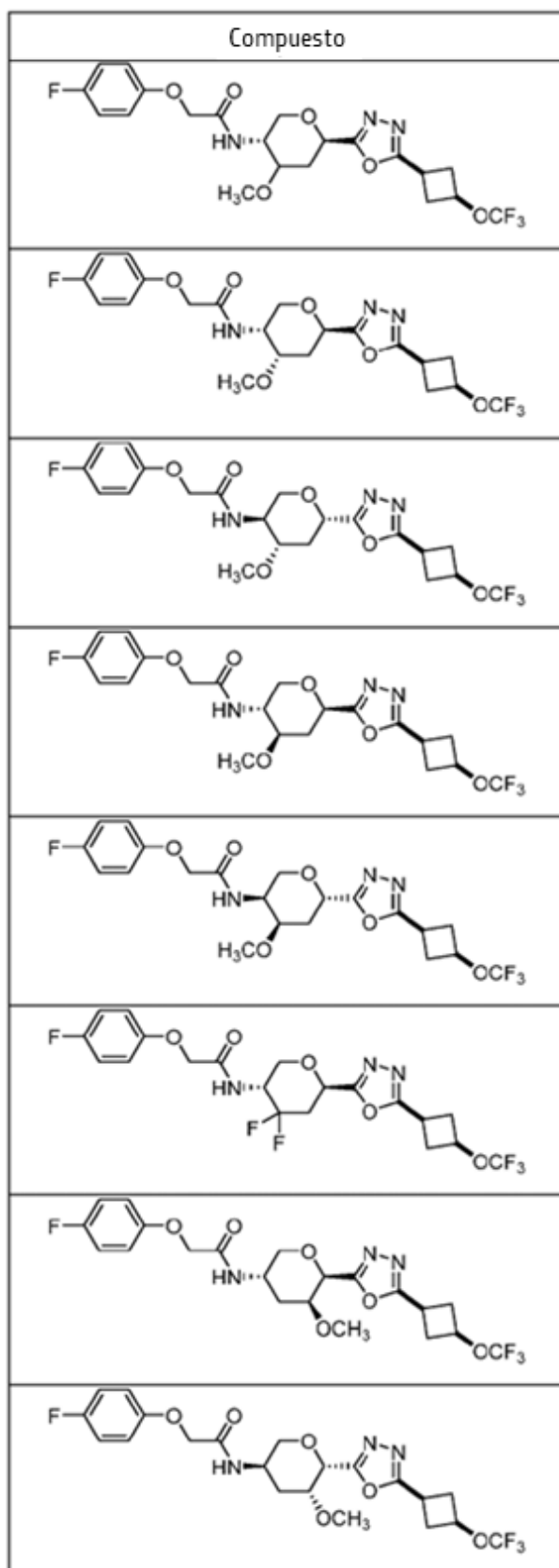


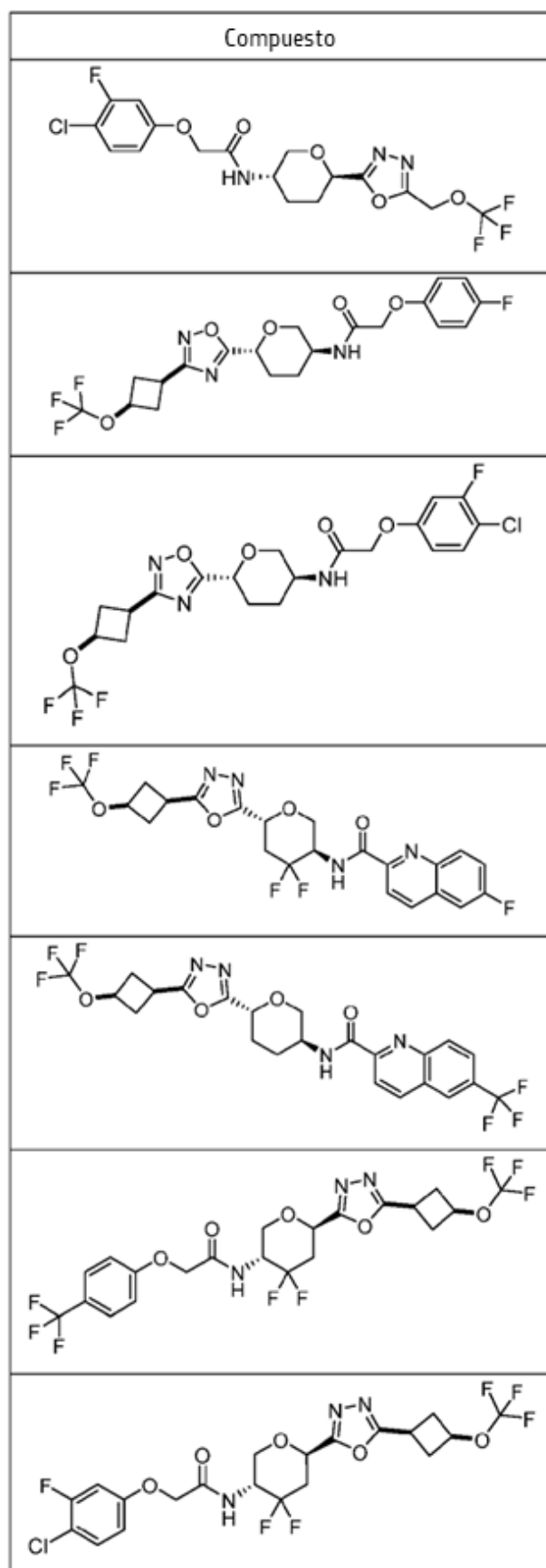
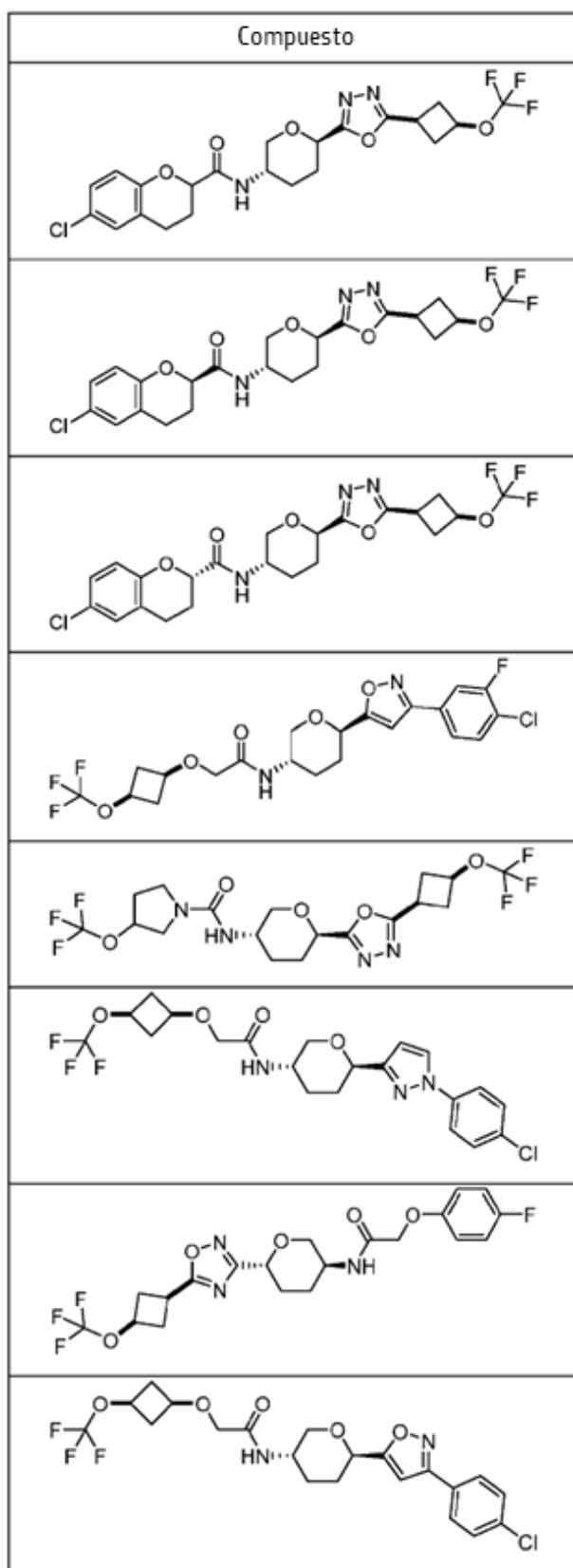
Tabla 2

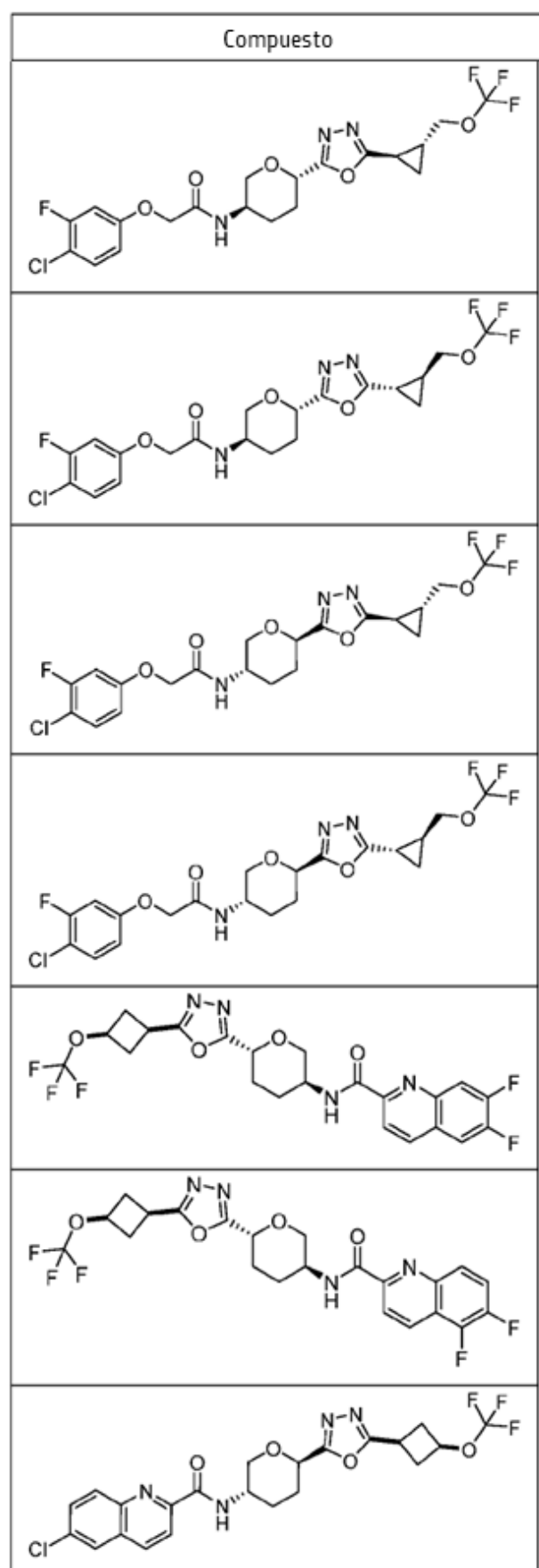
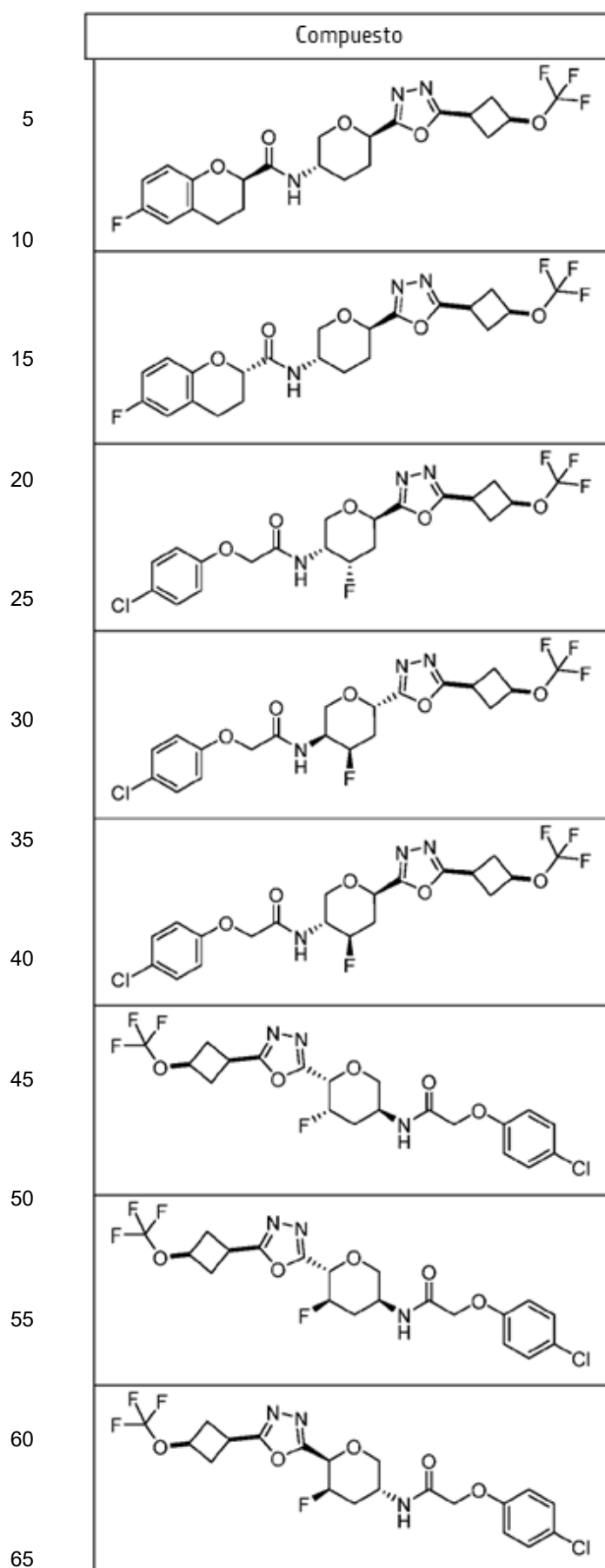
Compuesto

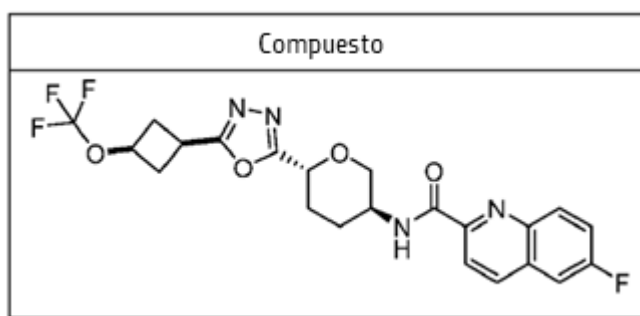
Compuesto











23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, y un portador farmacéuticamente aceptable.

24. La composición de la reivindicación 23 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por el factor de iniciación eucariota 2B, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 23 a un sujeto que la necesite.

25. La composición de uso de la reivindicación 24, en la que:

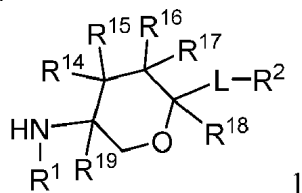
(a) la enfermedad o afección es una enfermedad neurodegenerativa, opcionalmente en la que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer, la ALS, la enfermedad de Parkinson o la demencia;

(b) la enfermedad es la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Alper, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la telangiectasia cerebelosa, la enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), la encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), la enfermedad de Canavan, el síndrome de Cockayne, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia frontotemporal, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la enfermedad de Huntington, la demencia asociada al VIH, la enfermedad de Kennedy, la enfermedad de Krabbe, el kuru, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espino-cerebelosa tipo 3), la esclerosis múltiple, la atrofia multisistémica, la narcolepsia, la neuroborreliosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, la enfermedad de Pick, la esclerosis lateral primaria, las enfermedades priónicas, la enfermedad de Refsum, la enfermedad de Sandhoff, la enfermedad de Schilder, la degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a anemia perniciosa, la esquizofrenia, la ataxia espino-cerebelosa (múltiples tipos con características variables), la atrofia muscular espinal, la enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, la resistencia a la insulina o la tabes dorsal.

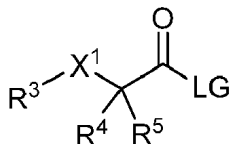
(c) la enfermedad o afección es cáncer.

26. La composición de la reivindicación 23 para su uso en un método para mejorar la memoria cognitiva, el método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 23 a un sujeto que la necesite.

27. Un método de preparación de un compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 1



con un compuesto de Fórmula:



en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de Fórmula I o una sal, análogo isotópicamente enriquecido, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en el que:

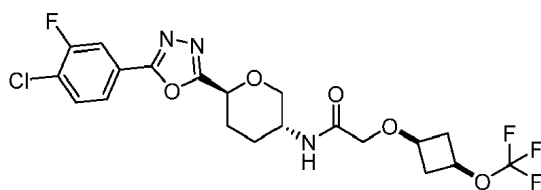
LG es un grupo saliente;

L es un anillo heterocíclico o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹³;

z es 0 o 1;

X¹ es O, NR⁹, o un enlace; siempre que cuando z sea 0, X¹ no sea O;

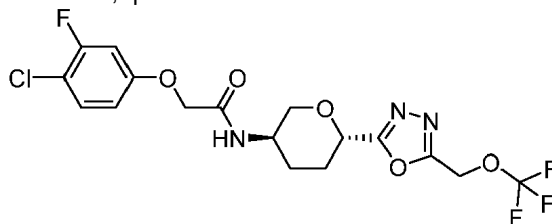
- R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, halo, ciano, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, o R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C=O, o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C=O;
 R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁸ y R¹⁹ juntos forman un puente de alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a seis R¹⁰;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹, o R¹ y R⁵ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;
 R² es alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;
 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂ o alquino C₂₋₁₂, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹;
 o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;
 o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un cicloalquilo o heterociclilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;
 cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ o -S(O)₁₋₂NR²⁰, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R⁶, R⁷ y R⁸ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;
 o dos de R⁶, R⁷ y R⁸ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo, oxo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, cada uno de los cuales, distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹;
 cada R¹⁰ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;
 cada R¹¹ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷, or -NR⁶C(O)OR⁷, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ está independientemente sustituido de forma opcional con uno o más R¹²;
 cada R¹² es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(O)OR³¹, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹² está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 cada R¹³ es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, -OR³⁰, -SR³⁰, -SF₅, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -C(O)NR³⁰R³¹, -OC(O)NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹, -S(O)₁₋₂R³⁰, -S(O)₁₋₂NR³⁰, -NR³⁰S(O)₁₋₂R³¹, -NR³⁰S(O)₁₋₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, or -NR³⁰C(O)OR³¹, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹³ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 cada R²⁰ y R²¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 o R²⁰ y R²¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino; y
 cada R³⁰ y R³¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido con uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 o R³⁰ y R³¹ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar heterociclilo independientemente sustituido opcionalmente por uno o más halo o alquilo C₁₋₁₂ independientemente sustituido opcionalmente por uno o más oxo, halo, hidroxilo o amino;
 siempre que cuando X¹ sea un enlace, R³, R⁴ y R⁵ no sean todos hidrógeno; cuando z sea 0 y X¹ sea un enlace, R³ no sea hidrógeno; y
 siempre que cuando X¹ sea NR⁹, R³ y R⁴ juntos no formen un anillo heterocíclico.
28. El método de la reivindicación 27, en el que LG es -OH, alcoxi C₁₋₆, o halo.
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o sal farmacéuticamente aceptable, del mismo para su uso en:
- (a) terapia;
- (b) el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa; o
- (c) el tratamiento del cáncer.
30. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



5

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:

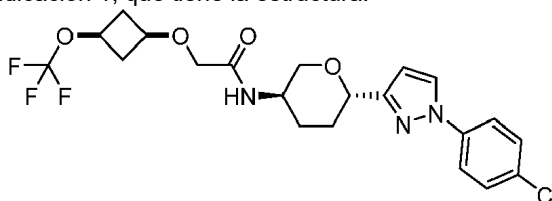


15

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:

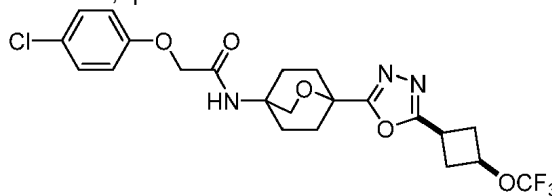


25

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:

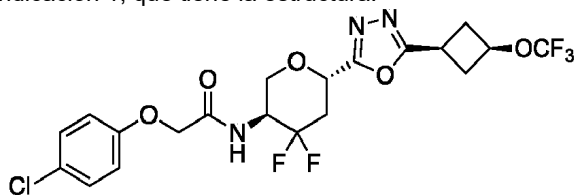


35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:

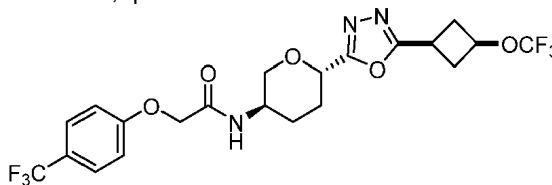


45

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:

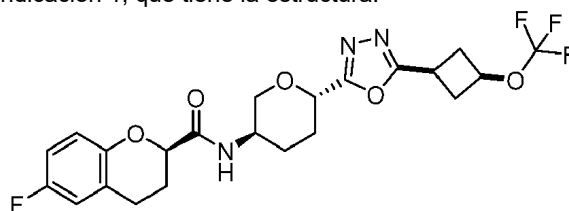


55

60

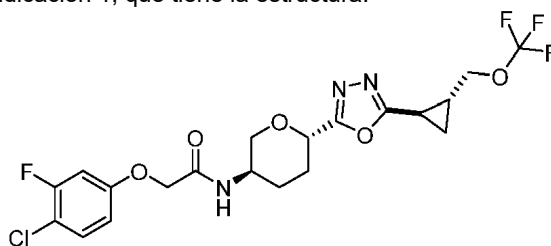
65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



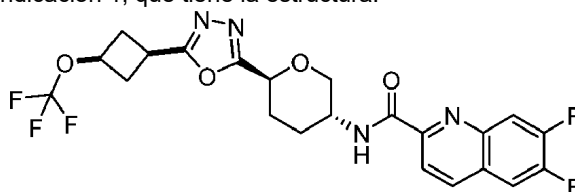
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.