

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 291**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2013 PCT/IB2013/053292**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13160873**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2013 E 13727385 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2852590**

54 Título: **Inhibidores cíclicos del enlace éter de DGAT1**

30 Prioridad:

27.04.2012 US 201261639341 P
15.03.2013 WO PCT/CN2013/072735
15.03.2013 US 201361787695 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, XIN;
DING, YIPING;
DUVADIE, ROHIT;
GAI, YU;
HARRISON, TYLER;
LIU, QIAN;
LARROW, JAY;
MAO, JUSTIN YIK CHING;
PATEL, SEJAL;
YE, JIONG;
ZECRI, FREDERIC;
ZHENG, XUCHUN;
ZHENG, RUI y
ZHOU, YIZONG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 624 291 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

Inhibidores cíclicos del enlace éter de DGAT1

Campo técnico

5 Esta invención se relaciona con compuestos útiles para tratar trastornos mediados por la acil- coA diacilglicerol transferasa 1 (DGAT1), por ejemplo, trastornos metabólicos. La invención también proporciona métodos de tratar tales trastornos, y compuestos y composiciones etc. para su tratamiento.

Técnica antecedente

10 Aunque los triglicéridos (también conocidos como "triacilglicéridos") son esenciales para la fisiología normal, la acumulación excesiva de triglicéridos produce obesidad y, particularmente cuando esto ocurre en tejidos no adiposos, se asocia con la resistencia a la insulina. La obesidad aumenta el riesgo de muchas enfermedades comunes y graves, incluyendo la enfermedad coronaria del corazón, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes tipo II, derrame cerebral, osteoartritis, enfermedad pulmonar restrictiva, apnea del sueño, ciertos tipos de cánceres y trastornos inflamatorios. El tratamiento estándar para la obesidad es la restricción calórica y aumento de ejercicio físico. Sin embargo, tales enfoques rara vez han tenido éxito y se requieren tratamientos farmacéuticos para corregir estos trastornos metabólicos.

Una terapia potencial para estas condiciones por lo tanto, consiste en la inhibición de la síntesis de triglicéridos.

20 Diacilglicerol acil-transferasa (DGAT) es una enzima que cataliza el último paso en la biosíntesis de triglicéridos. DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con un acil-CoA graso lo que resulta en la coenzima A y triacilglicerol. Dos enzimas que muestran la actividad de la DGAT se han identificado: DGAT1 (acil-CoA diacilglicerol transferasa 1) [Cases, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95:13018-13023] y DGAT2 (acil-CoA diacilglicerol transferasa 2) [Cases, *J. Biol. Chem.* 2001, 276:38870-38876].

25 DGAT1 y DGAT2 no comparten homología de secuencia proteica significativa. Es importante destacar, sin embargo, que los ratones knockout DGAT1 están protegidos contra ganancia de peso y resistencia a la insulina inducidas por dieta con alto contenido de grasa. [Smith et al., *Nature Genetics* 2000, 25:87-90]. El fenotipo de los ratones knockout DGAT1 sugiere que los inhibidores de DGAT1 serían útiles para el tratamiento de la obesidad y las complicaciones asociadas a la obesidad [Smith, *Nature Genetics* 2000, 25:87-90].

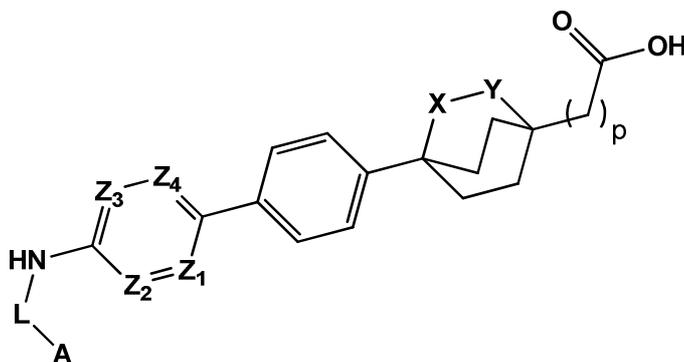
Por tanto, existe una necesidad de compuestos que inhiben la actividad de la DGAT1.

30 Birch A.M. et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52:1558-1568, describen el descubrimiento de un potente, selectivo, y oralmente efectivo ácido pirimidinoxazinil biciclooctanoacético inhibidor de DGAT1. La WO 2009/081195 A1 describe compuestos de de carbamoilo como inhibidores de DGAT1. La WO 2012/047948 A1 describe nuevas formas cristalinas de la sal de sodio del ácido (4-{4-[5-(6- trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético y la WO 2007/126957 A2 describe compuestos adicionales que son útiles para tratar o prevenir condiciones o trastornos asociados con la actividad de DGAT1.

Divulgación de la invención

35 Los inventores han encontrado compuestos de la fórmula (I) que son útiles para inhibir actividad de DGAT1.

Por consiguiente, en una primera realización de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



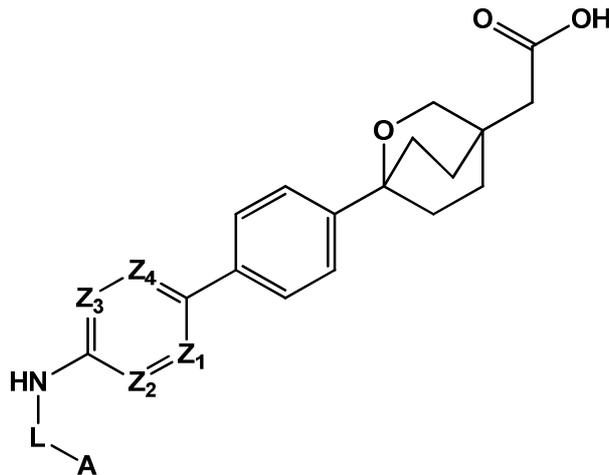
(I)

en donde p es 1, 2 o 3; X es O o CH₂; Y es O, CH₂ o está ausente, en donde exactamene uno de X e Y es O; Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son cada uno, independientemente, N o CH; L es C(O) o está ausente; y A es un oxazol sustituido, tiazol, oxadiazol o tiadiazol sustituido por al menos un C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo o C₁₋₆haloalquilo.

5 En una segunda realización de acuerdo con la primera realización, la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde p es 1.

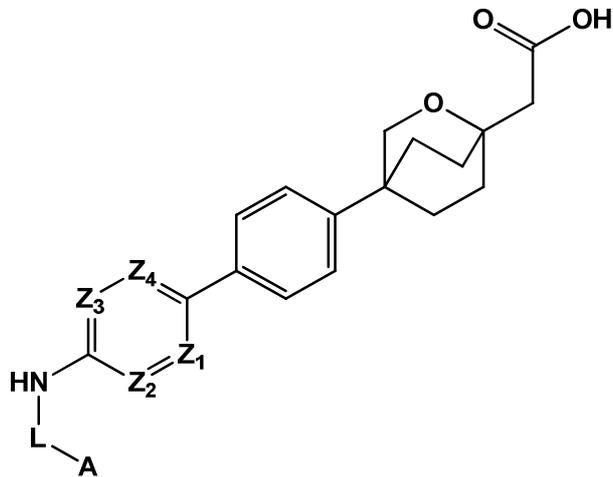
En una tercera realización de acuerdo con la primera realización, la invención es un compuesto de la fórmula (I) en donde p es 2.

En una cuarta realización, la invención es un compuesto de la fórmula (II) o una sal o solvato del mismo:



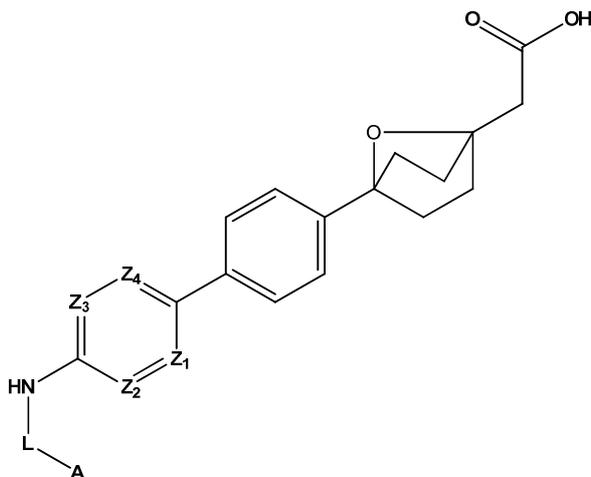
(II).

10 En una quinta realización, la invención es un compuesto de la fórmula (II) o una sal o solvato del mismo:



(III).

En una sexta realización, la invención es un compuesto de la fórmula (VI) o una sal o solvato del mismo:



(IV).

En una séptima realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde las variables Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todas CH.

5 En una octava realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde la variable Z₁ es N y las variables Z₂, Z₃ y Z₄ son cada una CH.

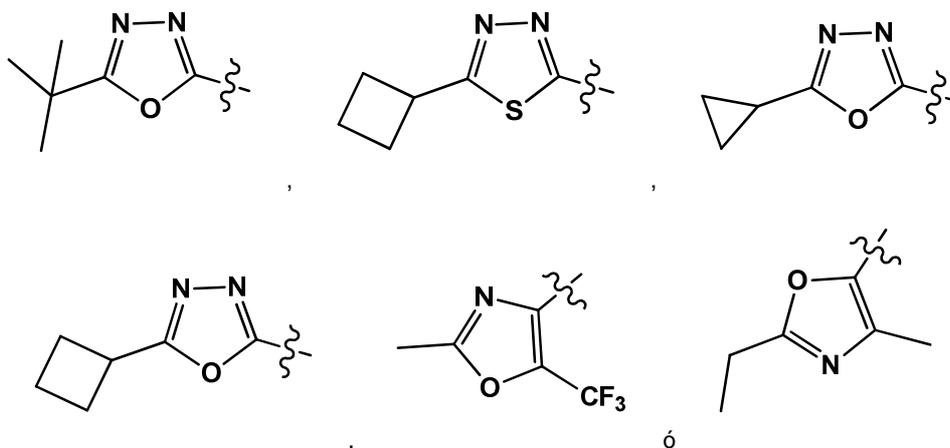
En una novena realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde la variable Z₂ es N y las variables Z₁, Z₃ y Z₄ son cada una CH.

10 En una décima realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde la variable Z₁ y Z₂ son ambas N y las variables Z₃ y Z₄ son ambas CH.

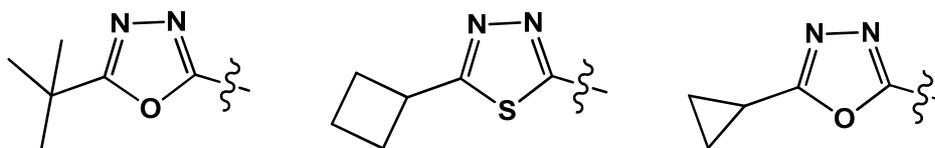
En una décimo primera realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde la variable L es C(O).

En una décimo segunda realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde la variable L está ausente.

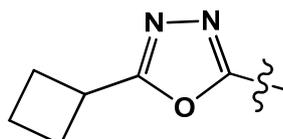
15 En una décimo tercera realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde la variable A se selecciona a partir de:



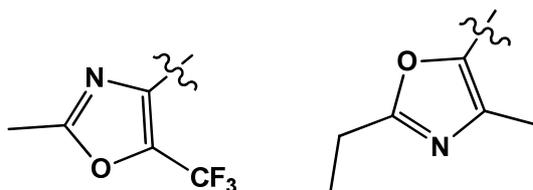
20 En una décimo cuarta realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 y 12, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) o una sal o solvato del mismo, en donde L está ausente y A se selecciona a partir de:



y



- 5 En una décimo quinta realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, la invención es un compuesto de la fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal o solvato del mismo, en donde L es C(O) y A se selecciona a partir de



y

- En una décimo sexta realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) en donde el compuesto se selecciona a partir de al menos:
- 10 ácido 2-(4-(4-(5-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-((5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(2-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)pirimidin-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(6-((5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)piridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
- 15 ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(2-etil-N,4-dimetiloxazol-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
- 20 ácido 2-(4-(4'-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-(2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-((5-tert-butil)oxazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
- 25 ácido 2-(4-(4'-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-neopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;

ácido 2-(1-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4'-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4'-(2-etil-5-metiloxazol-4-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;

ácido 2-(1-(4-(5-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;

5 ácido 2-(4-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)acético;

ácido 3-(4-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)propanoico; o una sal o solvato del mismo.

10 En una décimo séptima realización, la invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según las realizaciones 1 a 16.

En una décimo octava realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, la invención es una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV) y un segundo agente terapéuticamente activo.

15 En una vigésima realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16 y 18, la enfermedad o condición se selecciona a partir del grupo que consta de HCV, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes Tipo II u obesidad.

En una vigésima segunda realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (III) y (IV), para utilizar como un medicamento.

20 En una vigésimo séptima realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, la invención es un inhibidor de DGAT1 de la fórmula (I), (II), (III), (IV), o una sal o ester farmacéuticamente aceptable del mismo; para utilizar en la prevención, retardo de la progresión o tratamiento de una enfermedad o condición la cual se selecciona a partir de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, e hiperlipoproteinemia Tipo V.

25 En una vigésimo octava realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, la invención es un inhibidor de DGAT1 de la fórmula (I), (II), (III), (IV), o una sal o ester farmacéuticamente aceptable del mismo; para utilizar en la reducción de niveles de triglicéridos posprandiales en pacientes que padecen de una enfermedad o condición que se selecciona a partir de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, e hiperlipoproteinemia Tipo V.

30 En una vigésimo novena realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, la invención es un inhibidor de DGAT1 de la fórmula (I), (II), (III), (IV), o una sal o ester farmacéuticamente aceptable del mismo; para utilizar en la prevención, retardo de la progresión o tratamiento de pancreatitis en pacientes que padecen de una enfermedad o condición la cual se selecciona a partir de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, e hiperlipoproteinemia Tipo V.

35 En una trigésima realización de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, la invención es un inhibidor de DGAT1 de la fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal o ester farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en la prevención, retardo de la progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado a partir de episodios recurrentes de pancreatitis, deposición de triglicéridos en la piel en la forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lácteos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retinalis) y déficits neurocognitivos leves.

Compuestos de la Fórmula (I)-(IV) etc. y derivados de los mismos

40 Los términos "compuestos de la invención" y "compuesto de la fórmula (I)" etc incluyen compuestos de las fórmulas (II), (III) y (IV), y las realizaciones de los mismos divulgadas en la presente.

Sales farmacéuticamente aceptables

45 Como se utiliza en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

50 Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato,

glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mielato, misilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

- 5 Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina, trometamina, arginina, prolina y tris.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

30 Solvatos e hidratos

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" incluye complejos moleculares que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua o C₁₋₆ alcoholes, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se refiere un "solvato" donde el solvente es agua.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Descripción de formas isoméricas y métodos de separación

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (Z)- o *trans*- (E)-.

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como

isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

5 Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

10 Cualesquier racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

15 Formas amorfas y cristalinas

Los compuestos de la invención pueden existir en estados sólidos desde formas amorfas a cristalinas. Todas estas formas sólidas son incluidas dentro de la invención.

Formas isoméricas

20 También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente será fijado a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado.

30 Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada de acuerdo con la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos la presente contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

40 Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoisoméricas y formas ópticamente puras. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

45 Rotulación isotópica

Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ³H, y ¹⁴C, o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ²H y ¹³C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ²H o ³H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ¹⁸F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden

generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando reactivos isotópicamente rotulados apropiados en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

- 5 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir., ^2H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico.

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Cocristales

- 10 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, cofundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de cocristales así formados. Formadores de cocristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163.

Tratamiento de enfermedades y condiciones

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la DGAT1.

- 20 La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la DGAT1.

- 25 La actividad inhibidora de la DGAT1 de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante el ensayo de DGAT1 descrito en este documento (véase "ensayo de inhibición de DGAT1"). Los compuestos preferidos de la invención tienen una CI_{50} en el ensayo de inhibición de la DGAT1 $<100 \mu\text{M}$, en una realización $<10 \text{ m}$, en otra realización $<1 \mu\text{M}$, en otra realización $<100 \text{ nM}$, y en otra realización $<10 \text{ nM}$.

Enfermedades y condiciones mediadas por la DGAT1

- 30 La invención es útil para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la DGAT1. Las enfermedades y condiciones mediadas por la DGAT1 incluyen: trastornos metabólicos como obesidad, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo II), anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis y enfermedad de hígado graso no alcohólico, las enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, derrame cerebral, isquemia, isquemia miocárdica, lesión por reperfusión isquémica, aneurisma, reestenosis, y estenosis vascular, enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer de esófago y
- 40 cáncer de páncreas), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer testicular, y cáncer de ovario; condiciones dermatológicas, tales como el acné vulgar; el virus de la hepatitis C (VHC); patógenos que afectan a los adiposomas (por ejemplo, el dengue y la clamidia), y agentes infecciosos que requieren adiposomas y/o triglicéridos en su ciclo de vida.

- 45 Una realización, la enfermedad o condición mediada por DGAT 1 es tolerancia alterada a la glucosa (IGT), diabetes de tipo II o obesidad.

Tal como se utiliza en la presente un paciente sufre de "obesidad" si el paciente presenta al menos uno de:

- un índice de masa corporal (IMC), es decir, la masa de la paciente (en kg) dividida por el cuadrado de la estatura del paciente (en m), de 30 o más;
- una circunferencia de cintura absoluta de $> 102 \text{ cm}$ en hombres y $> 88 \text{ cm}$ en mujeres;
- 50 • una proporción cintura-cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres, o
- Un porcentaje de grasa corporal $> 25\%$ en hombres o $> 30\%$ en las mujeres.

Tal como se utiliza en la presente un paciente sufre de "diabetes tipo 2", si cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de la Diabetes (Definición y diagnóstico de diabetes mellitus e hiperglucemia intermedia, OMS, 2006), es decir, el paciente presenta al menos uno de :

- un nivel de glucosa plasmática en ayunas > 7.0 mmol/l (126 mg/dl), o
- 5 • un nivel de glucosa en plasma venoso > 11.1 mmol / l (200mg/dl) 2 horas después de la ingestión de la carga de 75 g de glucosa oral.

Tal como se utiliza en la presente un paciente sufre de "IGT" si cumple con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de IGT (Definición y diagnóstico de diabetes mellitus e hiperglucemia intermedia, OMS, 2006), es decir, el paciente presenta ambos:

- 10 • un nivel de glucosa plasmática en ayunas < 7.0 mmol / l (126mg/dl), y
- un nivel de glucosa plasmática venoso > 7.8 y < 11,1 mmol / l (200mg/dl) 2 horas después de la ingestión de la carga de 75 g de glucosa oral.

En aún otro aspecto, la invención es útil como un anoréctico.

- 15 En una realización, la enfermedad o afección mediada por DGAT 1 es VHC (Harris C, Hernández C, Carpentier A, Kaehlcke K, Rosenberg AR, Farese RV Jr, Ott M La formación eficiente de partículas del virus de la hepatitis C requiere diacilglicerol aciltransferasa-1. Herker E ., Nat Med 11 2010., 16 (11) :1295-8 & Charles Harris, Eva Herker, Robert V. Farese Jr., Melanie Ott, The Journal of Biological Chemistry, 286, 42.615-42.625).

- 20 En otra realización, la enfermedad o afección mediada por la DGAT1 es isquemia miocárdica Stanley, WC, Expert opinion in Investig. Drugs; 11 (5): 615-629, 2002, y Dyck, JR y Lopaschuk, GD, J. Mol. Móvil. Cardiol. 34 (9): 1099-1109, 2002].

- 25 En una realización, el aumento de fosfatidil colina celular se consigue mediante la inhibición de la DGAT1 y se utiliza como un enfoque para el aumento terapéutico de la fosfatidilcolina en las lipoproteínas del plasma y el epitelio intestinal (Kent C, Biochim Biophys Acta, 1733: 53-66, 2005; Coleman RA, Prog. Lipid Res., 34: 134-176, 2004; Goni FM, et al Prog. Lipid Res. 38: 1-48, 1999; Jenkins GM, et al, Cell Mol Life Sci. 62: 2305-2316, 2005; Becker PK, et al Cell Mol Life Sci. 62: 1448-1461, 2005; Kruit JK, et al, World J. Gastroenterol, 12: 6429-6439, 2006; Lewis GF, Curr. Opin. Cardiol, 21: 345-352, 2006; Ehehalt R, Scand.. J. of Gastroenterology, 39: 737-742; Stremmel W, Gut, 54: 966-971, 2005; Treede I, J. Biol.. Chem., 282: 27.155-27.164, 2007; Cases et al, Proc.. Natl. Acad. Ciencia. 95:13018-13023, 1998; Cases, J. Biol. Chem.. 276:38870-38876, 2001, y Smith et al, Nature Genetics, 25:87-90, 2000).

- 30 La hiperlipidemia, o la presencia de niveles elevados de lípidos en la sangre, pueden tomar la forma de hipercolesterolemia (colesterol alto), hipertrigliceridemia (triglicéridos elevados) o una combinación de las dos. Hipercolesterolemia, que se puede subdividir aún más, está típicamente asociada con un mayor riesgo de aterosclerosis, enfermedad vascular. La hipertrigliceridemia se produce cuando la producción o la ingesta de triglicéridos del cuerpo excede la capacidad del cuerpo para metabolizar o eliminar los triglicéridos de la circulación sanguínea. La forma más grave de hipertrigliceridemia es la quilomicronemia (también llamada hiperquilomicronemia), y se asocia con un aumento del riesgo de pancreatitis. Los quilomicrones son partículas de lipoproteínas que transportan la grasa de dieta absorbida desde el intestino a otros tejidos del cuerpo a través del torrente sanguíneo, y por lo general están presentes sólo durante las comidas. La quilomicronemia se define como tener la presencia de quilomicrones en el torrente sanguíneo durante los momentos de ayuno, y por lo general se asocia con los niveles totales de triglicéridos en el plasma por encima de 1000 mg/dl.

- 40 El síndrome de quilomicronemia se refiere a un conjunto de complicaciones clínicas asociadas con niveles elevados de quilomicrones. Típicamente, los pacientes con el síndrome de quilomicronemia tienen niveles de triglicéridos en ayunas marcadamente elevados (1000-2000 mg / dl) con excursiones profundas (hasta 5000 mg/dl y más) después de la ingesta oral de grasas. Los niveles de triglicéridos en plasma masivamente elevados se asocian con un número de hallazgos y las complicaciones clínicas, incluyendo episodios recurrentes de pancreatitis, deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, epatosplenomegalia, una lechosa apariencia rosada de los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retinalis) y leves déficits neuro-cognitivos.

El síndrome de quilomicronemia puede subdividirse en dos grupos en función de la ultracentrifugación de especies de lipoproteínas (véase " A system for phenotyping hyperlipoproteinemia ", Fredrickson DS, Lees RS Circulation, 1965 Mar, 31, pp 321-327).

- 50 Clasificación de Fredrickson tipo I, también conocido como el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), los pacientes tienen acumulación de sólo quilomicrones en el torrente sanguíneo, mientras que en la clasificación de Fredrickson Tipo V, también conocida como hiperlipoproteinemia Tipo V, los pacientes tienen acumulación de ambos quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el torrente sanguíneo.

El síndrome de quilomicronemia familiar (FCS o hiperlipoproteinemia tipo I) es causada por un defecto homocigótico o heterocigótico compuesto en la depuración de quilomicrones desde el torrente sanguíneo. La causa más común de FCS es un defecto en la lipoproteína lipasa (LPL), la proteína que hidroliza los triglicéridos transportados en los quilomicrones. Otras causas de FCS incluyen defectos en la apolipoproteína CII (apolipoproteína CII, un co-activador de la LPL) o glicosilfosfatidilinositol-anclada a la lipoproteína de alta densidad de unión a proteína 1 (GPIHBP1, una proteína de anclaje de la LPL).

Los pacientes Tipo I se identifican generalmente por el inicio temprano en la juventud de la hipertrigliceridemia y pancreatitis. Por lo tanto, los pacientes con FCS presentan típicamente en la infancia niveles de triglicéridos masivamente elevados (> 2000 mg / dl), y ataques recurrentes de dolor abdominal debido a la pancreatitis. En la edad adulta, los niveles de triglicéridos permanecen en niveles elevados, y los pacientes típicamente experimentan múltiples episodios de dolor abdominal y pancreatitis, lo cual puede resultar en hospitalización y muerte.

Los pacientes también experimentan otras manifestaciones que incluyen xantomas eruptivos, lipemia retiniana, hepatoesplenomegalia y leves déficits neuro-cognitivos. El principal objetivo terapéutico en el tratamiento de FCS es prevenir o tratar la pancreatitis mediante la reducción de los triglicéridos.

Desafortunadamente, las terapias de disminución de lípidos, tales como fibratos, ácidos grasos omega-3, estatinas y derivados del ácido nicotínico (niacina), no son eficaces en la reducción de los triglicéridos en pacientes con FCS. Por lo tanto, el estándar de la terapia de cuidado para los pacientes FCS es una dieta muy baja en grasa (\leq 10% en calorías), algo que es muy difícil de seguir cumpliendo durante toda la vida [The Familial Chylomicronemia Syndrome. Santamarina-Fojo S. Lipid Disorders 1998. 27(3): 551-567].

Otro enfoque para el tratamiento de FCS que está bajo investigación es la terapia génica utilizando un vector viral adeno-asociado de replicación deficiente para entregar una variante de la LPL "beneficiosa" de origen natural, (Glybera ®) por vía intramuscular. Sin embargo, este tratamiento es sólo transitoriamente efectiva y requiere inmunosupresión con micofenolato, ciclosporina, y esteroides Alipogen tiparvovec, y virus adeno-asociado que codifica la variante Ser (447) X del gen de la lipoproteína lipasa humana para el tratamiento de pacientes con deficiencia de lipoproteína lipasa. Burnett JR., Hooper AJ. Curr Opin Mol Ther 2009. 6:681-691].

En la actualidad por lo tanto no existe ninguna farmacoterapia efectiva para el tratamiento de FCS y existe por lo tanto una necesidad de nuevos métodos de tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), también conocido como hiperlipoproteinemia Tipo I.

Los pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo V representan un segundo grupo de riesgo para el síndrome de quilomicronemia y por lo general se diagnostican por hipertrigliceridemia grave como adultos. Este es un grupo heterogéneo en el extremo de un espectro de la hipertrigliceridemia multifactorial. Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V tienen generalmente tanto una causa genética subyacente y una o más causas adquiridas de hipertrigliceridemia. Las causas genéticas subyacentes incluyen dislipidemia bien caracterizada, tales como hiperlipidemia familiar combinada (Tipo IIA), disbetalipoproteinemia (tipo III) y la hipertrigliceridemia familiar (tipo VI), y un grupo de dislipidemias menos caracterizadas (por ejemplo, deficiencia heterocigótica de lipoproteína lipasa (LPL), defectos en genes apoA y apoC, defectos en unión de ácidos grasos y proteínas de transporte).

Las causas adquiridas de hipertrigliceridemia incluyen enfermedades comórbidas (por ejemplo, diabetes tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina, lipodistrofia, hipotiroidismo), medicamentos (por ejemplo, beta-bloqueadores, diuréticos tiazídicos, estrógenos, glucocorticoides, medicamentos para trasplantes) y otros factores (como el embarazo, ingesta de alcohol).

El objetivo principal de la terapia en pacientes Tipo V es reducir los niveles de triglicéridos, y por lo tanto reducir el riesgo de pancreatitis. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con éxito abordando las causas adquiridas subyacentes (s) de los triglicéridos elevados, tales como la reducción de la cantidad de la ingesta de grasas en la dieta, el tratamiento no controlado de enfermedades co-morbidas tales como T2DM (diabetes mellitus tipo 2), la suspensión de medicamentos dañinos, y el inicio de medicamentos reductores de lípidos tales como fibratos, ácidos grasos omega-3, o derivados del ácido nicotínico (niacina) [Síndrome quilomicronemia. Chait A., J. Adv Brunzell Intern Med 1992 5. 37:249-73.].

A pesar de la terapia óptima, algunos pacientes Tipo V siguen teniendo niveles elevados de triglicéridos. Por lo tanto existe una necesidad de nuevos métodos de tratamiento de hiperlipoproteinemia Tipo V.

Definiciones terapéuticas

Como se utiliza en la presente, "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico y profiláctico. Como se utiliza en la presente, un "paciente" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, preferiblemente un humano, en necesidad de tratamiento.

La cantidad del compuesto de la invención administrado debe ser una cantidad terapéuticamente efectiva donde el compuesto o derivado se utiliza para el tratamiento de una enfermedad o condición y una cantidad profilacticamente preferida donde el compuesto o derivado se utiliza para la prevención de una enfermedad o condición.

5 El término “cantidad terapéuticamente efectiva” utilizada en la presente se refiere a la cantidad de compuesto necesaria para tratar o aliviar una enfermedad o condición específica. El término “cantidad profilacticamente preferida” utilizado en la presente se refiere a la cantidad de compuesto necesario para prevenir una enfermedad o condición específica. La dosificación exacta generalmente dependerá de la condición del paciente, el tiempo de administración. Los factores que pueden tomarse en consideración cuando para determinar la dosificación incluyen la severidad del estado patológico en el paciente, la salud general del paciente, la edad, peso, género, dieta, tiempo, frecuencia y ruta de administración, combinaciones farmacológicas, sensibilidades de reacción y la tolerancia o respuesta del paciente a la terapia. La cantidad precisa pueden determinarse mediante experimentación de rutina, pero finalmente puede depender del criterio del médico. Generalmente, una dosis efectiva estará entre 0.01 mg/kg/día (masa del fármaco comparada con masa del paciente) a 1000 mg/kg/día, por ejemplo, 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. Las composiciones pueden administrarse de manera individual a un paciente o pueden administrarse en combinación con otros agentes, fármacos o hormonas.

Administración y Formulación

General

20 Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden administrarse como un medicamento por rutas enterales o parenterales, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, por vía aérea (aerosol), oral, intranasal, rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingüal). Los compuestos de la fórmula (I) deben evaluarse para sus propiedades farmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de solución (a través de pH), permeabilidad, etc., para seleccionar el forma de dosificación y ruta de administración más apropiadas para tratamiento de la indicación propuesta.

25 Los compuestos de la invención o pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, estos se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” incluye cualquier ingrediente diferente del compuesto o compuestos de la invención los cuales pueden impartir una característica ya sea funcional (por ejemplo, control de tasa de liberación farmacológica) y/o una característica no funcional (por ejemplo *diluyente* o *ayudante de procesamiento*) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tal como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Excipientes típicos farmacéuticamente aceptables incluyen:

- diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 35 • lubricantes, por ejemplo, silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno;
- aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona;
- desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

40 Una discusión completa de excipientes farmacéuticamente aceptables es disponible en Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000, 20th edición (ISBN: 0683306472).

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aspectos galénicos generales

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes

lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- 5 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también
- c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- 10 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1-75% aproximadamente, o contienen 1-50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, por ejemplo, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Formas de dosificación

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1-1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50-70 kg aproximadamente, o 1-500 mg aproximadamente o 1-250 mg aproximadamente o 1-150 mg aproximadamente o 0.5-100 mg aproximadamente, o

5 1-50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

10 Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre

15 concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

La actividad de un compuesto según el presente invento puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

20 Terapia de combinación

El compuesto de la fórmula (I) puede administrarse solo, o puede administrarse en combinación con otro agente terapéutico (es decir un agente diferente al compuesto de la fórmula (I)). Preferiblemente, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico son administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva.

25 El compuesto de la presente invención puede administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, el otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por DGAT1. Los productos

30 proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y el otro agente terapéutico en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un

35 excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente en "Administración y Formulación.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es paquete blister, como el que típicamente se utiliza para

40 empaquetar tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención típicamente comprende pautas para administración.

45 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los

50 pacientes mismos, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En una realización, el otro agente terapéutico es seleccionado a partir de:

• agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de la insulina, secretagogos de la insulina como las sulfonilureas, por ejemplo, glipizida, gliburida y amarilo; ligandos de receptores de la sulfonilurea insulínica tal como meglitinidas, por ejemplo, la nateglinida y repaglinida, inhibidores de la protein-tirosina fosfatasa-1B (PTP-

55

1B), tales como PTP-112; inhibidores de la protein colessterol ester transferasa (CEPT) tales como torcetrapib, inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de cotransportadores de la glucosa dependientes de sodio tal como T-1095, inhibidores de la glucógeno fosforilasa A como BAY R3401, biguanidas tal como la metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa como la acarbosa, GLP-1 (péptido-1 tipo glucagón), análogos GLP-1 como la exendina-4 y miméticos GLP-1, e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tal como vildagliptina;

- agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la esqualeno sintasa; FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor hepático X) ligandos; colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

- agentes anti-obesidad tales como orlistat o rimonabant;

- agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa tales como el ácido etacrínico, furosemida y torasemida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como benazepril, captopril, enalapril fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril, inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tal como digoxina, inhibidores de la neutralendopeptidasa (NEP), inhibidores ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril, antagonistas de la angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán, inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona, bloqueadores de canales de calcio tales como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamil; antagonistas de receptores de aldosterona y los inhibidores de la aldosterona sintasa.

- agonistas de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS 298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 2004/103995 es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 35 o compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985 es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 7 o compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19 y especialmente ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una sal del mismo; y

- los compuestos anti-diabéticos específicos descritos en *Expert Opin Investig Drugs* 2003, 12(4): 623-633, figuras 1 a 7.

Métodos generales de preparación

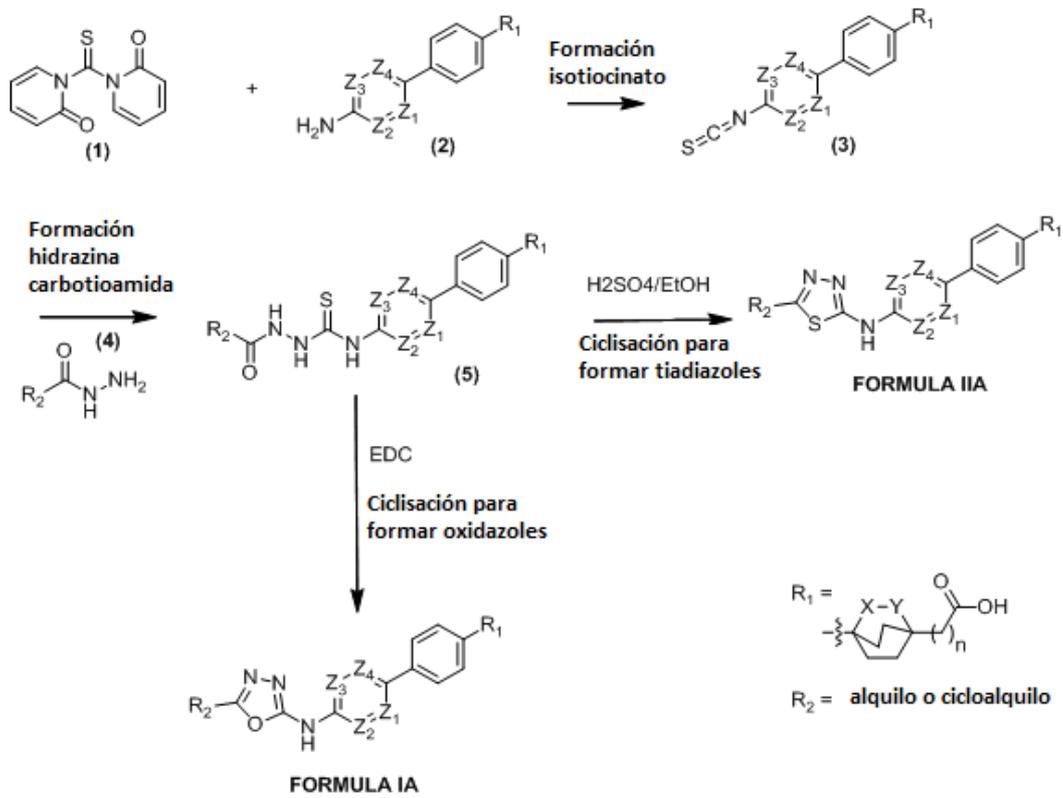
Métodos específicos para la preparación de los compuestos de la invención se divulgan en detalle a continuación en los Ejemplos.

En general, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante los esquemas de reacción descritos a continuación.

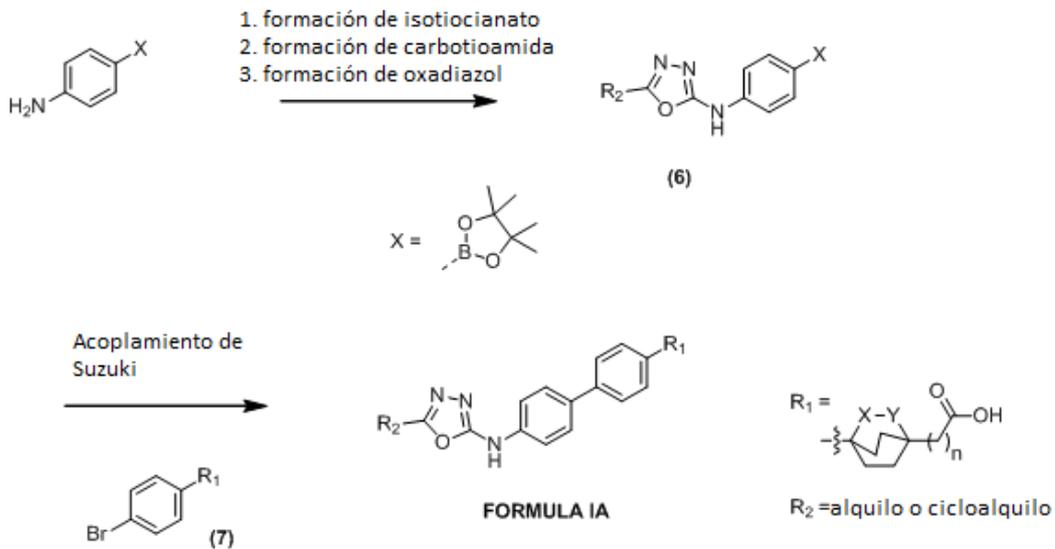
El compuesto de la invención en el que el anillo A es un oxadiazol pueden prepararse al reaccionar la anilina (2) con 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1). El isotiocianato (3) luego se hace reaccionar con carbohidrazidas (4) para formar la hidrazinacarbotoamida (5). La ciclización con 3-(etiliminometilnamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (EDC) para formar un compuesto de la invención representado por la fórmula I. Los compuestos representados por la fórmula IA en los cuales el anillo A es un oxadiazol y el anillo B es un fenilo pueden prepararse utilizando las reacciones del Esquema I pero también en el método alternativo mostrado en el Esquema II y III.

Los compuestos representados por la fórmula IA en que el anillo A es oxadiazol y B es fenilo pueden prepararse a partir del acoplamiento de Suzuki del ester boronato de pinacol (6) y el correspondiente bromuro de bifenilo (7), como se indica en el Esquema II. Alternativamente, los compuestos representados por la fórmula IA en los que el anillo A es oxadiazol y B es piridina pueden prepararse al reaccionar el oxadiazol (8) con el correspondiente ester boronato de pinacol (9), como se indica en el Esquema III. Los compuestos representados por la fórmula IIA en la que el anillo A es un tiadiazol puede prepararse utilizando las reacciones en el esquema 1. La ciclización de la hidrazinacarbotoamida con ácido sulfúrico en presencia de etanol proporciona el compuesto de la invención representado por la fórmula IIA.

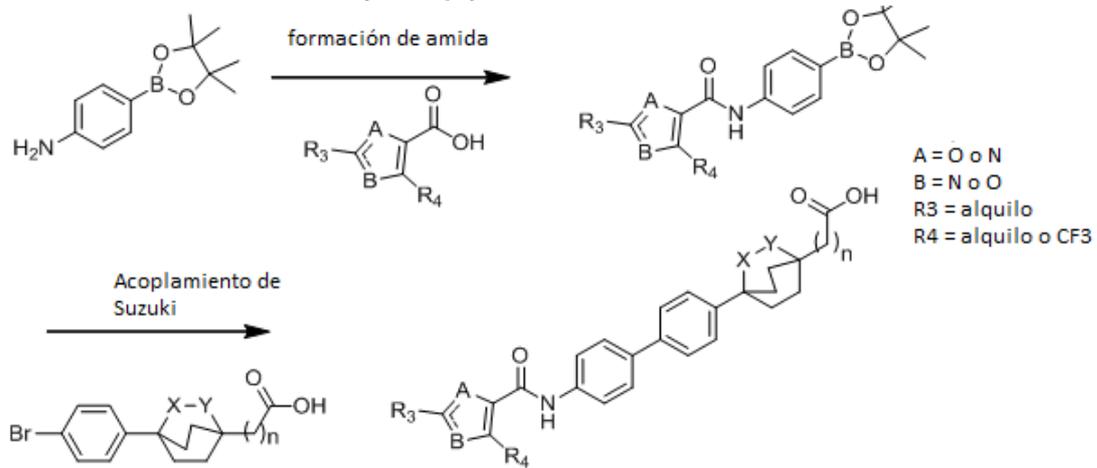
Esquema I: Método para la Preparación de compuestos de la invención en donde el Anillo A es un oxadiazol o tiadiazol



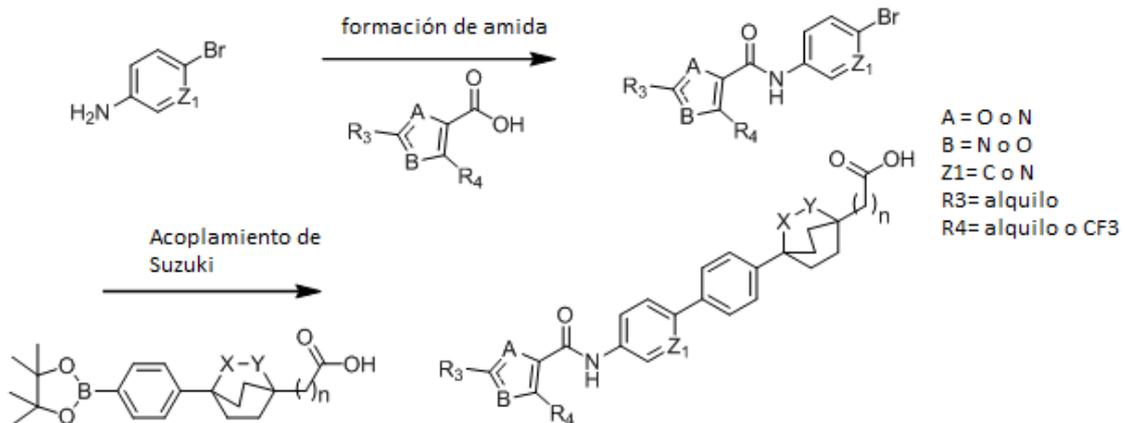
Esquema II: Método alternativo de preparación de compuestos de la invención en donde el Anillo A es oxadiazol



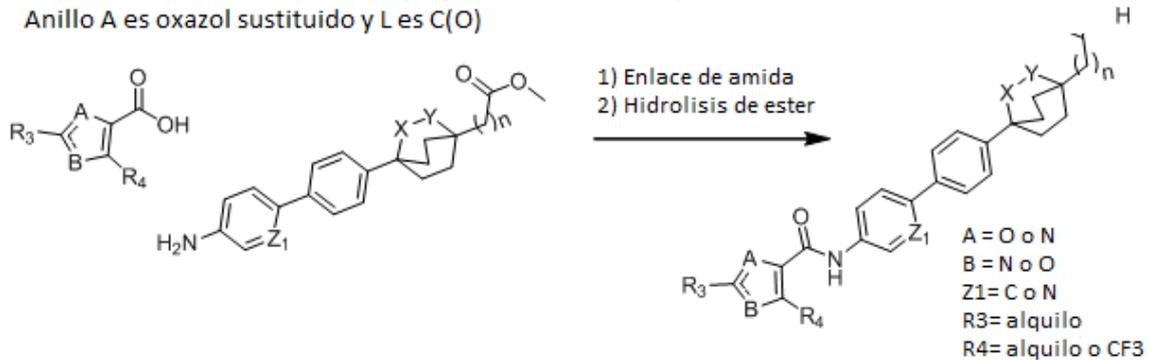
Esquema IIa: Método de preparación de los compuestos de la invención en donde el Anillo A es oxazol sustituido y L es C(O)



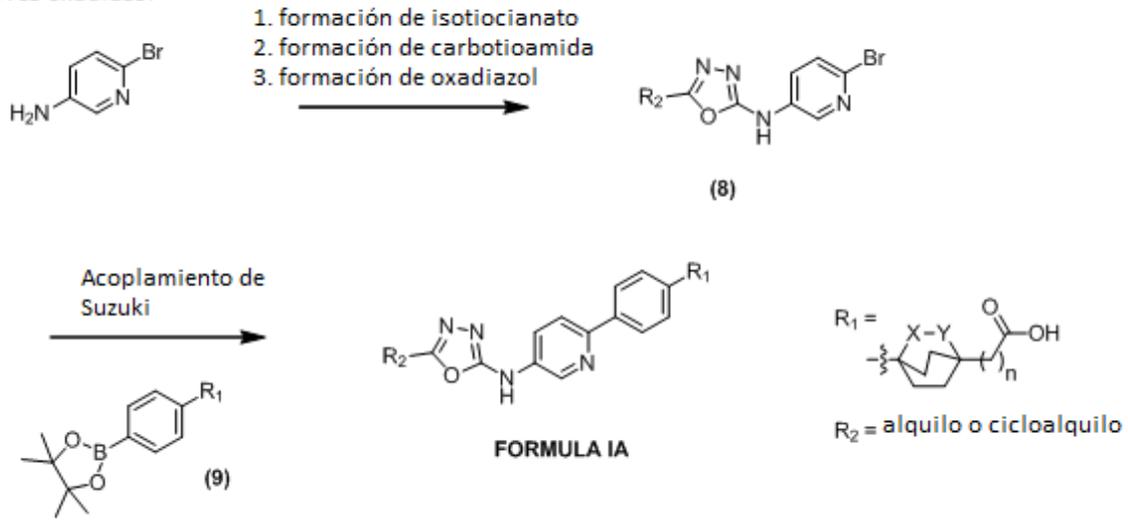
Esquema IIb: Método alternativo de preparación de los compuestos de la invención en donde el Anillo A es oxazol sustituido y L es C(O)



Esquema IIc: Método alternativo de preparación de los compuestos de la invención en donde el Anillo A es oxazol sustituido y L es C(O)

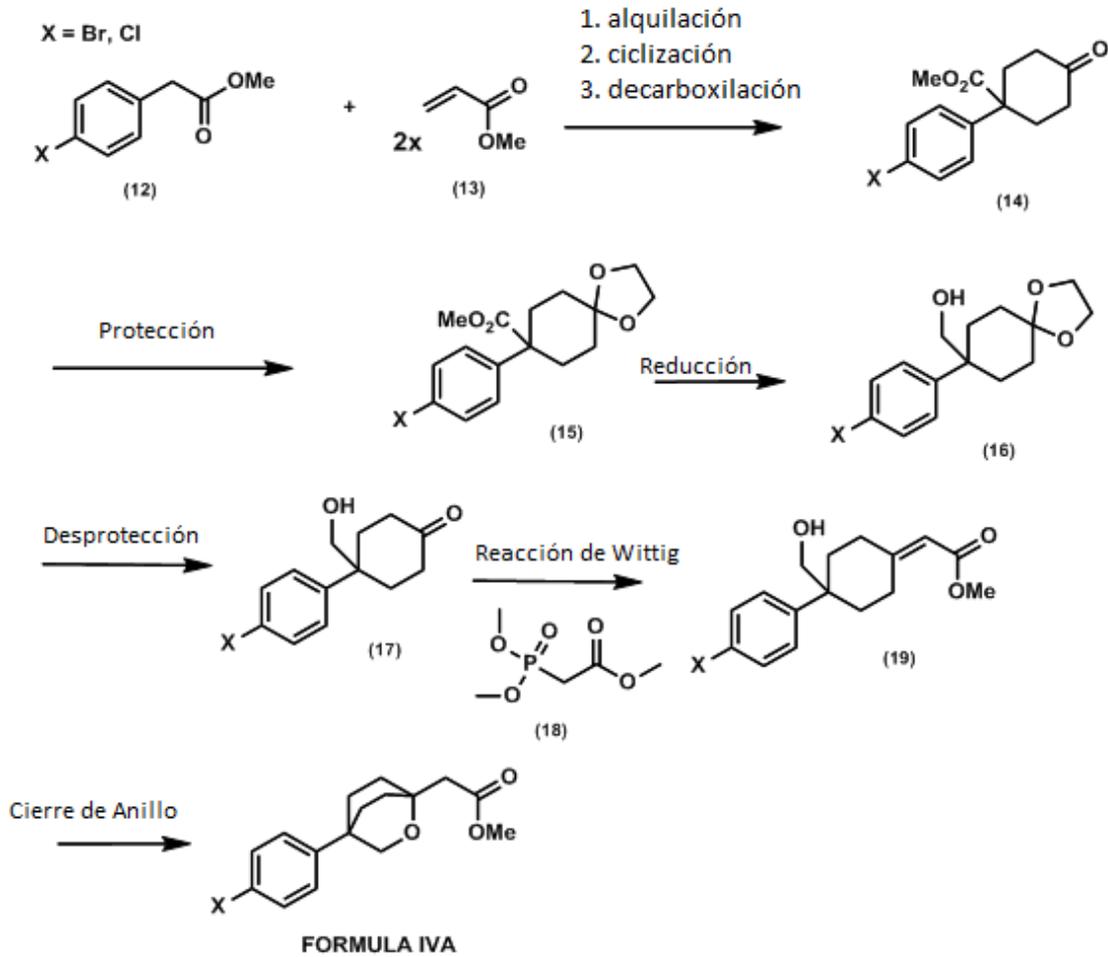


Esquema III: Método alternativo de preparación de los compuestos de la invención en donde el Anillo A es oxadiazol



En general, los compuestos de la fórmula (IVA) y (VA) pueden prepararse mediante los esquemas de reacción descritos a continuación.

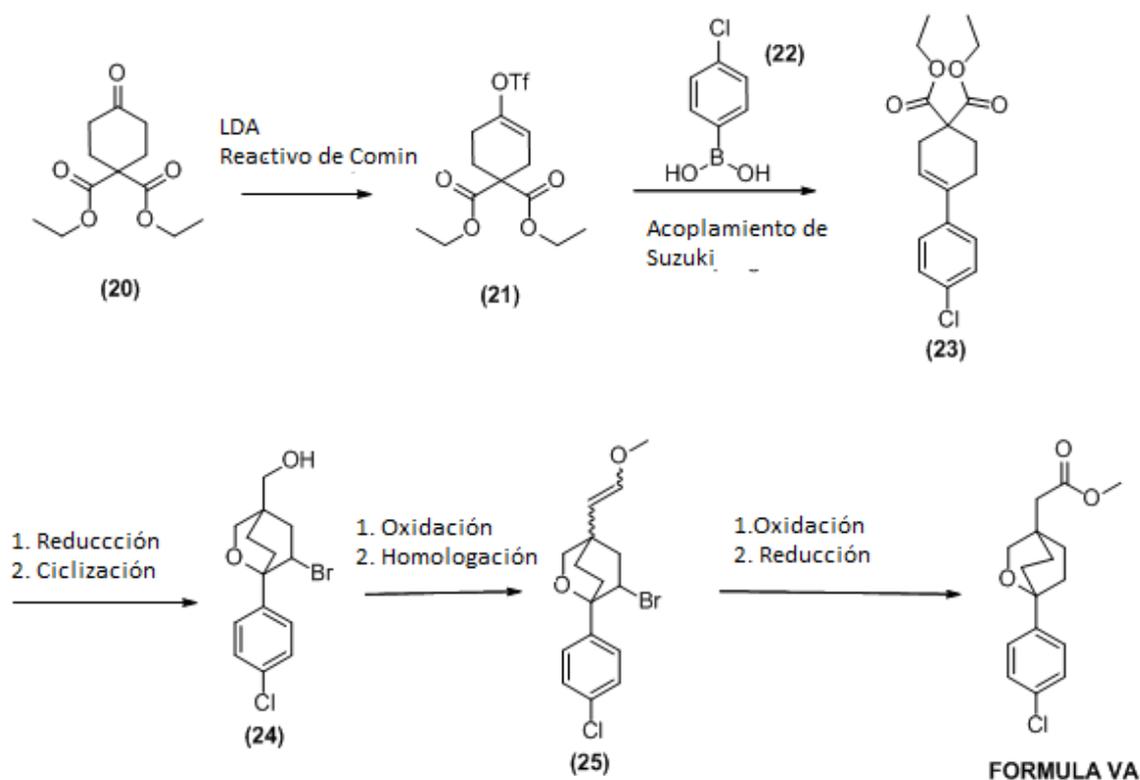
Esquema IV: Método de preparación de compuesto que contienen 4-fenil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano



5 4-fenil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano puede prepararse al reaccionar la cetona (12) con acrilato de metilo (13). El posterior cierre del anillo seguido por la descarboxilación proporcionó el compuesto de ciclohexanona (14), el cual es protegido para formar el acetal (15). La reducción seguida por desprotección del acetal formó el alcohol primario (17). La reacción con fosfoacetato de trimetilo, seguido por ciclización intra-molecular promovida por bases permitió la formación de un compuesto de la invención representado por la fórmula IVA

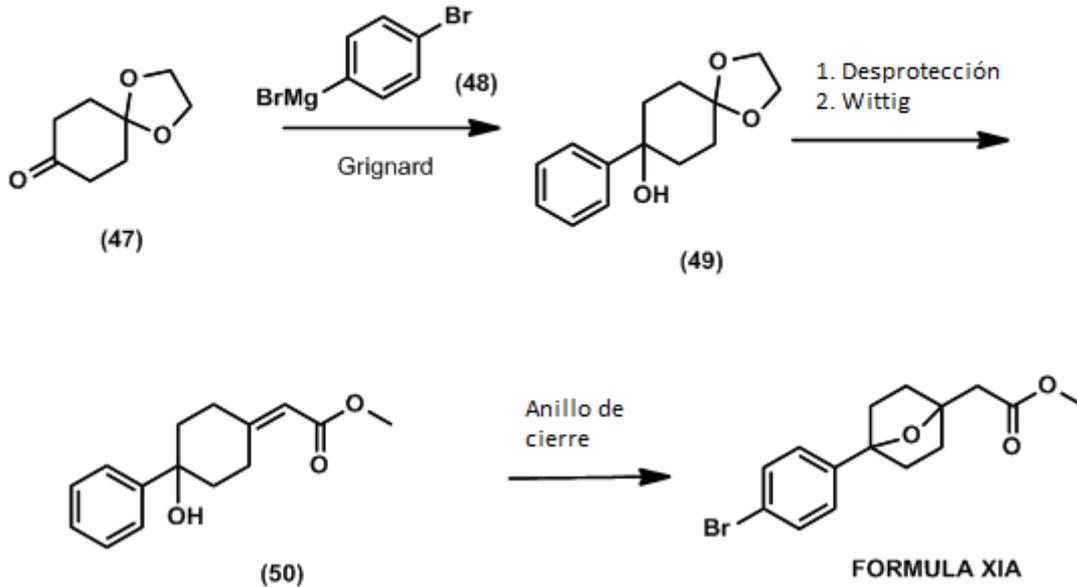
10 1-fenil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano puede prepararse al reaccionar la cetona (20) con el reactivo de Comin en presencia de una base para proporcionar el intermedio (21). El acoplamiento de Suzuki con ácido borónico (22) seguido por la reducción y ciclación proporcionó el alcohol primario (24). La oxidación seguida por homologación proporcionó el enol éter (25). La oxidación y posterior reducción permitió la formación de un compuesto de la invención representado por la fórmula VA.

ESquema V: Método de preparación de los compuestos de 1-fenil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano



15 En general, los compuestos de la fórmula (XIA) pueden prepararse mediante los esquemas de reacción descritos a continuación. Los compuestos de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo pueden prepararse al reaccionar la cetona (47) con el reactivo Grinard generado in situ (8), proporcionando el alcohol terciario (49). La desprotección seguida por la reacción de Wittig generó el ester (50). Finalmente una ciclización intra-molecular promovida por bases permitió la formación de un compuesto de la invención representado por la fórmula XIA.

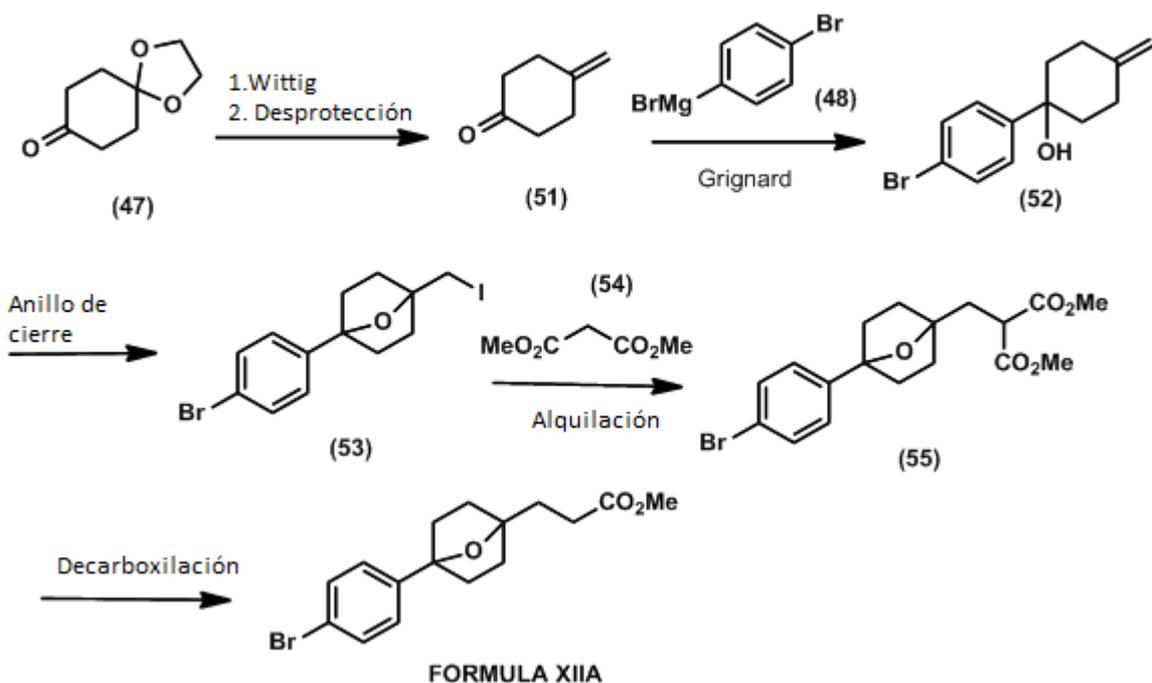
Esquema XI: Método de preparación de los compuestos de la invención en donde d es 7-oxabicyclo [2.2.1]heptan-1-ilo



En general, los compuestos de la fórmula (XIIA) pueden prepararse mediante los esquemas de reacción descritos a continuación.

5 Los compuestos de ácido 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-il-propanoico pueden prepararse al reaccionar la cetona (47) con iluro de fosonio a través de la reacción de Wittig, seguido por la desprotección para proporcionar el alqueno (51). La reacción con el reactivo de Grignard generado in-situ (48) proporcionó el alcohol terciario (52). La ciclización promovida por yodo generó el intermedio de anillo biciclo (53), el cual se puede convertir en el éster bis-metilo (55) a través de alquilación con malonato de dimetilo (54). El paso de descarboxilación final permitió la formación de un compuesto de la invención representado por la fórmula XIIA.

Esquema XII: Método de preparación de los compuestos del ácido 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-il propanoico



Grupos químicos

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" (o halo) se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro. Los grupos y fracciones halógeno-sustituídos, tales como alquilo sustituido por halógeno (haloalquilo) pueden ser mono-, poli- o per-halogenados.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a fracciones de hidrocarburo que tienen 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, iso- butilo, terc- butilo, n- pentilo, isopentilo, neopentilo, n- hexilo, 3- metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3- dimetilpentilo, n- heptilo, n- octilo, n- nonilo, n- decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir de grupos halógeno, hidróxilo o alcóxilo.

- 15 Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente el cual es sustituido por uno o más grupos halo como se define en la presente. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro ó fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

De manera similar, cada parte alquilo de otros grupos como "haloalquilo" tiene el mismo significado que se describió en la definición antes mencionada de "alquilo".

- 25 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos saturados o no saturados de 3- 12 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono cíclicos o entre 3 y 7 átomos de carbono cíclicos.

General

- 30 El término "que comprende" abarca "incluyendo" así como también "que consta" por ejemplo, una composición "que comprende" X puede constar exclusivamente de X o puede incluir algo adicional por ejemplo, X + Y.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente" por ejemplo, una composición la cual es "sustancialmente libre" de Y puede ser completamente libre de Y. Donde sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede ser omitida a partir de la definición de la invención.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x se refiere, por ejemplo, a $x \pm 10\%$.

- 35 Modos para realizar la invención

- 40 Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, entre 50 y 100 mmHg aproximadamente. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Las condiciones para determinar la masa y los tiempos de retención son como siguen:

Condición E (LC/MS: Método Neutral) (LCMS: RXNMON_Neutral)

- 45 Método LC/MS con gradiente de rango amplio (5- 95%) con fase móvil neutral (5 mM $\text{NH}_4^+ \text{HCOO}^-$). Espectros de masa por electrospray (+) y (-) cromatograma DAD-UV 210-00 nm, Gradiente: 5- 95% MeCN en 2 minutos (2 ml/min), inyección 2 μ L. Columna: Inertsil C8-3, 3.0 x 433mm x 3.0 μ m, 40 deg C.

Condition Z (Espectro de Masa de Alta Resolución)(HR/MS, pre OAA)

Tasa de flujo 1.0mL/min. Gradiente: 5% a 95% Acetonitrilo (con ácido fórmico al 0.05%) en 9.50min, Fase acuosa modificada con ácido fórmico al 0.1%. Columna: Inertsil ODS-4 C18, 3 μ m, 3.0x100mm.

Los datos LCUV/ESI-MS se registraron en un Agilent 6220 con resolución de 11000 (FWHM).

- 50 Condition L (HR/MS con evaluación de pureza) (QT2, OAA HR/MS)

Tasa de flujo 1.0mL/min con gradiente de 2% a 98% ACN en 4.40 min, Acetato de Amonio 3.75mM Ácido fórmico al 0.0005% se utilizó como el aditivo modificador en la fase acuosa. 0.04% de ácido fórmico se utilizó como el modificador en la Fase Orgánica. Columna: Acquity UPLC CSH C18 2.1x50mm 1.7um a50 deg C., Los datos LCUV/ESI-MS se registraron en un aparato Acquity G2 Xevo QT con resolución de >20000 (FWHM).

5 Condición M (Método Neutral de Pureza) (SQ2, Pureza-NpH)

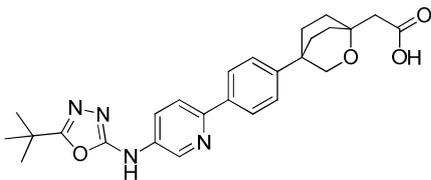
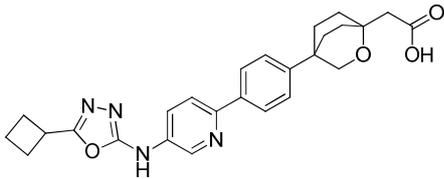
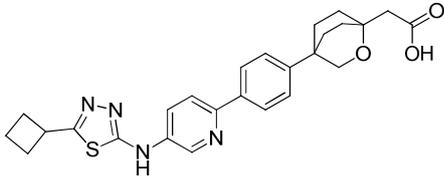
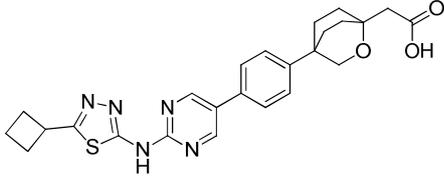
Tasa de flujo 1.0mL/min con gradiente de 2% a 98% ACN en 4.40 min, Acetato de Amonio 3.75mM y acetonitrilo al 2% se utilizó como el modificador aditivo en la fase acuosa. No se utilizó aditivo como el modificador en la fase orgánica. Columna: Acquity UPLC CSH C18 2.1x50mm 1.7um a 50 deg C.

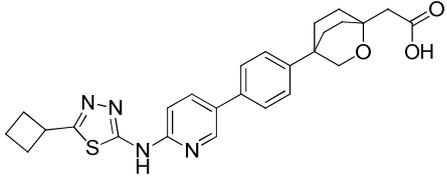
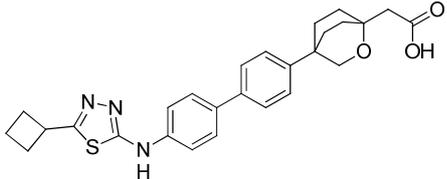
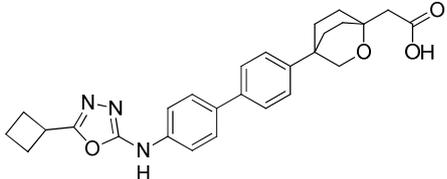
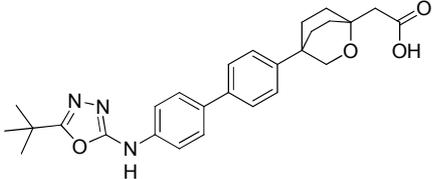
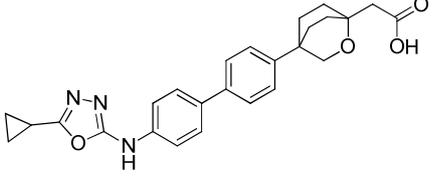
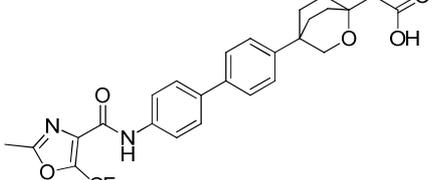
Condición R (Método Neutral LC/MS) (LCMS: RXNMON_Neutral, ZQ1)

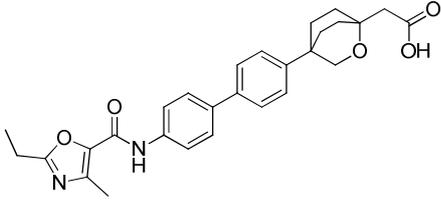
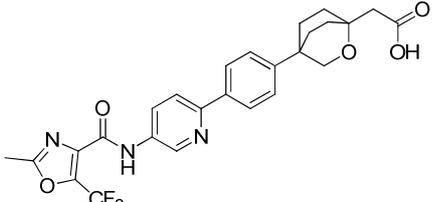
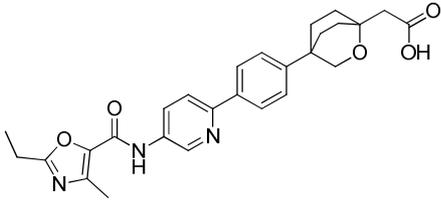
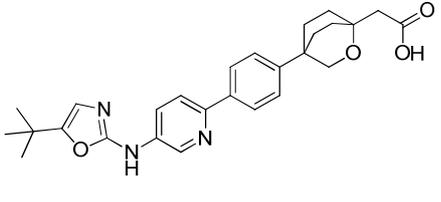
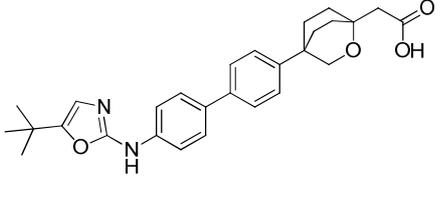
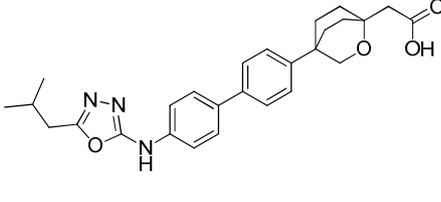
10 Método LC/MS con gradiente de rango amplio (5- 95%) con fase móvil neutral (5 mM NH₄⁺HCOO⁻). Espectro de masa por electrospray (+) y (-), cromatograma DAD-UV 210-400 nm, Gradiente: 5- 95% MeCN en 2 minutos (2 ml/min), inyección 2µL. Columna: X-bridge C18, 3.0 cm x 30 mm x 3.5 µm, 40 °C

Condición W (Método Ácido LC/MS) (SQ4, RXNMON-Ácido)

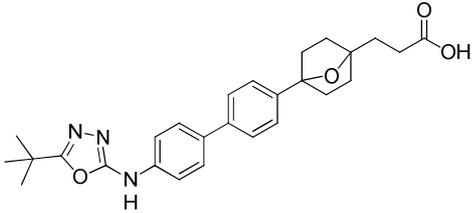
15 Tasa de flujo 1.0mL/min con el gradiente de 2% a 98% ACN en 1.70 min, Acetato de Amonio 3.75mM y Ácido fórmico al 0.05% se utilizó como el aditivo modificador en la fase acuosa. Ácido fórmico al 0.04% se utilizó como en modificador en la fase orgánica. Columna: Acquity UPLC BEH C18 2.1x50mm 1.7um a 50 C.

Compuesto #	MW	Estructura	Nombre IUPAC
1	462.54		Ácido 2- (4- (4- (5- (5- tert- butil- 1,3,4-oxadiazol- 2- ilamino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético
2	460.52		Ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético
3	476.59		Ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético
4	477.58		2- (4- (4- (2- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)pirimidin- 5- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético ácido

5	476.59		Ácido 2-(4-(4-(6-((5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)piridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
6	475.60		Ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
7	459.54		Ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
8	461.55		Ácido 2-(4-(4'-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
9	445.51		Ácido 2-(4-(4'-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
10	514.49		Ácido 2-(4-(4-(5-(2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético

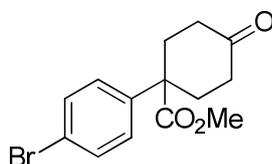
11	474.55		Ácido 2-(4-(4'-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
12	515.48		Ácido 2-(4-(4-(5-(2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
13	475.54		Ácido 2-(4-(4-(5-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
14	461.55		Ácido 2-(4-(4-(5-((5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
15	460.56		Ácido 2-(4-(4'-(5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético
16	461.55		Ácido 2-(4-(4'-(5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético

17	475.58		Ácido 2- (4- (4'- ((5- neopentil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético
18	461.55		Ácido 2- (1- (4'- ((5- tert- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético
19	459.54		Ácido 2- (1- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético
20	474.55		Ácido 2- (1- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético
21	460.52		Ácido 2- (1- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético
22	447.53		Ácido 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)acético

23	461.55		Ácido 3-(4-(4'-(5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)propanoico
----	--------	---	---

[Ejemplo 1] ácido 2-(4-(4-(5-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético

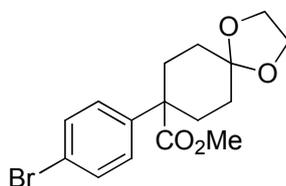
Paso 1. Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo



5

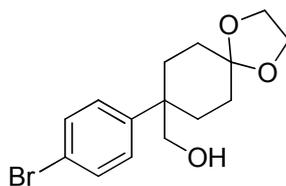
El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento de la literatura (J. Org Chem., 72, 7455, 2007) comenzando a partir de 2-(4-bromofenil) acetato de metilo (5.78 g, 25.2 mmol) y acrilato de metilo (4.78 g, 55.5 m mol). La purificación en columna proporcionó el compuesto del título como un aceite claro (4.64 g, rendimiento 59%). LC/MS, ESI- MS (+): 311.1, RT: 1.26 (Condición E).

10 Paso 2. Síntesis de 8-(4-bromofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo



15 A un matraz de fondo redondo que contenía 1-(4-bromofenil)-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo (4.64 g, 14.91 mmol) se añadió tolueno (33 ml), etilenglicol (8.32 ml, 149 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (85 mg, 0.45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. El contenido se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La porción orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y la porción acuosa se extrajo dos veces con MTBE. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un aceite crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título como un aceite viscoso (5.30 g, rendimiento cuantitativo). LC/MS, ESI- MS (+): 357.1, RT: 1.38 (Condición E).

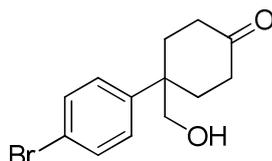
20 Paso 3. Síntesis de (8-(4-bromofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-il) metanol



A un matraz de fondo redondo que contenía 8-(4-bromofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de metilo (5.30 g, 14.92 mmol) se añadió diclorometano anhidro (60 ml) a temperatura ambiente. Luego el contenido se

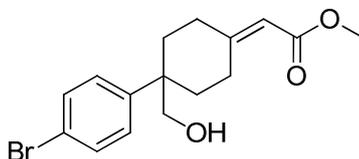
enfrió a -78°C bajo un baño de hielo seco acetona y se añadió lentamente por goteo DIBAL- H (31.1 ml, 37.30 mmol) en tolueno. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos o hasta que la cromatografía de capa delgada indicó el consumo del material de inicio. La reacción se apagó por la adición lenta de una solución amortiguada de pH 8 (preparado mezclando 0.53 ml de solución de hidróxido de amonio y 8,8 ml de solución saturada de cloruro de amonio) a -78 °C. Luego la mezcla se dejó calentar de nuevo hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 45 minutos. Se añadió sulfato de magnesio sólido (8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos para proporcionar pasta acuada de flujo libre. El contenido se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación (4.88 g). LC/MS, ESI- MS: no ionizable, RT: 1.05 (Condición E).

10 Paso 4. Síntesis de 4 - (4- bromofenil) - 4 - (hidroximetil)ciclohexanona



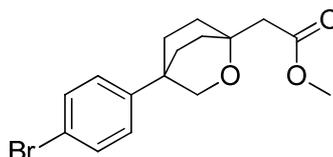
15 A un matraz de fondo redondo que contenía (8- (4- bromofenil) - 1,4- dioxaspiro [4,5] decan- 8- il) metanol (4,88 g, 14,91 mmol) se añadió acetona (34 ml) y agua (17 ml) a temperatura ambiente. Luego se añadió ácido p-toluenosulfónico (57 mg, 0.30 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora. El contenido se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para eliminar el exceso de acetona. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc dos veces. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (4.22 g) LC/MS, ESI- MS: no ionizable, RT: 1.05 (Condición E).

20 Paso 5. Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil) - 4 - (hidroximetil)ciclohexilideno) acetato de metilo



25 A un matraz de fondo redondo de metanol que contiene (60 ml) se añadió hidruro de sodio (0.78 g, 19.37 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo agitación, se añadió por goteo fosfonoacetato de trimetilo (2.58 ml, 17.88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego a esta mezcla se añadió 4 - (4- bromofenil) - 4 - (hidroximetil) ciclohexanona (4.22 g, 14.90 mmol) en varias porciones y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio y posteriormente se concentró para eliminar el exceso de metanol. El residuo se absorbió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EtOAc. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un producto crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título como un aceite viscoso (4.36 g, 86% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS: no ionizable, RT: 1.32 (Condición E).

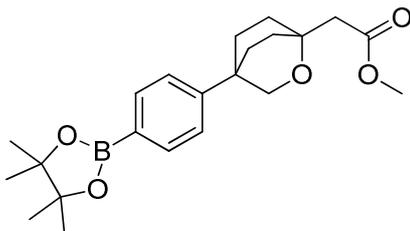
30 Paso 6. Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo



35 A un matraz de fondo redondo que contenía 2 - (4 - (4- bromofenil) - 4 - (hidroximetil) ciclohexilideno) acetato de metilo (4.36 g, 12.85 mmol) se añadió 1,4- dioxano (161 ml). La solución transparente se enfrió en un baño de hielo y luego se añadió hidruro de sodio (0.67 g, 16.75 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla se calentó a

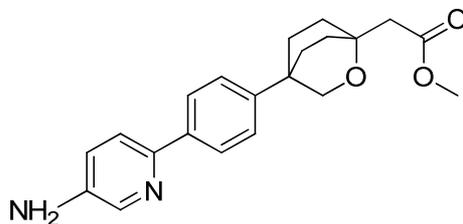
temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Después de 10 minutos de agitación, el contenido se calentó a 100 °C en un baño de aceite (con un condensador de reflujo) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con una solución saturada de cloruro de amonio y posteriormente se concentró para eliminar el exceso de dioxano. El residuo se absorbió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EtOAc. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un producto crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (3.4 g, 78% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS: 341.2 (M+H⁺), RT: 1.40 (Condición E).

Paso 7. Síntesis de 2 - (4 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- ilo) acetato de metilo



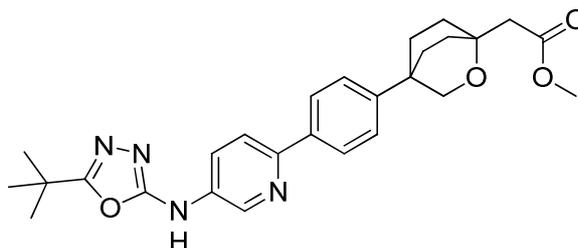
A un matraz de fondo redondo que contenía 2 - (4 - (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (3.43 g, 10.11 mmol) se añadió bis (pinacolato) diboro (3.85 g, 15.17 mmol), acetato de potasio (2.98 g, 30.3 mmoles) y 1,4- dioxano anhidro (48 ml). La mezcla se agitó y se desgasificó con nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añadió PdCl₂ (dppf) (0.41 g, 0.51 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Luego la mezcla oscura se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado resultante se concentró y se purificó en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (3.87 g, 99% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 387.4, RT: 1.48 (Condición E).

Paso 8. Síntesis de 2- (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il - (4) acetato de metilo



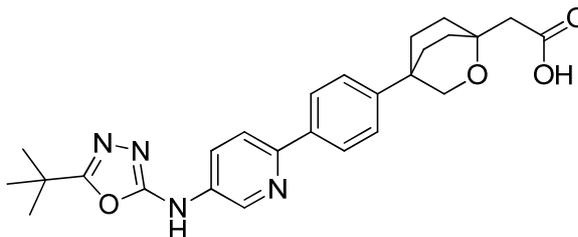
A un vial de microondas que contiene 2 - (4 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (100 mg, 0.26 mmol), 6- bromopiridin- 3- amina (49 mg, 0.28 mmol) y Pd₂(PPh₃)₄ (60 mg, 0.05 mmol) se añadió 1,4- dioxano (1.3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio 2 N (0.39 ml, 0.78 mmol) y la mezcla se sometió a radiación de microondas a 120 °C durante 50 minutos. La mezcla resultante se concentró a sequedad y se absorbió en EtOAc, la suspensión se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 65% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 353.4, RT: 1.12 (Condición E).

Paso 9. Síntesis de 2- (4- (4- (5- (5- tert- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



5 A un vial de reacción que contenía 2-(4-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo (120 mg, 0.23 mmol) se añadió diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (59 mg, 0.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para proporcionar una mezcla de color naranja brillante. Luego se añadió pivalohidrazina (40 mg, 0.35 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (80 mg, 0.42 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego el contenido se concentró a sequedad y el residuo resultante se absorbió en agua para formar una pasta aguada adecuada. La pasta aguada se filtró y se lavó con agua, se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (55 mg, 50% de rendimiento). LC/MS, ESI-MS (+): 477.4, RT: 1.31 (Condición E).

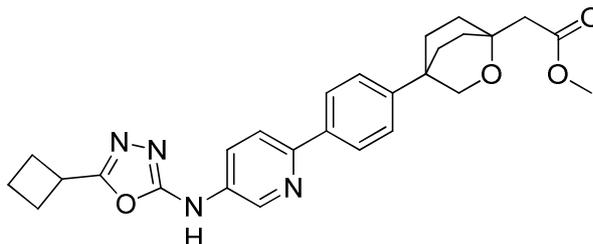
10 Paso 10. Síntesis de ácido 2-(4-(4-(5-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético



15 A un vial de reacción que contenía 2-(4-(4-(5-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo (55 mg, 0.12 mmol) se añadió THF (1.5 ml) y una solución de NaOH 1 N (0.35 ml, 0.35 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante noche. La mezcla resultante se concentró a sequedad y el residuo se absorbió en agua. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a un pH de entre 3 y 4 proporcionando un residuo espeso. El residuo se concentró a sequedad y se absorbió en MeOH para formar una pasta aguada fina. La pasta aguada se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de MeOH y agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (36 mg, rendimiento 67%). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 463.2354. RT: 5.76 (Condición Z). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,09 (br. s, 1 H) 10,78 (br. s, 1 H) 8,76 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,4 - 8,13 (m, 1 H) 7,90- 8,01 (m, 3 H) 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 1,82 - 2,08 (m, 8 H) 1,36 (s, 9 H)

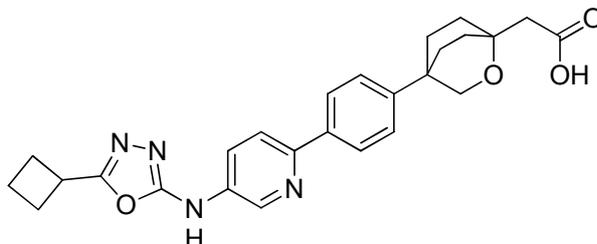
20 **[Ejemplo 2]** ácido 2-(4-(4-(5-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético

25 Paso 1. Síntesis de 2-(4-(4-(5-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó de manera analoga al Ejemplo 1, Paso 9 comenzando a partir de 2- (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il - (4) acetato de metilo (35 mg, 0.10 mmol) y ciclobutilcarbohidrazida (17 mg, 0.15 mmol). La purificación en columna proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (38 mg, 81% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 475.25, RT: 1.14 (Condición E).

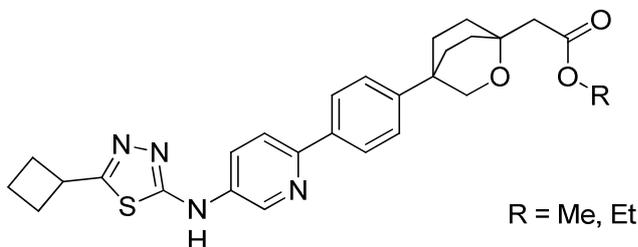
- 5 Paso 2. Síntesis de ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



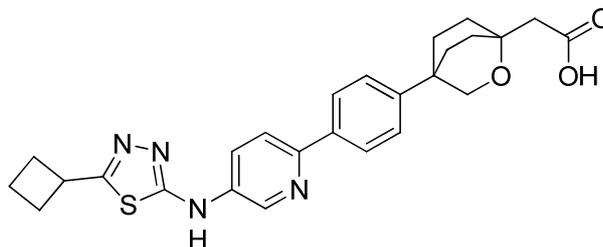
- 10 A una mezcla de 2- (4- (4- (5- (5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (38 mg, mmol 0.08) y THF (1 ml) se añadió NaOH (0.24 ml, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El contenido resultante se concentró y se purificó mediante preparativa HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (15 mg, 41% de rendimiento). HR/MS (M +H)⁺ encontrado 461.2188. RT: 5,63 (Condición Z). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,85 - 2,13 (m, 10 H) 2,27 - 2,40 (m, 6 H) 3,69 (Quin, J = 8,43, 8,43, 8,43, 8,43, 0,88 Hz, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,90- 8,01 (m, 3 H) 8,10 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 3,03 Hz, 1 H)

- 15 **[Ejemplo 3]** ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2- (4- (4- (5- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de etilo/metilo



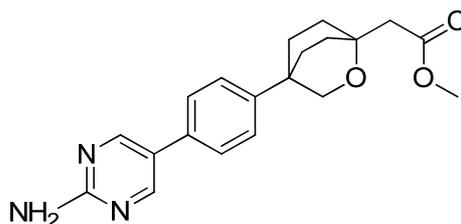
- 20 A una solución de 2- (4 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (57 mg, 0.16 mmol) en DCM (0.5 ml) se añadió 1,1 '- tiocarbonildipiridin- 2 (1H)- ona (39 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación, se añadió ciclobutilcarbohidrazida (28 mg, 0.24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución de H₂SO₄ concentrado (0.05 ml, 0.94 mmol) y EtOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se absorbió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃, y luego con salmuera. La porción orgánica se secó sobre MgSO₄ sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título que contenía aproximadamente 25% de éster de etilo (rendimiento total 33 mg,). La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, ESI- MS (+): éster metilo, 491.7, RT: 1.20 (Condición E). Éster etilo, 505.6, RT: 1.26 (Condición E).
- 25
- 30 Paso 2. Síntesis de ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, Paso 2, comenzando a partir de 2-(4-(4-(5-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de etilo/metilo (33 mg, mmol 0.07) y NaOH 1 N (0.20 ml, 0.20 mmol). La purificación mediante HPLC Preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (18 mg, 56% de rendimiento). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 477.1961. RT: 5.93 (Condición Z). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,85 a 2,08 (m, 10 H) 2,30 (s, 4 H) 2,35 - 2,44 (m, 2 H) 3,84 (quind, J = 8,49, 8,49, 8,49, 8,49 , 0,88 Hz, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,25 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,78 Hz, 1 H)

10 **[Ejemplo 4]** ácido 2-(4-(4-(2-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)pirimidin-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético

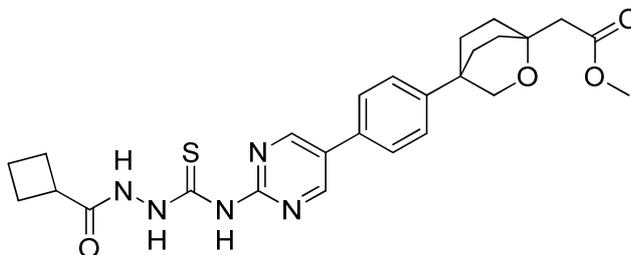
Paso 1. Síntesis de 2-(4-(4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo



15 A un vial de reacción que contenía 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0.52 mmol), 5-bromopirimidin-2-amina (108 mg, 0.62 mmol) y K₃PO₄ (132 mg, 0.62 mmol) se añadió dimetoxietano (4.8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se desgasificó después de la adición de EtOH (1.6 ml) y agua (0.64 ml). Se añadió aducto PdCl₂(dppf) DCM (21 mg, 0.03 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se absorbió en DCM. La suspensión se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de una almohadilla de celite.

20 El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (193 mg, 84% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 354.3, RT: 1,06 (Condición E).

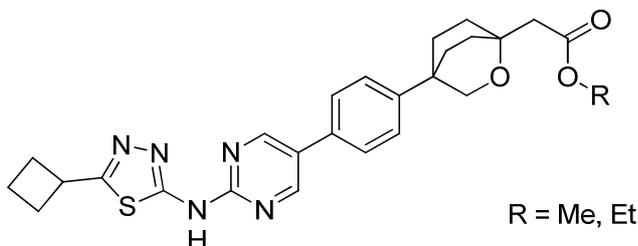
Paso 2. Síntesis de 2-(4-(4-(2-(2-ciclobutanocarbonil)hidrazinacarbotoamido)pirimidin-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo



25 A un vial de reacción que contenía 2-(4-(4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo (40 mg, 0.11 mmol) se añadió diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (29 mg, 0.12 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió ciclobutanocarbhidrazida (19 mg, 0.17 mmol) y se agitó

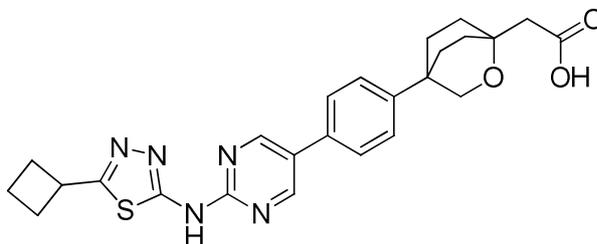
a temperatura ambiente durante otra hora. El contenido se concentró a sequedad y el residuo resultante se absorbió en MeOH para formar una pasta aguada fina. La pasta aguada se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (48 mg, rendimiento 83%). LC/MS, ESI- MS (+): 510.4, RT: 1.26 (Condición E)

- 5 Paso 3. Síntesis de 2- (4- (4- (2- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)pirimidin- 5- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de etilo/metilo



- 10 A un vial de reacción que contenía 2 - (4 - (4 - (2 - (2- ciclobutanocarbonil) hidrazinocarbotoamido) pirimidin- 5- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (49 mg, 0.10 mmol) se añadió EtOH (0.6 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de H₂SO₄ concentrado (0.03 ml, 0.56 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con una solución de NaHCO₃ saturado por goteo. El contenido se concentró a sequedad y posteriormente se absorbió en DCM y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar un residuo crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título que contenía aproximadamente 18% de éster de metilo (rendimiento total 41 mg.). La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, ESI- MS (+): éster metilo, 492.2, RT: 1.42 (Condición E). Éster etilo, 506.2, RT: 1.50 (Condición E).

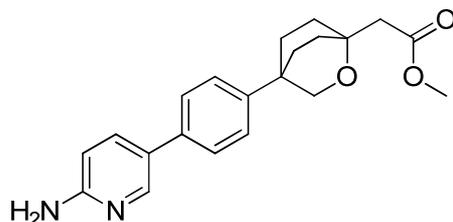
- 15 Paso 4. Síntesis del ácido 2- (4- (4- (2- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)pirimidin- 5- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



- 20 A un vial de la reacción que contiene una mezcla de 2- (4- (4- (2- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)pirimidin- 5- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de etil/metilo (41 mg, 0.08 mmol) se añadió THF (1 ml) y MeOH (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió NaOH (0.24 ml, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se absorbió en agua. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a un pH de entre 3 y 4 proporcionando una pasta aguada espesa. La pasta aguada se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (37 mg, rendimiento 97%). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 478.1901. RT: 2.68 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 12,16 (br. s, 2 H) 8,95 (s, 2 H) 7,69 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,24 - 2,36 (m, 4 H) 1.82- 2.12 (m, 10 H).

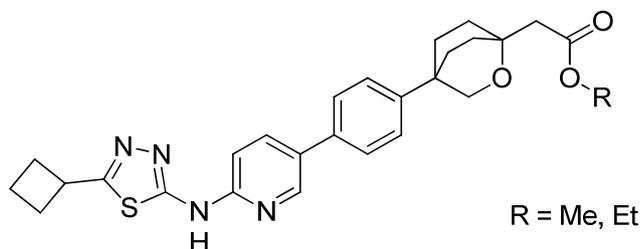
- 30 **[Ejemplo 5]** ácido 2- (4- (4- (6- ((5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 3- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2 - (4 - (4 - (6- aminopiridin- 3- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo



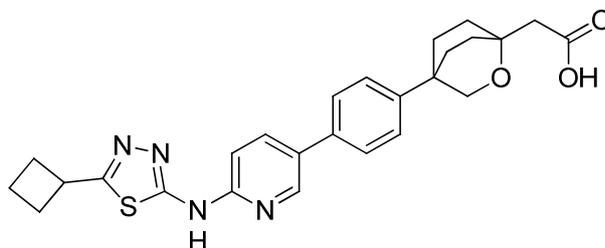
- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al del Ejemplo 4, Paso 1, comenzando a partir de 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)acetato de metilo (200 mg, 0.52 mmol) y 5-yodopiridin-2-amina (137 mg, 0.62 mmol). La reacción se realizó a 80 °C durante una noche. Después del tratamiento y purificación en columna se proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco después de secar (133 mg, 58% de rendimiento). LC/MS, ESI-MS (+): 353.3, RT: 1.12 (Condición E).

Paso 2. Síntesis de 2-(4-(4-(6-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de etilo/metilo



- 10 A un vial de reacción que contenía 2-(4-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo (40 mg, 0.11 mmol) y DCM (1 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (29 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió ciclobutanocarbohidrazina (19 mg, 0.17 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se concentró a sequedad, se añadió EtOH (1 ml), seguido por una solución de H₂SO₄ concentrado (0.04 ml, 0.66 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se apagó por goteo con una solución de NaHCO₃ saturado. El contenido se concentró a sequedad y posteriormente se absorbió en DCM y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar un residuo crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título que contenía aproximadamente de éster de metilo al 47% (rendimiento total 48 mg.). La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, ESI-MS (+): éster metilo, 491.2, RT: 2.88 (Condición M). éster etilo, 505.2, RT: 3.06 (Condición M).

Paso 3. Síntesis del ácido 2-(4-(4-(6-((5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)piridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético

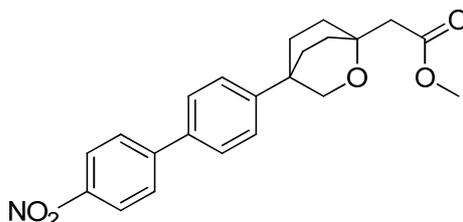


- 25 A un vial de reacción que contiene una mezcla de 2-(4-(4-(6-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de etilo/metilo (48 mg, 0.10 mmol) se añadió THF (0.5 ml) y MeOH (0.5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 1 N (0.29 ml, 0.29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se absorbió en agua para formar una pasta aguada. Se añadió HCl ajustando el pH a 3 y 4. La pasta aguada resultante se filtró, se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (36.8mg, rendimiento 79%). HR/MS (M

+H)+ encontrado 477.1949. RT: 2.83 (Condición L). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,95 - 12,82 (m, 2 H) 8,58 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 7,91- 8,14 (m, 1 H) 7,62 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 7,14 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 3,79 - 3,95 (m, 3 H) 2,24- 2,47 (m, 6 H) 1,82- 2,13 (m, 10 H).

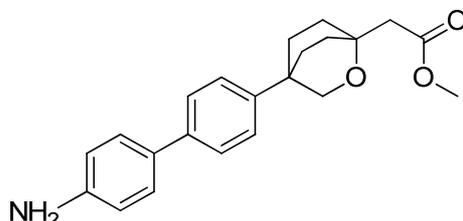
5 **[Ejemplo 6]** ácido 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2 - (4 - (4'- nitrobifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo



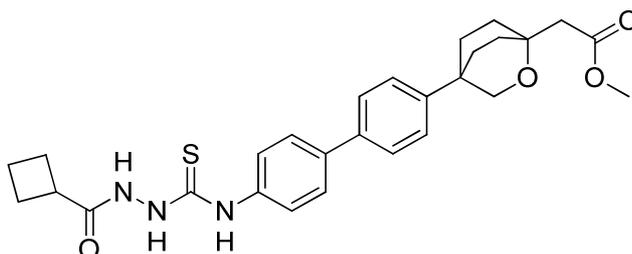
10 A un matraz de fondo redondo que contenía 2 - (4 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan - 1- il) acetato de metilo (800 mg, 2.07 mmol), 1- yodo- 4- nitrobenceno (619 mg, 2.49 mmol) y K_3PO_4 (528 mg, 2.49 mmol) se añadió dimetoxietano (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se desgasificó después de la adición de EtOH (8 ml) y agua (3.2 ml). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y diclorometano (85 mg, 0.10 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se absorbió en DCM. La pasta aguada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna obteniendo el compuesto como un sólido blancuzco (624 mg, 79% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 382.4, RT: 1.49 (Condición E).

Paso 2. Síntesis de 2 - (4 - (4'- aminobifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo



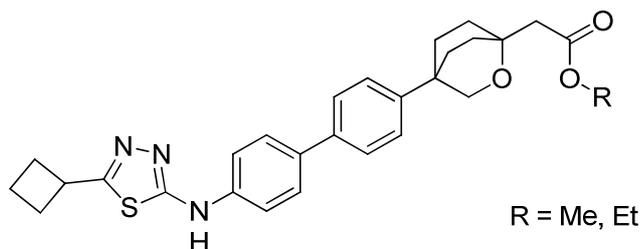
20 A un matraz de fondo redondo que contenía 2 - (4 - (4'- nitrobifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (716mg, 1.88 mmol) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en carbón activado (395 mg, 2.82 mmol). Se añadió EtOAc (15 ml) y MeOH (3 ml) y la mezcla se agitó bajo una atmosfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para proporcionar un residuo crudo. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco después de secar (595 mg, rendimiento 90%). LC/MS, ESI- MS (+): 352.3, RT: 1.29 (Condición E).

25 Paso 3. Síntesis de 2 - (4 - (4'- (2 - (ciclobutanocarbonil) hidrazinacarbotoiamido) bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo



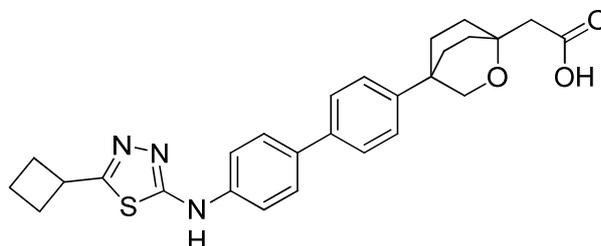
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 4, Paso 2, comenzando a partir de 2 - (4 - (4'-aminobifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (500 mg, 1.48 mmol) con 1,1'-tiocarbonyldipiridin- 2 (1H)- ona (379 mg, 1.63 mmol) y ciclobutanocarbohidrazida (254 mg, 2.22 mmol). La titulación con agua del residuo crudo proporciona el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (696 mg, 93% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 508.4, RT: 1.29 (Condición E).

Paso 4. Síntesis de 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de etilo/metilo



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 4, Paso 3, comenzando a partir de 2 - (4 - (4'- (2 - (ciclobutanocarbonil) hidrazinacarbotioamido) bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1 - il) acetato de metilo (300 mg, 0.59 mmol) con H₂SO₄ concentrado (0.19 ml, 3.43 mmol) en EtOH. La purificación en columna proporcionó el compuesto del título que contiene aproximadamente éster de metilo al 24% (rendimiento total 235 mg.). La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS, ESI- MS (+): éster metilo, 490.4, RT: 1,47 (Condición E). éster etilo, 504.4, RT: 1.52 (Condición E).

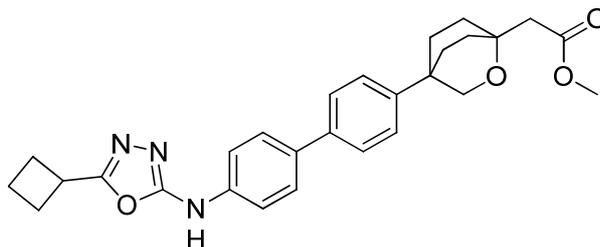
15 Paso 5. Síntesis de ácido 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



20 A un vial de reacción que contiene una mezcla de 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de etilo/metilo (235 mg, 0.47 mmol) se añadió THF (2 ml) y MeOH (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 1 N (1.4 ml, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se absorbió en agua para formar una pasta aguada fina. La pasta aguada se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de sal de sodio. A un matraz de fondo redondo que contenía la sal de sodio se añadió una mezcla de 1:1 de acetonitrilo y agua (volumen total 10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a un pH de entre 3 y 4 proporcionando una pasta aguada espesa. Luego la mezcla se concentró para eliminar el exceso de acetonitrilo y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (178 mg, 80% de rendimiento). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 476.2014. RT: 2.89 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 10,48 (br. s, 1 H) 7,68 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 3,79- 3,85 (m, 1 H) 2,20 - 2,45 (m, 4 H) 1,76- 2,19 (m, 12 H)

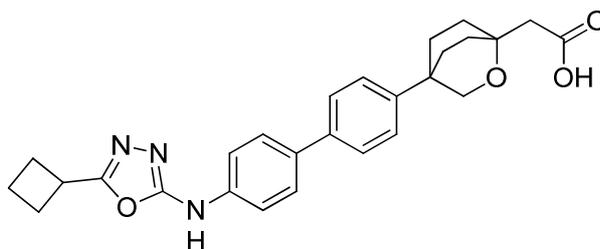
30 **[Ejemplo 7]** ácido 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



5 A un vial de reacción que contenía 2 - (4 - (4' - (2 - (ciclobutanocarbonil) hidrazinocarbotoamido) biphenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (300 mg, 0.59 mmol) se añadió DCM (6 ml) a temperatura ambiente. Se añadió 1- etil- 3- (3- dimetilaminopropil) carbodiimida (204 mg, 1.06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (252 mg, rendimiento 90%). LC/MS, ESI- MS (+): 474.4, RT: 1.40 (Condición E).

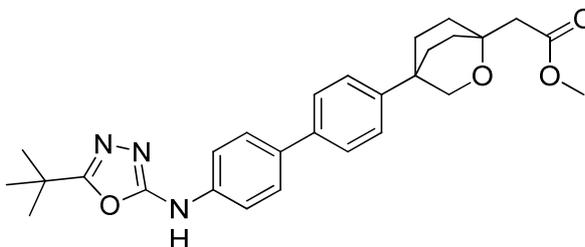
Paso 2. Síntesis del ácido 2 - (4 - (4' - (5- ciclobutil- 1 ,3,4- oxadiazol- 2- ilamino) biphenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acético



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 4, Paso 4, comenzando a partir de 2- (4- (4' - (5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)biphenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (252 mg, mmol 0.53) y NaOH (1.60 ml, 1.60 mmol). Después de la acidificación con HCl 1 N, la suspensión se filtró y lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (226 mg, 92% de rendimiento).
 15 HR/MS (M+H)⁺ encontrado 460.2221. RT: 2.68 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 10,53 (s, 1 H) 7,62 (s, 4 H) 7,57 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 3,62- 3,73 (m, 1 H) 2,22- 2,41 (m, 6 H) 1,82 - 2,11 (m, 10 H)

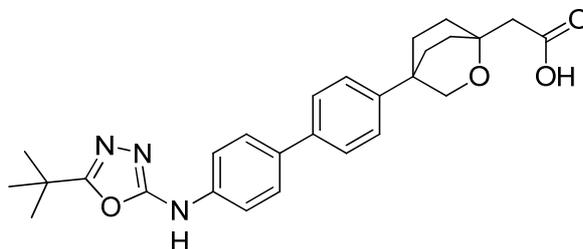
[Ejemplo 8] ácido 2- (4- (4' - (5- tert- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)biphenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

20 Paso 1. Síntesis de 2- (4- (4' - (5- tert- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)biphenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso 9 comenzando a partir de 2 - (4 - (4'- aminobiphenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (95 mg, 0.28 mmol). El residuo crudo se trituró en MeOH y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (117 mg, 87% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 476.4, RT: 1.42 (Condición E).

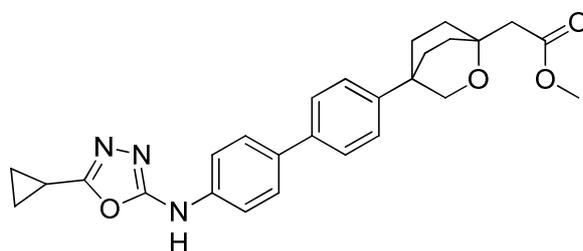
Paso 2. Síntesis del ácido 2- (4- (4'- (5- terc- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino) bifeníl- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acético



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 4, Paso 4 comenzando a partir de 2- (4- (4'- (5- tert- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)bifeníl- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (82 mg, mmol 0.17) y NaOH (0.52 ml, 0.52 mmol). Después de la ácidoificación con HCl 1 N, la pasta aguada se filtró y lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (75 mg, 95% de rendimiento). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 462.2396. RT: 2.75 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 12,07 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 7,62 (s, 4 H) 7,58 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 2,33 (s, 2 H) 1.82- 2.07 (m, 8 H) 1,36 (s, 9 H)

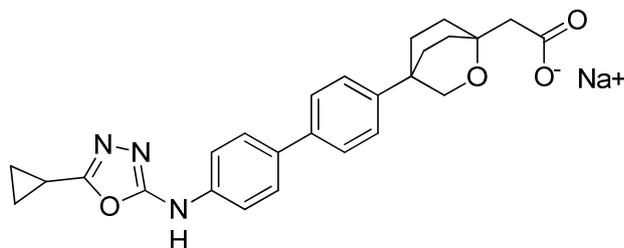
[Ejemplo 9] ácido 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifeníl]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifeníl]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso 9 comenzando a partir de 2- (4- (4'- aminobifeníl- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (335 mg, 0.95 mmol). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (117 mg, 87% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 460.2, RT: 1.34 (Condición W).

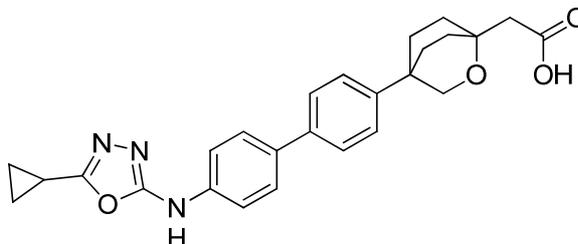
20 Paso 2. Síntesis de la sal sódica del ácido 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifeníl]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



25 El compuesto del título fue preparado de manera análoga al Ejemplo 4, Paso 5 comenzando a partir de 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifeníl]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (413 mg, mmol 0.90) y NaOH (2.70 ml, 2.70 mmol). Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró a sequedad y se absorbió en agua. La pasta aguada resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el

compuesto del título como un sólido blanco después de secar (392 mg, 93% de rendimiento). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 446.2077. RT: 1.54 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 10,54 (br. s, 1 H.) 7,58 - 7,64 (m, 4 H) 7,55 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 2,16 - 2,27 (m, 2 H) 2,13 (tt, J = 8,37, 5,02 Hz, 1 H) 2,00 (s, 2 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 1,69 - 1,88 (m, 4 H) 1.3 a 1.10 (m, 2 H) 0.91- .98 (m, 2 H)

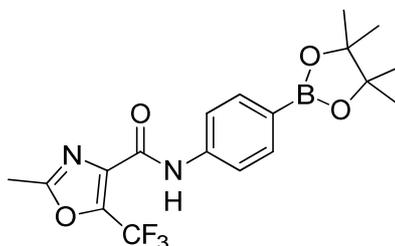
- 5 Paso 3. Síntesis del ácido 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



- 10 A un vial de reacción que conteniendo sal de sodio del ácido 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético (195 mg, 0.42 mmol) se añadió agua (5 ml). La mezcla se agitó y se añadió por goteo ácido clorhídrico hasta que toda la mezcla alcanzó un pH entre 3 y 4. La pasta aguada resultante se filtró, se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (183 mg, rendimiento 99%). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 446.2070. RT: 1.66 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 12,01 (br. s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 6 H) 7,38 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 2,32 (s, 2 H) 2.8 - 2.19 (m, 1 H) 1,79- 2,07 (m, 8 H) 1,02 - 1.12 (m, 2 H) 0,91 - 0,99 (m, 2 H).

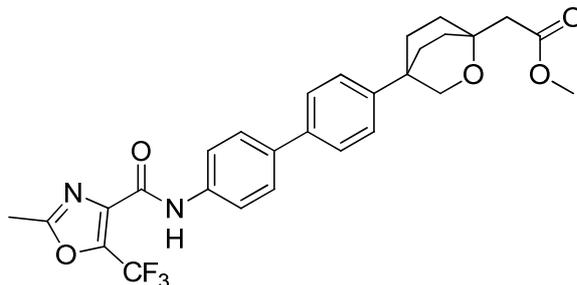
- 15 **[Ejemplo 10]** ácido 2- (4- (4'- (2- metil- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2- metil- N- (4- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)fenil)- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamida



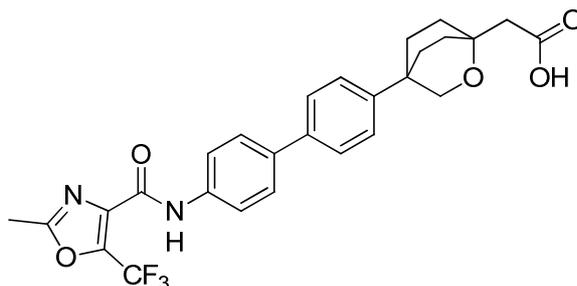
- 20 A una solución agitada de 4- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) anilina (420 mg, 1.917 mmol) en DMF anhidra (9.6 ml) se añadió 2- metil - 5 - (trifluorometil) oxazol- 4- carboxílico (449 mg, 2.300 mmol) seguido de DIPEA (1.0 ml, 5.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió HATU (875 mg, 2.300 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se absorbió en una mezcla 1:1 de salmuera y agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo pálido, después de secar (360 mg, 47% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 397.1, RT: 1.49 (Condición E).
- 25

Paso 2. Síntesis de 2- (4- (4'- (2- metil- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



5 A una mezcla de 2- metil- N- (4- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)fenil)- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamida (300 mg, 0.757 mmol) y 2- (4- (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato (257 mg, 0.757 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió H₂O (0.33 ml) a temperature ambiente. Se añadió CsF (345 mg, 2.272 mmmol) y Pd (amfos)Cl₂ (53.6 mg, 0.076 mmol) la mezcla se degasificó varias veces antes de ser calentada a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperature ambiente y se purifico directamente mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del titulo como un solido blanco después de secar (200 mg, 50% de rendimiento) .LC/MS, ESI- MS (+): 529.0, RT: 1.52 (Condición E).

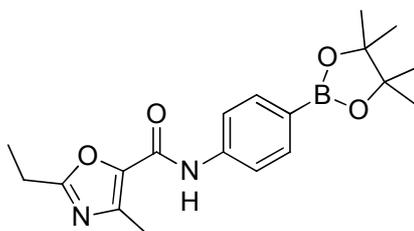
10 Paso 3. Sintesis de ácido 2- (4- (4- (5- (2- metil- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamido)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



15 A una solución de 2- (4- (4'- (2- metil- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamido)bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (200 mg, 0.378 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiOH 1 N (0.454 ml, 0.454 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (4 ml) y la mezcla se apagó con HCl 1 N (0.454 ml, 0.454 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró. El sólido se trituró con EtOAc caliente y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (116 mg, rendimiento 60%). HR/MS (M +H)⁺ encontrado 515.1788. RT: 2.96 (Condición L) ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,01- 1,81 (m, 8H).

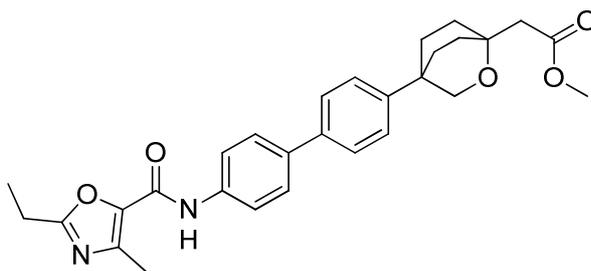
20 **[Ejemplo 11]** ácido 2 - (4 - (4'- (2- Etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- bifenil- 4- il) - .2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acético

Paso 1. Sintesis de 2- etil- 4- metil- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) oxazol- 5- carboxamida



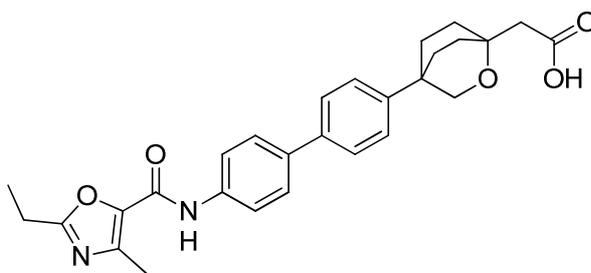
5 A una solución agitada de 4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) anilina (360 mg, 1.643 mmol) en DMF anhidra (8.2 ml) se añadió ácido 2- etil - 4- metiloxazol- 5- carboxílico (306 mg, 1.972 mmol), seguido de DIPEA (0.86 ml, 4.93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió HATU (750 mg, 1.972 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se absorbió en una mezcla 1:1 de salmuera y agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el compuesto del título (305 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS, ESI- MS (+): 357.1, RT: 1.35 (Condición E).

10 Paso 2. Síntesis de 2- (4- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



15 A una mezcla de 2- metil- N- (4- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)fenil) oxazol- 5- carboxamida (200 mg, 0.561 mmol) y 2- (4- (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato (190 mg, 0.451 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió H₂O (0.33 ml) a temperatura ambiente. Luego se añadió CsF (256 mg, 1.684 mmol) y Pd(anfos)Cl₂ (39.8 mg, 0.056 mmol) luego la mezcla se degasificó varias veces antes de ser calentada a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (159 mg, 58% de rendimiento) .LC/MS, ESI- MS (+): 489.0, RT: 1.40 (Condición E).

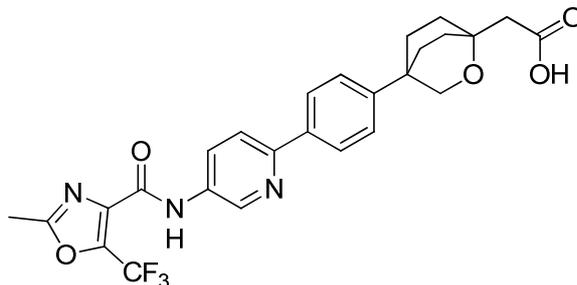
20 Paso 3. Síntesis de ácido 2- (4- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



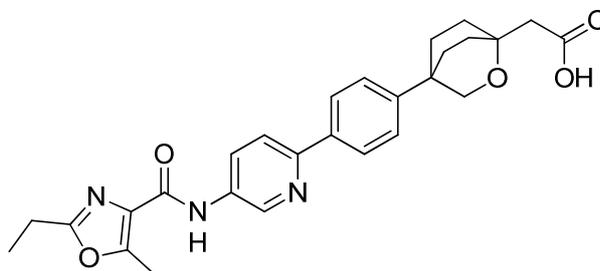
25 A una solución de 2- (4- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato (159 mg, 0.325 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiOH 1 N (0.391 ml, 0.391 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó con HCl 1 N (0.391 ml, 0.391 mmol) y se diluyó con H₂O. El THF se eliminó al vacío para proporcionar una pasta aguada blancuzca. La pasta aguada se agitó durante 15 min y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con heptano H₂O, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (135 mg, 87% de rendimiento).

30 HR/MS (M +H)⁺ encontrado 475.2222. RT: 2.63 (Condición L) .¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 12.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.85 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.06- 1.85 (m, 8H), 1.33 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

[Ejemplo 12] ácido 2- (4- (4- (5- (2- metil- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamido)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

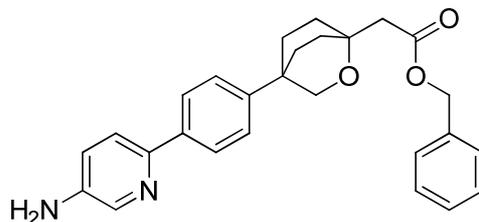


- 5 A una solución de 2 - (4 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (212 mg, 0.602 mmol) en DMF (3 ml) a temperature ambiente bajo N2 se añadió ácido 2- metil- 5- (trifluorometil) oxazol- 4- carboxílico (141 mg, 0.722 mmol) y Et₃N (0.167 ml, 1.203 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de HATU (274 mg, 0.722 mmol) a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el éster metílico crudo LC/MS, ESI- MS (+): 530.0, RT: 1.37 (Condición E) El éster metílico crudo se suspendió en THF (4 ml) y se trató con LiOH 1N (0.722 ml , 0.722 mmol).
 10 Tras la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con H₂O y se llevó a pH 5 con ácido acético. La pasta aguada resultante se filtró, se lavó con H₂O y se secó a 80 °C durante varias horas. El sólido crudo se trituró con EtOH caliente, ACN, y Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (65 mg, 19% de rendimiento) .HR/MS (M +H)⁺ encontrado 516.1749.RT: 2,76 (Condición L) .¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 12,08 1 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,33 (s, 2H) , 2,08- 1,85 (m, 8H).
- 15 **[Ejemplo 13]** ácido 2- (4- (4- (5- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



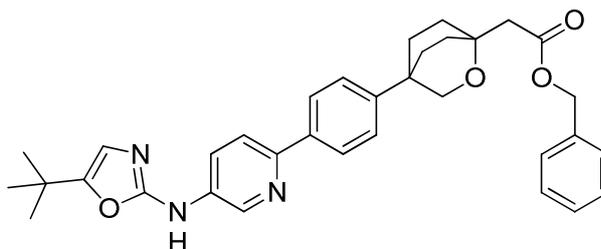
- 20 El compuesto del título fue preparado de manera analoga al Ejemplo 12, comenzando a partir de 2 - (4 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (114 mg , 0.32 mmol) y ácido 2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxílico (60.2 mg, 0.39 mmol). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (28 mg, rendimiento 17%). HR/MS (M +H)⁺ encontrado 476.2166.RT: 2.76 (Condición L) .¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 10,55 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H) , 2,86 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,09- 1,90 (m, 8H), 1,36 (t, J = 8,0 Hz, 3H).
- 25 **[Ejemplo 14]** ácido- (4- (4- (5- ((5- (tert- butil)oxazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2 - (4 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de bencilo



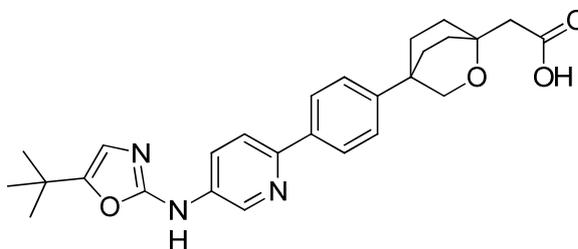
5 A una mezcla de 2-(4-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo (286 mg, 0.812 mmol) en benzilalcohol puro (6 ml, 57.9 mmol) se añadió titanio (IV) isopropóxido (1.5 ml, 5.12 mmol) y tamices moleculares 4 Å (5 g, 0.812 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante la noche. La reacción se apagó por NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se filtró y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (15 a 90% ACN- agua (NH₄OH al 0.1%) con columna C18 X- bridge) para proporcionar el compuesto del título después de secar (150 mg, 43% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 429.1, RT: 1.41 (Condición E).

10 Paso 2. Síntesis de 2-(4-(4-(5-((5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de bencilo



15 A una solución de 2-(4-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de bencilo (150 mg, 0.350 mmol) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-tiocarbonyldi-2(1H)-piridona (85 mg, 0.368 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hr. A la mezcla se añadió 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ona (80 mg, 0.525 mmol) y DIPEA (0.110 ml, 0.630 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C o hasta que la reacción se completó. A la mezcla se añadió EDC.HCl (268 mg, 1.400 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10 a 50% EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 51.8% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+) m/z 552.1, RT: 1.73 (Condición R).

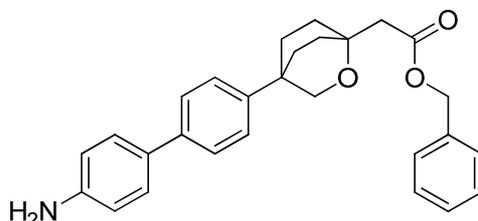
20 Paso 3. Síntesis de ácido 2-(4-(4-(5-((5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético



25 Se disolvió 2-(4-(4-(5-((5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de bencilo (100 mg, 0.181 mmol) en EtOAc/THF y se hidrogenó con 10% Pd(OH)₂/C bajo un globo de H₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 31.5% de rendimiento). HR/MS [M+H]⁺: 462,2390 encontrado. RT: 2,83 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 1,86 - 2,03 (m, 8 H), 2,32 (s, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,15 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 10,36 (br. s., 1 H).

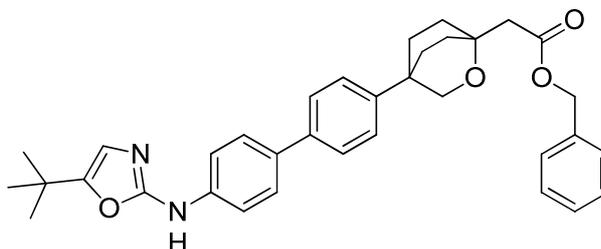
[Ejemplo 15] ácido 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)oxazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 2- (4- (4'- amino- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de bencilo



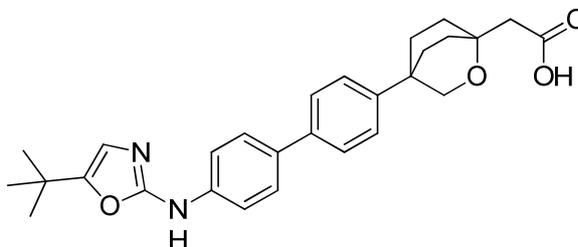
- 5 A una mezcla de 2- (4- (4'- amino- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (0.323 g, 0.918 mmol) en tolueno (35 ml) se añadió alcohol bencílico (2.377 ml, 22.95 mmol), titanio (IV) isopropóxido (0.807 ml, 2.75 mmol) y tamices moleculares 4 Å (5 g, 0.918 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 48 horas. La mezcla resultante se absorbió en EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó posteriormente con agua, después con salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10 a 50% EtOAc / heptano) para proporcionar el compuesto del título después de secar (270 mg, rendimiento del 68.8% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+) m/z 428.1, RT 1.59 (Condición R).

Paso 2. Síntesis de 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)oxazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de bencilo



- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 14, Paso 2, comenzando a partir de bencil 2- (4- (4'- amino- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de etilo (240 mg, 0.32 mmol). Después del tratamiento, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento 89%). LC/MS, ESI- MS (+) m/z 551.1, RT 1.82 (Condición R).

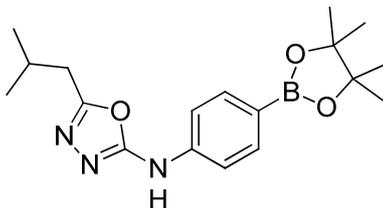
20 Paso 3. Ácido 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)oxazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 14, paso 3, comenzando a partir de 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)oxazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de bencilo (200 mg, 0.36 mmol). Después del tratamiento, el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (37 mg, rendimiento 22%). HR/MS [M+H]⁺: 461.2427 encontrado. RT: 2.85 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 1,82 - 2,07 (m, 8 H), 2,33 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,51 - 7,61 (m, 4 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 10,16 (s, 1 H).

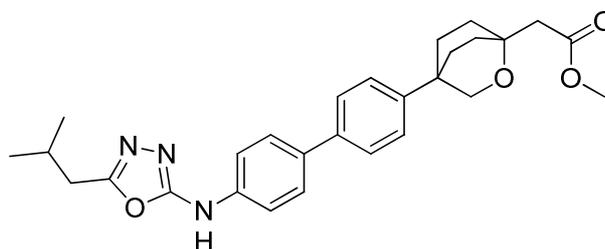
[Ejemplo 16] ácido 2- (4- (4'- ((5- isobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 5- isobutil- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) - 1,3,4- oxadiazol- 2- amina



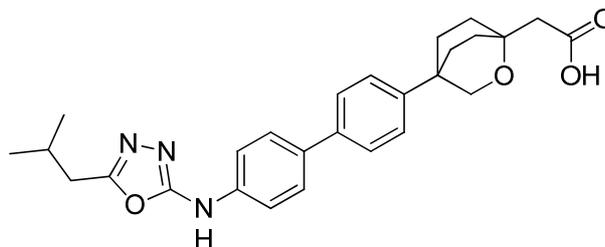
5 A una solución agitada de 4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) anilina (200 mg, 0.91 mmol) en cloruro de metileno (4.5 ml) se añadió 1,1' - tiocarbonildipridin- 2 (1H)- ona (212 mg, 0.91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la formación completa de la isotiocianato, 3- metilbutanohidrazida (159 mg, 1.37 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió EDC (315 mg, 1.64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se concentró a
10 sequedad y se absorbió en agua para formar una pasta aguada. La pasta aguada se filtró y se lavó con agua para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (217 mg, 69% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+) m/z 344.1, RT 1.45 (Condición R).

15 Paso 2. Síntesis de 2 - (4 - (4'- (5- isobutil- 1 ,3,4- oxadiazol- 2- ilamino) bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1 - il) acetato de metilo



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 10, Paso 2 a partir de 5- isobutil- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) - 1 ,3,4- oxadiazol- 2- amina (61 mg, 0.18 mmol). Después del tratamiento, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título después de secar (56 mg, rendimiento del 79%). LC/MS, ESI- MS (+) m/z 476.1, RT 1.50 (Condición R).

Paso 3. Síntesis de ácido 2- (4- (4'- ((5- isobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

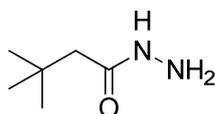


25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 4, Paso 4 comenzando a partir de 2 - (4 - (4'- (5- isobutil- 1 ,3,4- oxadiazol- 2- ilamino) bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo (56 mg, 0.12 mmol) y NaOH (0.35 ml, 0.35 mmol). Después de la acidificación con HCl 1 N, la pasta aguada se filtró y lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (52 mg, 97% de rendimiento). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 462.2399. RT: 2.40 (Condición L) .¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm

10,02 - 10,86 (m, 1 H) 7,62 (s, 5 H) 7,53- 7,59 (m, 2 H) 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 2,65 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H) 2,00 - 2,09 (m, 3 H) 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 1,81 (d, J = 13,39 Hz, 4 H) 0,97 (d, J = 6,82 Hz, 6 H)

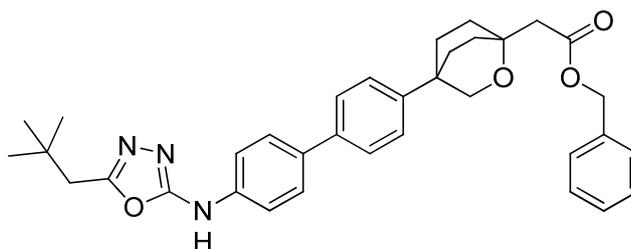
[Ejemplo 17] ácido 2- (4- (4'- ((5- neopentil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

5 Paso 1. Síntesis de 3,3- dimetilbutanohidrazida



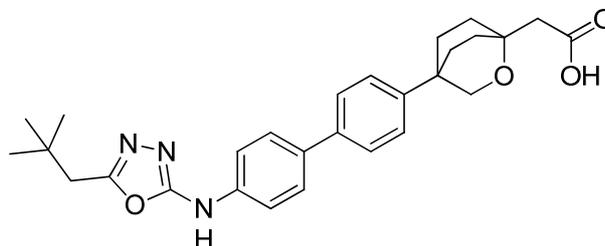
10 A una mezcla de 3,3- dimetilbutanoato de metilo (500 mg, 3.84 mmol) en EtOH (12 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (1.87 ml, 38.4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C bajo reflujo durante la noche. La reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se concentró a sequedad proporcionando un residuo crudo. El residuo se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino (90 mg, rendimiento 18%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 8,69 - 9,12 (s, 1 H) 4,13 (br. s, 2 H) 1,89 (s, 2 H) 0,94 (s, 9 H).

Paso 2. Síntesis de 2 - (4 - (4'- (5- neopentil- 1 ,3,4- oxadiazol- 2- ilamino) bifenil- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de bencilo



15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Paso 9 comenzando a partir de 2 - (4 - (4'- amino- [1,1' - bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de bencilo (30 mg, 0.07 mmol) y 3,3- dimetilbutanohidrazida (14 mg, 0.11 mmol). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secar (34 mg, 86% de rendimiento). LC/MS, ESI- MS (+): 566.1, RT: 1.73 (Condición R).

20 Paso 3. Síntesis del ácido 2- (4- (4'- ((5- neopentil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

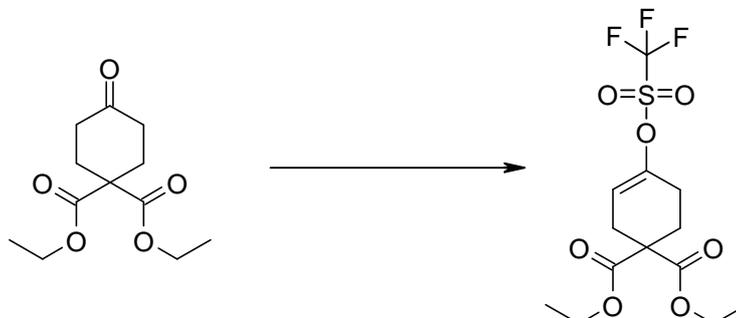


25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 14, Paso 3, comenzando a partir de 2 - (4 - (4'- (5- neopentil- 1 ,3,4- oxadiazol- 2- ilamino) bifenil- 4- il) - 2 - oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de bencilo (34 mg, 0.06 mmol) I). Después de la hidrogenación, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH caliente. El filtrado resultante se concentró para proporcionar un sólido crudo. El material en crudo se trituró con DCM, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar (10 mg, 34% de rendimiento). HR/MS (M+H)⁺ encontrado 476.2535. RT: 2.54 (Condición L). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 10,44 - 10,60 (m, 1 H) 7,63 (s, 4 H) 7,57 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 2,18 (s, 2 H) 1,80- 2,12 (m, 8 H) 1,01 (s, 9 H).

30

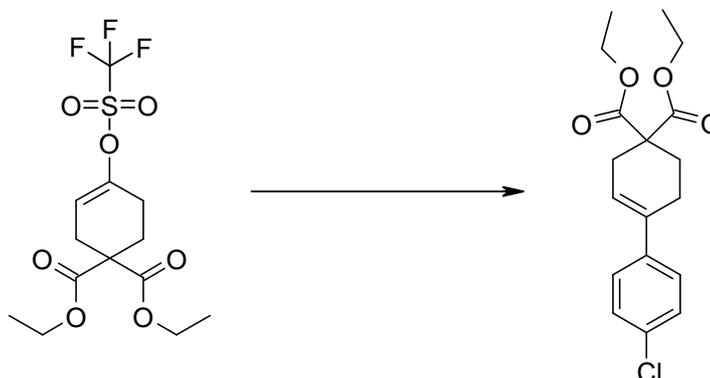
[Ejemplo 18] {1 - [4' - (5- terc- butil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifeníl- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct - 4- il]- acético

Paso 1. Síntesis del ester dietilo del ácido 4- trifluorometanosulfoniloxi- ciclohex- 3- eno- 1,1- dicarboxílico



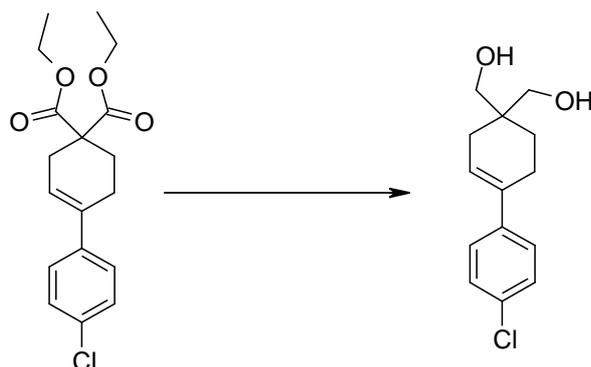
- 5 Un matraz secado en horno cargado con diisopropilamina (4.90 ml, 34.7 mmol) y tetrahidrofuranoo (30 ml), se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió n- butil- litio (1.6 M en hexanos, 21.67 ml, 34.7 mmol) por goteo y después se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a - 78 °C y se añadió la solución de ester dietílico del ácido 4- oxo- ciclohexano- 1,1- dicarboxílico (7.0 g, 28.9 mmol) intetrahidrofuranoo (15 ml) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a - 30 °C durante 30 minutos, y luego se enfrió a - 78 °C, y seguido de la adición de la solución de 2 - [N, N- bis (trifluorometilsulfonil) amino]- 5- cloropiridina (12.48 g, 31.8 mmol) en tetrahidrofuranoo (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se particionó entre acetato de etilo/heptano (3/1; 200 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar el éster dietílico del ácido 4- trifluorometanosulfoniloxi- ciclohex- 3- eno- 1,1- dicarboxílico (12.8 g, 80% de pureza, 94% de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo- d) ppm δ 1,27 (t, J = 7,20 Hz, 6 H) 2,25 - 2,35 (m, 2 H) 2,43 (dd, J = 6,19, 1,89 Hz, 2 H) 2,72 - 2,80 (m, 2 H) 4,21 (q, J = 7,20 Hz, 4 H) 5.69- 5.82 (m, 1 H).

Paso 2. Síntesis del ester dietílico del ácido 4 - (4- cloro- fenil)- ciclohex- 3- eno- 1,1- dicarboxílico



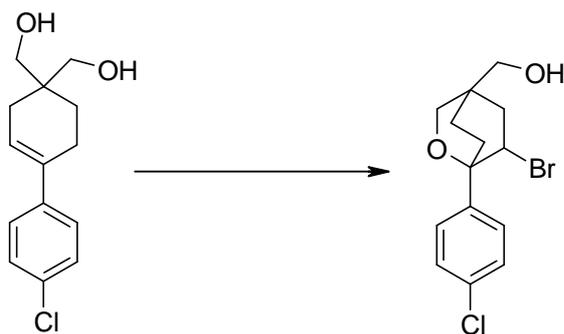
- 20 Un matraz de fondo Redondo de 100 ml de pared pesada se cargó con el intermedio crudo del ester dietílico del ácido 4- trifluorometanosulfoniloxi- ciclohex- 3- eno- 1,1- dicarboxílico (4.0 g, 80% de pureza, 8.55 mmol, 1.0 equiv) en el último paso, aducto PdCl₂(dppf)- CH₂Cl₂ (0.628 g, 0.769 mmol, 0,09 equiv), ácido 4- cloro- fenilbórico (2.67 g, 17.1 mmol, 2.0 equiv), fosfato de tripotasio (4.54 g, 21.37mmol, 2.5 equiv), etanol (8 ml), dimetoxietano (32,0 ml) y t- butil acetileno (7.9 g, 97 mmol, 2.0 equiv). El matraz se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (heptano/acetato de etilo 2/1) para proporcionar 4 - (4- cloro- fenil)- ciclohex- 3- eno- 1,1- dicarboxílico (2.2 g, 76%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) ppm δ 1,27 (t, J = 8,00 Hz, 6 H) 2,29 (t, J = 6,38 Hz, 2 H) 2,46 (td, J = 6,25, 2,02 Hz, 2 H) 2,65 - 2,85 (m, 2 H) 4,21 (q, J = 8,00 Hz, 4 H) 6,07 (m, 1 H) 7,26 (s, 4 H).

- 30 Paso 3. Síntesis de [4 - (4- cloro- fenil)- 1- hidroximetil- ciclohex- 3- enil]- metanol



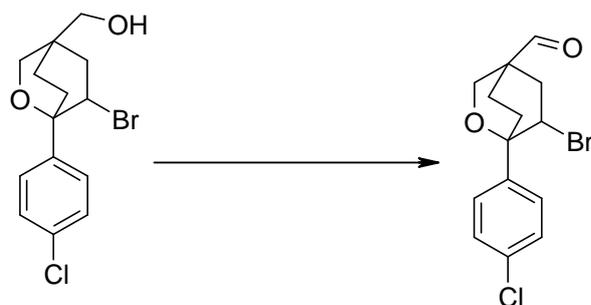
Un matraz secado en horno en atmósfera de nitrógeno, se cargó con 4 - (4- cloro- fenil)- ciclohex- 3- eno- 1 ,1- dicarboxílico (6.5 g, 19.30 mmol) en tetrahidrofuranoo (80 ml), y en - 78 °C se añadió hidruo de litio y aluminio (30.9 ml, 30.9 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml) a 0 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y el residuo sólido se lavó con acetona (100 ml). Los disolventes orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (heptano acetona 1/2) para proporcionar ácido [4 - (4- cloro- fenil)- 1- hidroximetil- ciclohex- 3- enil]- metanol (4,7 g, 96%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol- d₄) δ ppm 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 2,04 (d, J = 3,66 Hz, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 3,50 (td, J = 10,80, 8,80 Hz, 4 H) 6.3 - 6.11 (m, 1 H) 7,27 (d, J = 8,40 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,40 Hz, 2 H).

Paso 4. Síntesis de [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- metanol



A una solución agitada de [4 - (4- cloro- fenil)- 1- hidroximetil- ciclohex- 3- enil]- metanol (4.7 g, 18.60 mmol) en tetrahidrofuranoo (280 ml) a 0 °C, se añadió la solución de N- bromosuccinimide (3.48 g, 19.53 mmol) en diclorometano (150 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (heptano o/acetona 1/2) para proporcionar [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- metanol (4.4 g, 71%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,79 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 2.7 - 2.25 (m, 2 H) 2.59- 2.71 (m, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 3,42 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,33 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 2 H).

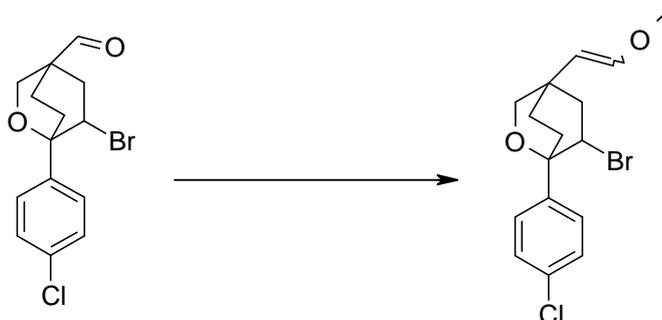
Paso 5. Síntesis de 6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] octano- 4- carbaldehído



A una solución agitada de [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- metanol (2.47 g, 7.45 mmol) en diclorometano (100 ml) a - 78 °C, se añadió periodinano de Dess- Martin (3.32 g, 7.82 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mayor

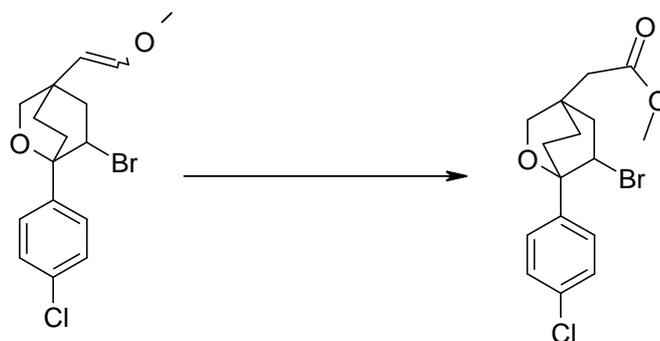
parte del disolvente se eliminó por evaporación al vacío a temperatura ambiente y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/2) para proporcionar 6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] octano- 4- carbaldehído (2,0 g, 81%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,98 - 2,21 (m, 3 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 2,69 - 2,80 (m, 1 H) 2,82 - 2,92 (m, 1 H) 3,92 - 4,08 (m, 2 H) 4,21- 4,32 (m, 1 H) 7,25 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 9,44 (s, 1 H).

Paso 6. Síntesis de 6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 4 - (2- metoxi- vinil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] octano



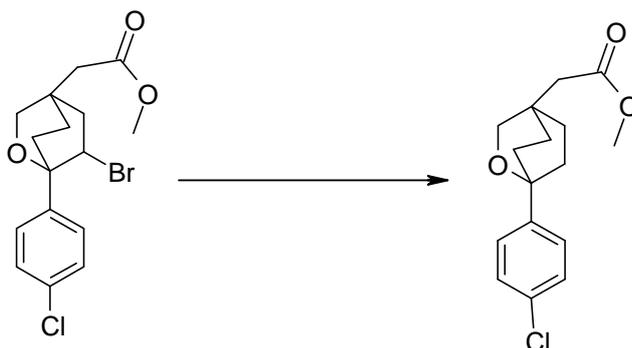
A una solución de cloruro de metoximetano trifenilfosfina (3.51 g, 10.24 mmol) en tetrahidrofuranoo (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió t- butóxido potásico (1.149 g, 10.24 mmol). La redisolución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego se agregó una solución de 6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] octano- 4- carbaldehído (2.25 g, 6.83 mmol) en tetrahidrofuranoo (6 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se apagó con agua (2 ml). La mezcla se repartió entre salmuera (15 ml) y acetato de etilo (60 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 2/1) para proporcionar el cis y trans mezclas de 6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 4 - (2- metoxi- vinil)- 2- oxa - biciclo [2.2.2] octano (2,32 g, 95%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,74 - 2,99 (m, 6 H) 3,54 (3,89 (m, 4 H) 3.91- 6.36 (m, 5 H) 7,28 - 7,43 (m, 4 H).

Paso 7. Síntesis del ester metilo del ácido [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético



A una solución agitada de la mezcla cis y trans de 6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 4 - (2- metoxi- vinil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] octano (1.7 g, 4.75 mmol) en diclorometano (12 ml) y tetrahidrofuranoo (25 ml) a temperatura ambiente, se añadió clorocromato de piridinio proporcionalmente (3.07 g, 14.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más clorocromato de piridinio (2.05 g, 9.51 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró, y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 2/1) para proporcionar éster metílico del ácido [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético (1.08 g, 61%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,87 - 1,98 (m, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 2,14 (s, 2 H) 2,23 - 2,30 (m, 1 H) 2,52- 2,63 (m, 1 H) 2,75- 2,87 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,84 (dd, J = 10,11, 2,65 Hz, 2 H) 4.19 - 4.29 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 8,80 Hz, 2 H).

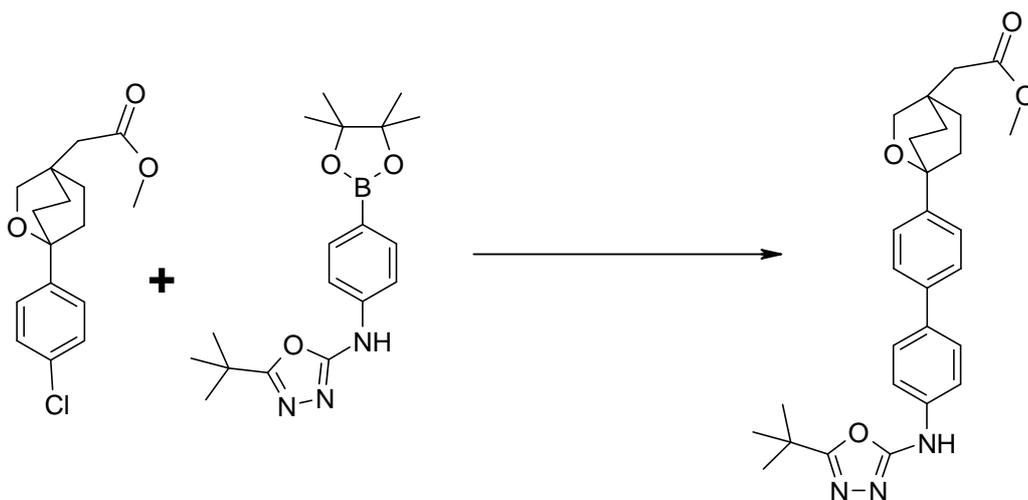
Paso 8. Síntesis del ester metilo del ácido [1 - (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético



5 A una solución agitada de ester metilo del ácido [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético (0.75 g, 2.007 mmol) y níquel (II) cloruro (0.182 g, 1.405 mmol) en metanol (30 ml), acetato de etilo (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y clorobenceno (2 ml) a - 30 °C, se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (0.228 g, 6.02 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se eliminó bajo vacío a temperatura ambiente y luego se añadió agua (20 ml) y EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 2/1) para proporcionar ester metilo del ácido [1 - (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético (0.39 g, 66%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,65 - 1,81 (m, 4 H) 1,96 (t, J = 8,00 Hz, 4 H) 2,11 (s, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,87 (s, 2 H) 7,20 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,25 (d, J = 8,60 Hz, 2 H).

10

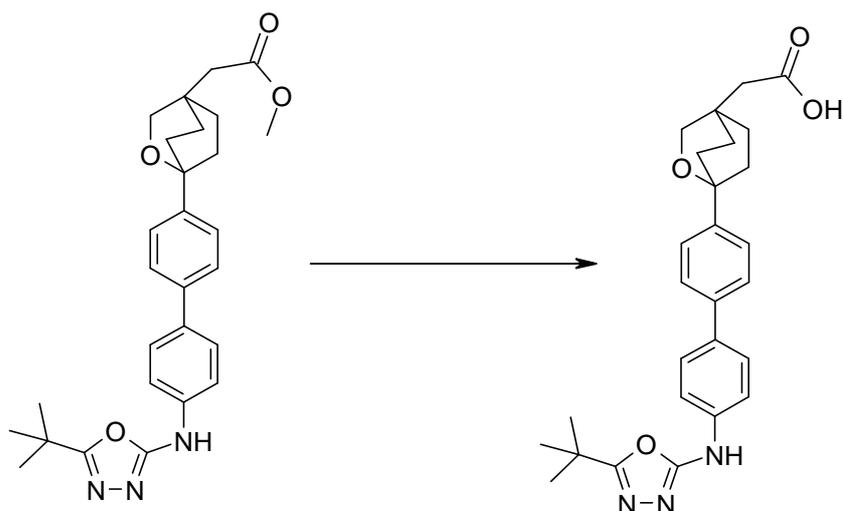
Paso 9. Síntesis de ester metilo del ácido {1 - [4'- (5- terc- butil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético



15 A una solución de ester metilo del ácido [1 - (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético (0.29 g, 0.984 mmol) y (5- tert- butil- [1,3,4]oxadiazol- 2- il)- [4- (4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan- 2- il)- fenil]- amina (0.33g, 0.984 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (0.8 ml), se añadió fluoruro de cesio (0.448 g, 2.95 mmol) y Pd(anfos)Cl₂(0.070 g, 0.098 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno durante tres veces y se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con agua (10 ml) y acetato de etilo (3 ml) para proporcionar ester metilo del ácido {1 - [4'- (5- terc- butil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético crudo (0.27 g, 58%) como un sólido blanco. [MS+1] 476.31.

20

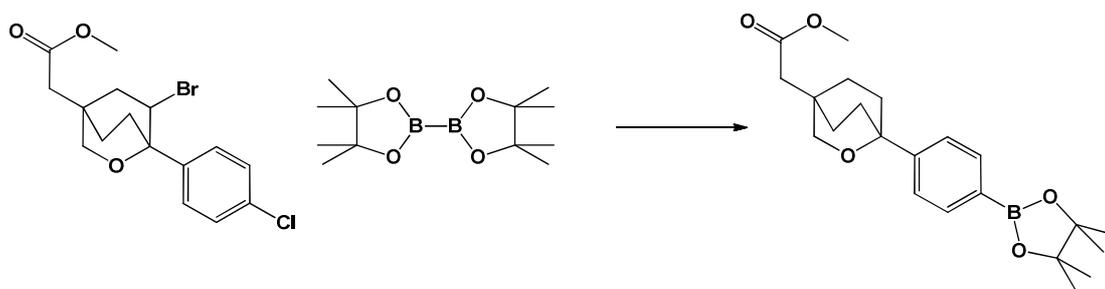
Paso 10. Síntesis del ácido {1 - [4'- (5- terc- butil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il]- acético



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ester metilo del ácido {1 - [4'- (5- terc- butil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il)- acético (0.27 g, 0.454 mmol) y hidróxido monohidrato de lito (0.229 g, 5.45 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), etanol (10 ml) y agua (8 ml) a temperature ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mayor parte del disolvente orgánico se evaporó al vacío y la mezcla se acidificó a pH = 4 a 0 °C. Luego los disolventes se eliminaron mediante liofilizador. La mezcla se añadió etanol (40 ml) y se calentó a 70 °C, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol (3 ml) y agua (10 ml) para proporcionar ácido {1 - [4'- (5- terc- butil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino) - bifenil- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il)- acético (150 mg, 71%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,64 - 1,89 (m, 6 H) 2,00 - 2,13 (m, 4 H) 3,85 (s, 2 H) 7,42 (d, J = 8,40 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,50 Hz, 2 H) 7,62 (s, 4 H) 10,46 (br. s, 1 H). LC/MS, [MS +] 461.23, RT: 2.66 (Condición M).

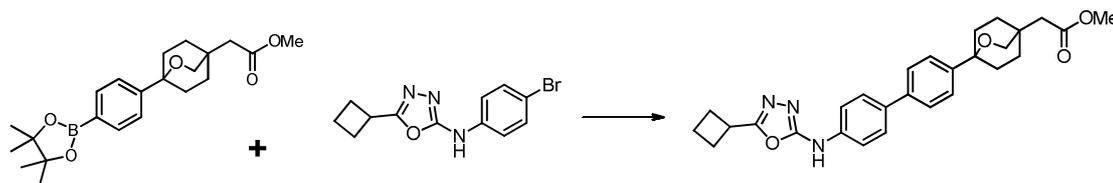
[Ejemplo 19] ácido {1 - [4'- (5- ciclobutil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il)- acético

Paso 1. 2 - (1 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil - 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetato de metilo



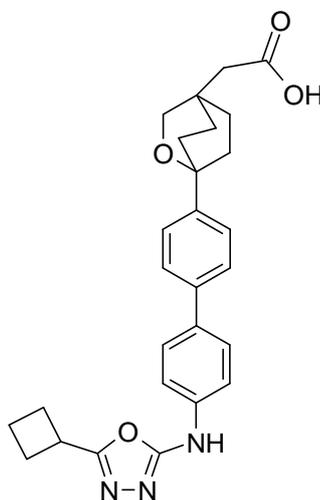
Un vial se cargó con ester metilo del ácido [6- bromo- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxa- biciclo [2.2.2] oct- 4- il)- acético (80 mg, 0.214 mmol), pinoco boronato (163 mg, 0.642 mmol), acetato de potasio (63.0 mg, 0.642 mmol), Pd (X- phos) (31.6 mg, 0.043 mmol) X- Phos (30.6 mg, 0.064 mmol) y dioxano (2 ml) a temperatura ambiente . El vial se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 102 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con dioxano (5 ml) y EtOAc (50 ml), se filtró y el filtrado se concentró. al residuo se añadió dioxano (30 ml) y se filtró de nuevo, y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo 1/1) para proporcionar 2 - (1 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil - 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetato de metilo crudo (37 mg, pureza 80%, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,26 (s, 12 H) 1,66 - 1,80 (m, 4 H) 1,89 - 2,04 (m, 4 H) 2,11 (s, 2 H) 3,60 (s, 3 H) 3,87 (s, 2) 7,32 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,69 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).

Paso 2. Síntesis de 2- (1- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acetato de metilo



5 Un vial se cargó con 2 - (1 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetato de metilo (20 mg, 0.052 mmol), aducto N- (4- bromofenil)- 5- ciclobutil- 1 ,3,4- oxadiazol- 2- amina (30.5 mg, 0.104 mmol), PdCl₂(dppf)- CH₂Cl₂ (6.34 mg, 7.77 mmol), fosfato de potasio (21.98 mg, 0.104 mmol), dimetoxietano (0.6 ml), metanol (0.2 ml), y agua (0.1 ml) a temperatura ambiente. El vial se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/1, se lavó con acetona/ etanol 1/1) para producir 2- (1- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acetato de metilo (40 mg, 40% de pureza, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS, ESI- MS (+1) m/z 474.19, RT 1.41 (Condición E).

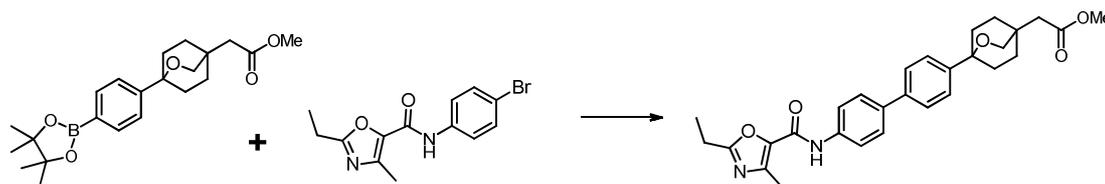
10 Paso 3. Síntesis del ácido {1 - [4'- (5- ciclobutil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- bicyclo [2.2.2] oct- 4- il }- acético



15 Un matraz se cargó con 2- (1- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acetato de metilo (0.040 g, 0.034 mmol) hidróxido monohidrato de litio (0.043 g, 1.040 mmol). Tetrahidrofuranoo (1 ml), etanol (0.3 ml) y agua (0.3 ml), y se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC (0.1% NH₄OH, 10- 50% de acetonitrilo/agua, 20 ejecución minutos, tiempo de retención ~ 7 minutos) para proporcionar ácido {1 - [4'- (5- ciclobutil- [1,3,4] oxadiazol- 2- ilamino)- bifenil- 4- il]- 2- oxa- bicyclo [2.2.2] oct- 4- il}- acético (6 mg, 39%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,67 - 1,89 (m, 5 H) 1,89 - 2,00 (m, 1 H) 2,00 - 2,14 (m, 5 H) 2,26- 2,39 (m, 5 H) 3,62 - 3,73 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 7,43 (d, J = 8,40 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,50 Hz, 2 H) 7,62 (s, 4 H) 10,39 - 10,59 (br. s, 1 H). LC/MS, [MS +] 459.22, RT: 2.61 (Condición M).

20 **[Ejemplo 20]** ácido (1- [4'- [(2- etil- 4- metil- oxazol- 5- carbonil)- amino]- bifenil- 4- il]- 2- oxa- bicyclo[2.2.2]oct- 4- il)- acético

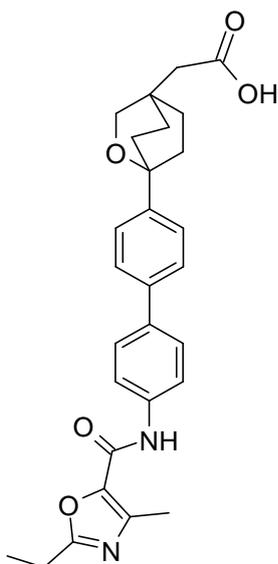
Paso 1. Síntesis de 2- (1- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acetato de metilo



25 Un vial se cargó con 2 - (1 - (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetato de metilo (14 mg, 0.36 mmol), N- (4- bromofenil)- 2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamida (22.4 mg, 0.072

5 mmol), aducto PdCl₂ (dppf)- CH₂Cl₂ (4.44 mg, 5.44 mmol), fosfato potásico (15.4 mg, 0,072 mmol), dimetoxietano (0,6 ml), etanol (0.2 ml), y agua (0.1 ml) a temperatura ambiente. El vial se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/1, se lavó con acetona/etanol 1/1) para producir 2- (1- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acetato de metilo (25 mg, pureza 40%, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS, ESI- MS (+1) m/z 489.1, RT 1.53 (Condición E).

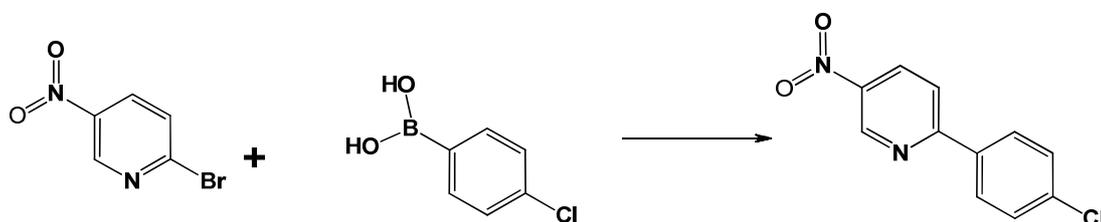
Paso 2. Síntesis de ácido (1- {4'- [(2- etil- 4- metil- oxazol- 5- carbonil)- amino]- bifenil- 4- il)- 2- oxa- bicyclo[2.2.2]oct- 4- il)- acético



10 Un matraz se cargó con 2- (1- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acetato de metilo (0.025 g, 0.020 mmol), hidróxido monohidrato de litio (0.030 g , 0.76 mmol), tetrahidrofurano (1 ml), etanol (0.3 ml) y agua (0.3 ml), y se agitó a 50 ° C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC (0.1% NH₄OH, 10- 60% de acetonitrilo/agua, ejecución 20 minutos, tiempo de retención ~ 7 minutos) para proporcionar ácido (1- {4'- [(2- etil- 4- metil- oxazol- 5- carbonil)- amino]- bifenil- 4- il)- 2- oxa- bicyclo[2.2.2]oct- 4- il)- acético (4 mg, 41%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,31 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 1,68 - 1,90 (m, 6 H) 2.2 - 2.16 (m, 4 H) 2,40 (s, 3 H) 2,84 (q, J = 7,58 Hz, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 8,72 Hz , 2 H) 7,83 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 10,13 (s, 1 H). LC/MS, [MS+] 474.22, RT: 2.65 (Condición M).

20 **[Ejemplo 21]** ácido (1- {4- [5- (5- ciclobutil- [1,3,4]oxadiazol- 2- ilamino)- piridin- 2- il]- fenil)- 2- oxa- bicyclo[2.2.2]oct- 4- il)- acético

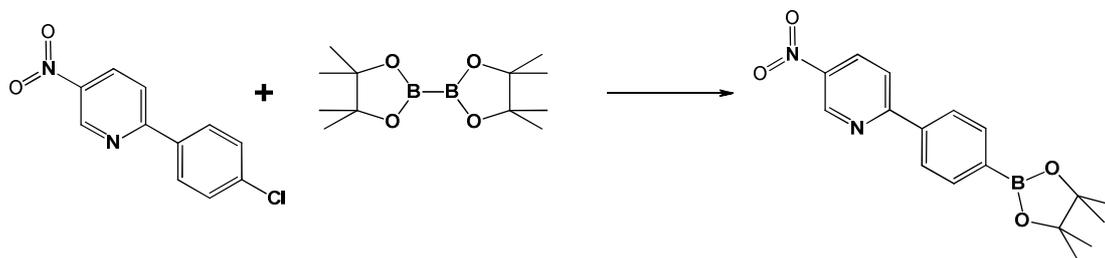
Paso 1. Síntesis de 2 - (4- clorofenil)- 5- nitropiridina



25 Se cargó un matraz con 2- bromo- 5- nitropiridina (4 g, 19.71 mmol), ácido 4- chlorofenilboronic (4.45 g, 27.6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.139g, 0.985 mmol), carbonato de potasio (8.16 g, 59.1 mmol), dioxano (40 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se lavó con agua mediante filtración. El sólido proporcionado se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se secó bajo vacío para proporcionar 2 - (4- clorofenil)- 5- nitropiridina cruda (4.8 g, 75% de pureza, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 7.27 – 7.36 (m, 4 H) 7.51- 7,61 (m, 3 H).

30

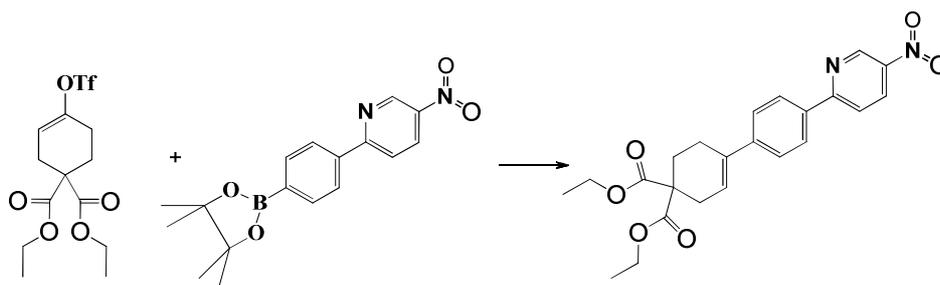
Paso 2. Síntesis de 5- nitro- 2- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) piridina



5 Se cargó un matraz con 2 - (4- clorofenil)- 5- nitropiridina (4.48 g, 14.26 mmol), boronato de pinoco (14.48g, 57.0 mmol) acetato de potasio (5.59g, 57.0 mmol), Pd(Xphos) (1.404 g, 1.900 mmol), X- phos (1.359 g, 2.85 mmol) y dioxano (50 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 115 °C durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con dioxano (50 ml) y EtOAc (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se añadió dioxano (30 ml) y se filtró, el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/2) para proporcionar 5- nitro- 2- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) piridina (3.9 g, 84%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 7.43- 8.15 (m, 7 H).

10

Paso 3. 4'- (5- nitropiridin- 2- il) - 5,6- dihidro- [1,1' - bifenil] - 4,4 (3H)- dicarboxilato de dietilo

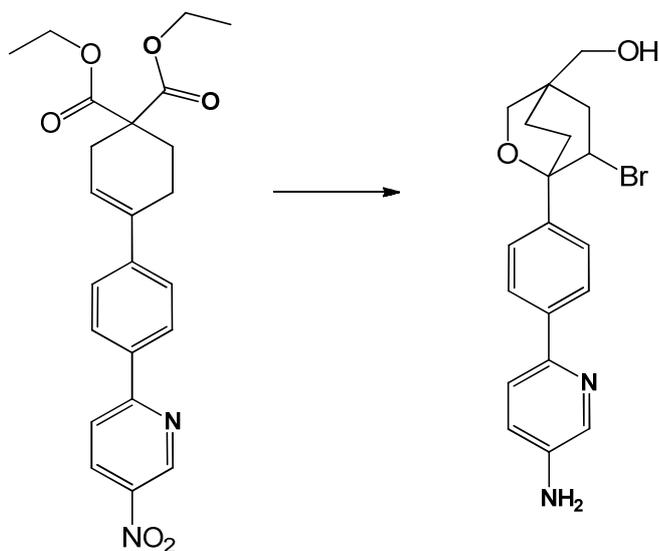


15

20

Se cargó un matraz con 5- nitro- 2- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) piridina (3.9 g, 10.73 mmol) y carbonato de potasio (6.77 g, 48.3 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (25 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo nitrógeno. Luego se añadió Pd (PPh₃)₄ (1.240 g, 1.073 mmol) y 4 - (((trifluorometil) sulfonil) oxi) ciclohex- 3- eno- 1, 1- dicarboxilato de dietilo (4.22 g, 11.27 mmol) a la mezcla de reacción . El matraz se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente orgánico se evaporó al vacío y EtOAc (3 x 100 ml) se utilizó para extraer y el disolvente combinado orgánico se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/2) para proporcionar 4'- (5- nitropiridin- 2- il) - 5,6- dihidro- [1,1' - bifenil] - 4,4 (3H)- dicarboxilato dietílico (2.8 g, 61%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d₄) δ ppm 1,25 (t, J = 7,20 Hz, 6 H) 2,30 (dt, J = 6,28, 3,24 Hz, 2 H) 2,53 (dd, J = 4,67, 1,77 Hz, 2 H) 2,76 (dd, J = 3,98, 2,08 Hz, 2 H) 4,20 (q, J = 7,20 Hz, 4 H) 6,19 (s, 1 H) 7,06- 8,88 (m, 7 H).

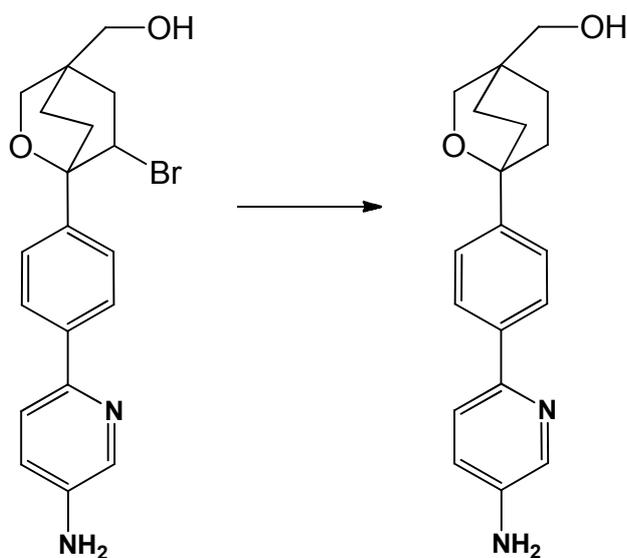
Paso 4. (1 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 6- bromo- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) metanol



5 Un matraz secado en horno en atmósfera de nitrógeno cargado con 4'- (5- nitropiridin- 2- il) - 5,6- dihidro- [1,1 '- bifenil] - 4,4 (3H)- dicarboxilato de dietilo (1.3 g, 3.06 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se añadió hidroxido de alumina de litio (15.31 ml, 15.31 mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio crudo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 A una solución agitada del intermedio crudo del paso anterior en tetrahidrofurano (100 ml) a - 78 °C, se añadió N-bromosuccinimida (0.534 g, 3.00 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/2) para proporcionar (1 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 6- bromo- 2- oxabicyclo [2,2. 2] octan- 4- il) metanol (0,24 g, 21%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d₄) δ ppm 2,03 - 2,10 (m, 2 H) 2.13 - 2.19 (m, 2 H) 2,41- 2,53 (m, 2 H) 3,45- 3,59 (m, 4 H) 6,07 - 6,24 (m, 1 H) 7,48 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,77 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,13 (dd, J = 8,72 , 2,53 Hz, 1 H) 8,74 (d, J = 2,27 Hz, 1 H). LC/MS no ionizado; RT: 0.84; (Condición E).

15 Paso 5. Síntesis de (1 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 6- bromo- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) metanol

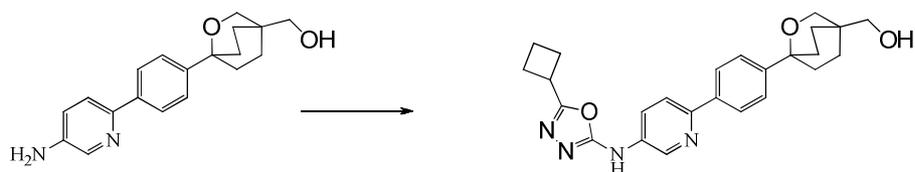


A una solución de stired (1 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 6- bromo- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) metanol (240 mg, 0.617 mmol) en tolueno (8 ml) y tetrahidrofuranoo (8 ml) a 40 °C en un vial de microondas en atmósfera de

nitrógeno, se añadió la mezcla de AIBN (40.5 mg, 0.247 mmol) y Bu₃SnH (0.980 ml, mmol 3.70) en tolueno a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mayor parte del solvente se eliminó por evaporación al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía (heptano/acetona 1/2) para proporcionar (1 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2,2 .2] octan- 4- il) metanol (60 mg, 31%) como un sólido amarillo. LC/MS, [MS +1] 311.1, RT: 0.80; (Condición E).

5

Paso 6. (1- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)metanol



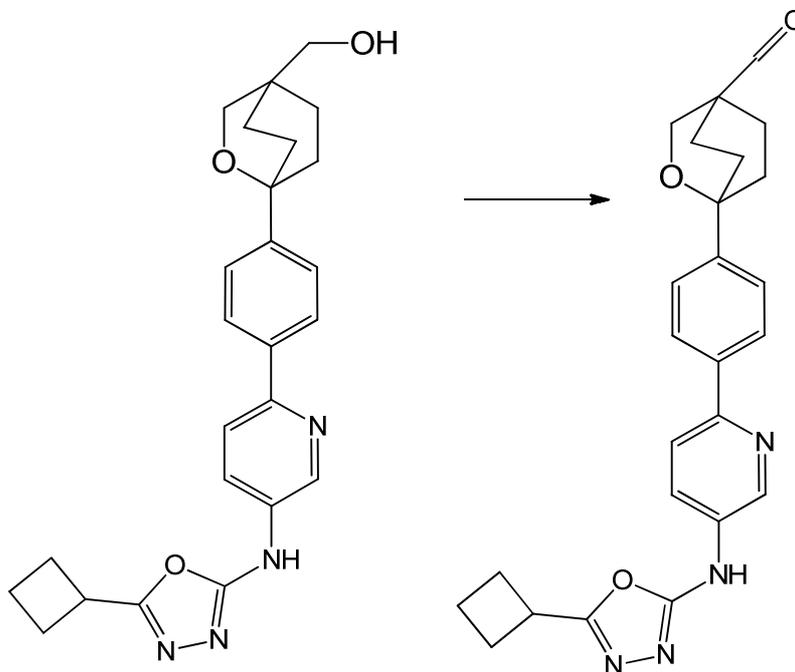
10

A una solución de (1 - (4 - (5- aminopiridin- 2- il) fenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) metanol (50 mg, 0.161 mmol) en diclorometano (2 ml) y tetrahidrofuranoo (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1,1 '- tiocarbonildipiridin- 2 (1H)- ona (41.2 mg, 0.177 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

15

Se añadió ciclobutanocarbhidrazido (0.028 g, 0.242 mmol) en diclorometano (4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió EDC.HCl (0.093 g, 0.483 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se filtró para proporcionar (30 mg, 43%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d₄) δ ppm 1,56 - 2,53 (m, 14 H) 3,63- 3,78 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,10 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 2 H) 7,78- 7,92 (m, 3 H) 8,15 (dd, J = 8,72, 2,78 Hz, 1 H) 8,71 (dd, J = 2,72, 0,57 Hz, 1 H). LC/MS, [MS +1] 433.1, RT: 1.11; (Condición E).

Paso 7. 1- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octano- 4- carbaldehido



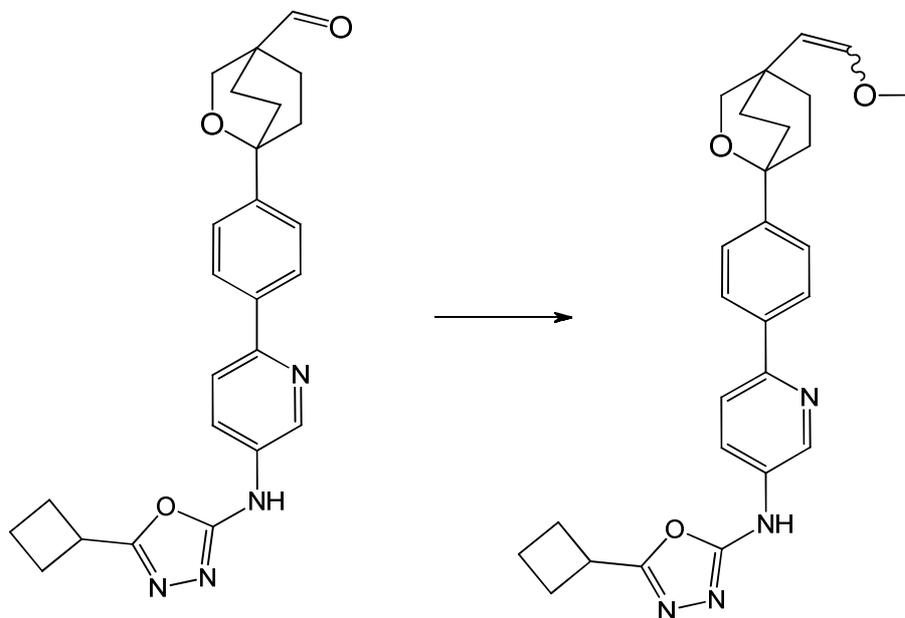
20

A una solución agitada de 1- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)metanol (35 mg, 0.081 mmol) en diclorometano (1 ml) y DMSO (0.5 ml) a 0 °C, se añadió diisopropiletilamina (0.057 ml, 0.324 mmol) y Py.SO₃ (25.8 mg, 0.162 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/1) para proporcionar (30 mg, 86%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,83 - 2,56 (m, 14 H) 3,56- 3,74 (m, 1 H) 4,15 (s, 2 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,77 (d, J

25

= 8,59 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,16- 8,37 (m, 1 H) 8,56- 8,72 (m, 1 H) 9,55 (s, 1 H). LC/MS, [MS +1] 431.1, RT: 1.24; (Condición E).

Paso 8. 5- ciclobutil- N- (6- (4- (4- (2- metoxivinil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)fenil)piridin- 3- il)- 1,3,4- oxadiazol- 2- amina

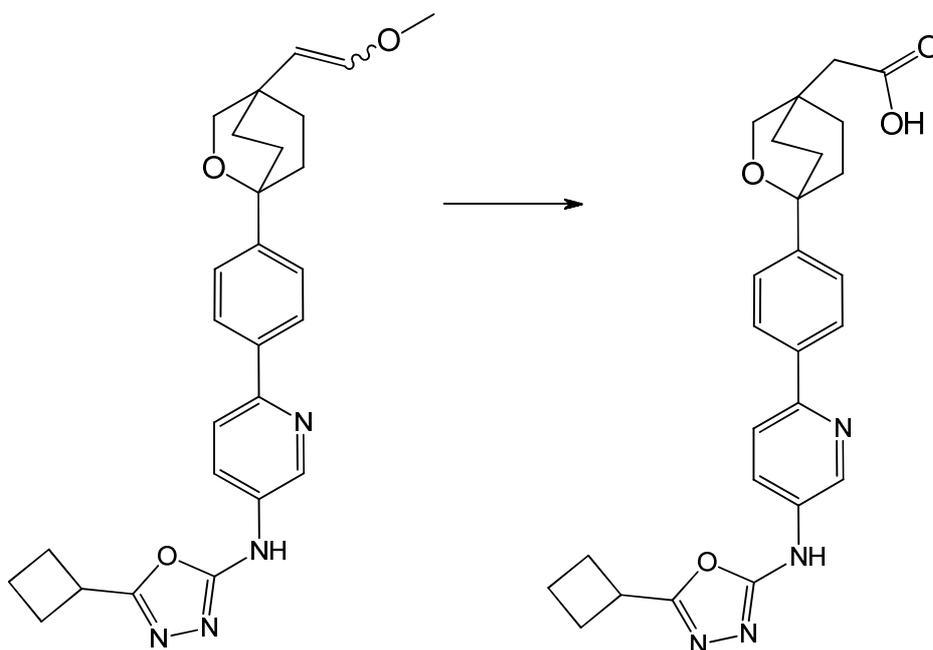


5

A una suspensión agitada de cloruro de metoximetano trifenilfosfina (28.7 mg, 0.084 mmol) en tetrahidrofuran (1 ml) se purgó con nitrógeno tres veces y a 0 °C, y se añadió LiHMDS (0.079 ml, 0.084 mmol). La solución rojiza se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y luego se añadió por goteo a - 78 °C, una solución de (30 mg, 0.070 mmol) en tetrahidrofuranoo (0.7 ml). La mezcla se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se apagó con agua (2 ml), y la mezcla se repartió entre salmuera (15 ml) y acetato de etilo (50 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetona 1/1) para proporcionar (10 mg, 31%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d₄) δ ppm 1,83 - 2,51 (m, 14 H) 3,56 (s, 3 H) 3,63 - 3,76 (m, 1 H) 4,00 (d, J = 6,80 Hz, 1 H) 4,06 (s, 2 H) 5,87 (d, J = 6,80 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 7,78 - 7,93 (m, 3 H) 8,17 (dd, J = 24,00, 8,80 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 16,80 Hz, 1 H). LC/MS, [MS +1] 459.1, RT: 1.44, 1.48; (Condición E).

15

Paso 9. Síntesis de ácido of (1- {4- [5- (5- ciclobutil- [1,3,4]oxadiazol- 2- ilamino)- piridin- 2- il]- fenil)- 2- oxa- bicyclo[2.2.2]oct- 4- il)- acético

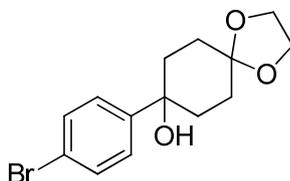


5 A una solución de agitada 5- ciclobutil- N- (6- (4- (4- (2- metoxivinil)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)fenil)piridin- 3- il)- 1,3,4- oxadiazol- 2- amina (10 mg, 0.022 mmol) en tetrahidrofuranoo (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 1 N de HCl (0.436 ml, 0.436 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente se eliminó por evaporación al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar intermedia.

10 A una solución agitada del intermedio del paso anterior y 2- buteno de 2- metilo (0.112 ml, 0.225 mmol) en t- butanol (1 ml), agua (0.3 ml), tetrahidrofuran (1.000 ml) enfriando con un baño de, se añadió NaClO₂ (3.31 mg, 0.029 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC (0.1% NH₄OH, 15- 100% de acetonitrilo/agua) para proporcionar ácido (1- {4- [5- (5- ciclobutil- [1,3,4]oxadiazol- 2- ilamino)- piridin- 2- il]- fenil}- 2- oxa- bicyclo[2.2.2]oct- 4- il)- acético (5 mg, 43%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d₄) δ ppm 1,26 - 1,38 (m, 3 H) 1,81 - 1,92 (m, 4H) 1,97 - 2,08 (m, 3H) 2,10 (s, 2H) 2.11 - 2.22 (m, 4 H) 3.68- 3.75 (m, 1 H) 4,00 (s, 2H) 7,50 (d, J = 8,40 Hz, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 8,16 (dd, J = 9,60, 2,80 Hz, 1 H) 8,71 (dd, J = 2,80, 0,60 Hz, 1 H). LC/MS, [MS +] 460.21, RT: 2.45 (Condición M).

15 **[Ejemplo 22]** ácido 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)acético

Paso 1. Síntesis de 8- (4- bromofenil) - 1,4- dioxaespiro [4,5] decan- 8- ol



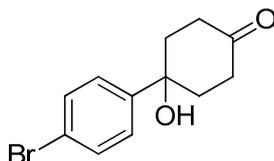
20 A un matraz cargado con virutas secas recién molidas de magnesio (187 mg, 7.7 mmol) e I₂ (81 mg, 0.32 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente una solución de 1,4- dibromobenceno (1.81 g, 7.7 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución Grignard resultante de color amarillo pálido se enfrió a - 78 °C y a esta se añadió lentamente por goteo una solución de 1,4- dioxaespiro [4,5] decan- 8- ona (1 g, 6,4 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó a - 78 °C durante 20 min antes de dejar agitar y calentar a temperatura ambiente durante 15 hr. La reacción se apagó con una solución saturada de NH₄Cl acuoso y se extrajo con eter metil terc- butílico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 2.2 g de un aceite naranja

25

crudo. La purificación del material crudo mediante cromatografía en columna (50 g gel de sílice, 0- 50% de EtOAc: Hept, monitor de 225 nm) proporcionó 0.99 g del compuesto del título como un sólido blanco.

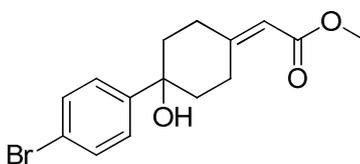
¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,70 (m, 2 H), 1,82 - 2,02 (m, 4 H), 3,88 (s, 4 H), 4,99 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). ESI- MS m/z: no ionizado [M+H]⁺, tiempo de retención 1.29 min (condición E).

Paso 2. Síntesis de 4 - (4- bromofenil)- 4- hidroxiclohexanona



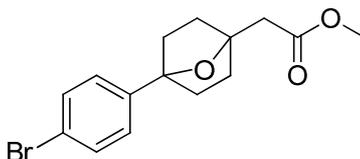
A una mezcla de 8- (4- bromofenil) - 1,4- dioxaspiro [4,5] decan- 8- ol (0.99 g, 3.2 mmol) en acetona (10 ml) y agua (5 ml) se añadió Ts- OH (12 mg, mmol 0.063) y la reacción se dejó en agitación a 75 ° C en baño de aceite C durante 1 hr. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y la acetona se eliminó mediante evaporación giratoria al vacío. La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 0.9 g de un sólido crudo de color amarillo pálido que se utilizó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 2,06 - 2,29 (m, 4 H), 2,76 (td, J = 13,8, 6,3 Hz, 2 H), 5,47 (s, 1 H), 7,51 (s, 4 H). ESI- MS m/z: no ionizado [M+H]⁺, tiempo de retención 1.18 min (condición E).

Paso 3. Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 4- hidroxiclohexilideno)acetato de metilo



A una solución de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 70 mg, 1,7 mmol) en metanol (6.7 ml) se añadió trimetilfosfonoacetato (0.23 ml, 1.6 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. A la reacción se añadió 4 - (4- bromofenil)- 4- hidroxiclohexanona (360 mg, 1.3 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 530 mg de un aceite opaco crudo. La purificación del material crudo mediante cromatografía en columna (25 g gel de sílice, 0- 60% de EtOAc: Hept, monitor de 230 nm) proporcionó 51 mg (12%) de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) acetato de metilo como un aceite incoloro (ESI- MS m/z: 327.1 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.56 min (condición E)) y 275 mg (63%) del título compuesto como un aceite incoloro (ESI- MS m/z: n/a [M+H]⁺, tiempo de retención 1.42 min (condición E)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,71 - 1,93 (m, 4 H), 2,19 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 2,29 - 2,44 (m, 1 H), 2,66 (td, J = 12,6, 4,7 Hz, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 4 H), 5,24 (s, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 4 H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 166,1, 162,5, 148,7, 130,6, 127,1, 119,3, 112,6, 70,8, 50,6, 38,7, 32,4, 24,5.

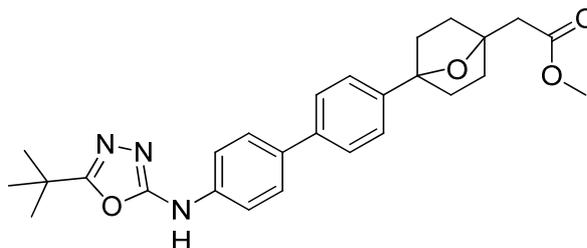
Paso 4. Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) acetato de metilo



A una solución de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 4- hidroxiclohexilideno) acetato de metilo (190 mg, 0.58 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se añadió Cs₂CO₃ (381 mg, 1.17 mmol) y la reacción se dejó agitar en un baño de aceite de 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de una

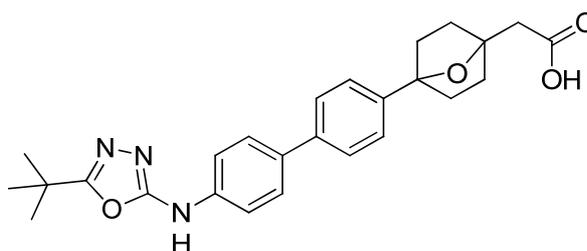
solución saturada acuosa de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 188 mg de capa anaranjada. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (24 g gel de sílice, 0- 40% de EtOAc: Hept, monitor de 230 nm) para proporcionar 64 mg (34%) del compuesto del título en forma de una película incolora que se solidificó al sentar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,56 - 1,81 (m, 4 H), 1,85 - 1,97 (m, 2 H), 2,14 (td, J = 9,9, 3,9 Hz, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 170,3, 142,0, 130,9, 127,1, 119,8, 86,0, 83,2, 51,3, 37,6, 35,4 (señal adicional que oculta bajo DMSO señal disolvente). ESI- MS m/z: 327.0 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.55 min (condición E).

5 Paso 5. Síntesis de 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)acetato de metilo



15 A un matraz cargado con 2 - (4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) acetato de metilo (106 mg, 0.33 mmol), 5 - (terc- butil)- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) - 1,3,4- oxadiazol- 2- amina (117 mg, 0.34 mmol), Pd(Anfos)Cl₂(23 mg, 0.033 mmol) y CsF (150 mg, 0.98 mmol) en atmósfera de N₂ se añadió 1,4- dioxano (2.9 ml) y agua (0.33 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante 10 min y se dejó en agitación en un baño de aceite a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado, luego con agua, seguido por una solución saturada acuosa de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 210 mg sólido naranja. El material crudo se trituró con acetonitrilo caliente para proporcionar 113 mg del compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,66 - 1,83 (m, 4 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,55 - 7,71 (m, 6 H), 10,52 (s, 1 H). ESI- MS m/z: 462,1 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.51 min (condición E).

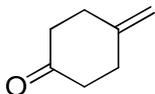
20 Paso 6. Síntesis de ácido 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)acético



25 A una solución de 2- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)acetato de metilo (110 mg, 0.24 mmol) en THF (4 ml) y metanol (1 ml) se añadió NaOH 1N (0.72 ml, 0.72 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante de color amarillo se concentró parcialmente mediante evaporación rotatoria al vacío (baño de agua a temperatura ambiente). La solución amarilla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (10- 50% de MeCN: 5 mM NH₄OH) para proporcionar 52 mg (49%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,63 - 1,82 (m, 4 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 2,08 - 2,21 (m, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,56 - 7,70 (m, 6 H), 10,51 (br. s, 1 H).. ESI- MS m/z: 448,1 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.08 min (condición E). HR/MS [M+H]⁺: 448.2236 encontrado. RT: 2.27 (Condición L).

35 **[Ejemplo 23]** ácido 3- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)propanoico

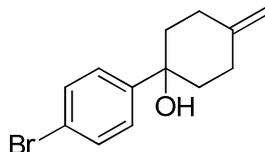
Paso 1. Síntesis de 4- metilenociclohexanona



5 A una solución de metil trifenilfosfonio (13.7 g, 38 mmol) en 1,4- dioxano (60 ml) se añadió terc- butóxido potásico (4.3 g, 38 mmol). La mezcla amarilla resultante se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada y 1,4- dioxaspiro [4,5] decan- 8- ona (5 g, 32 mmol) se añadió lentamente durante 15 min como una solución en 1,4 - dioxano (15 ml) mediante un embudo de goteo. La reacción se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante marrón- amarillo se particionó entre éter metil terc- butílico y solución de NH₄Cl saturada acuoso. La fase acuosa se extrajo con éter metil terc- butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío a ~ 20 ml. La suspensión beige resultante se diluyó con heptano y se filtró. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 7 g de crudo ~ 8- metileno- 1 ,4- dioxaspiro [4,5] decano como un líquido amarillo que contiene heptano residual.

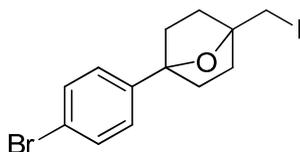
15 El líquido crudo se absorbió en acetona (15 ml) y agua (15 ml) y a esto se le añadió ácido toluenosulfónico (5 mg). La reacción se dejó en agitación a 50 °C durante 8 h. La mezcla de reacción resultante de color amarillo se concentró a ~ 20 ml mediante evaporación rotativa al vacío y se particionó entre éter metil terc- butílico y solución de NH₄Cl saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo con éter metil terc- butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta ~ 5 ml mediante evaporación rotativa al vacío, proporcionando ~ 5 g de líquido amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

Paso 2. Síntesis de 1 - (4- bromofenil)- 4- metilenciclohexanol



20 A un matraz cargado con virutas secas de magnesio recién molidas (1.1 g, 45 mmol) y yodo (25 mg, 0.1 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución de 1,4- dibromobenceno (10.6 g, 45.0 mmol) en THF (30 ml) lentamente por el embudo de goteo durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución Grignard gris se enfrió a - 78 °C y a esto se añadió una solución de 4- metilenciclohexanona (3.3 g, 30 mmol) en THF (20 ml) lentamente por goteo durante 20 min. La reacción se agitó a - 78 °C durante 30 min antes de dejar agitar y calentar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se apagó con una solución saturada de NH₄Cl acuoso y se extrajo con éter metil terc- butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar un aceite amarillo crudo. La purificación del material crudo mediante cromatografía en columna (80 g gel de sílice, 0- 50% EtOAc: Hept, monitor de 225 nm) proporcionó 2.94 g de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. ESI- MS m/z: no ionizado [M+H]⁺, tiempo de retención 1.50 min (condición E).

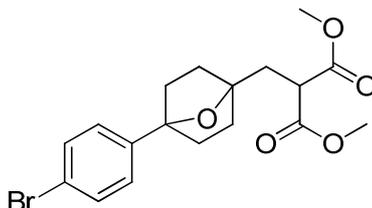
Paso 3. Síntesis de 1 - (4- bromofenil)- 4 - (yodometil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptanos



35 A una suspensión de Na₂CO₃ (0.63 g, 6.0 mmol) en una solución de 1 - (4- bromofenil)- 4- metilenciclohexanol (1.06 g, 4.0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió yodo (2.0 g, 7.9 mmol) en porciones durante 20 min y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción resultante de color rojo oscuro se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, agua, seguido por una solución saturada acuosa de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación

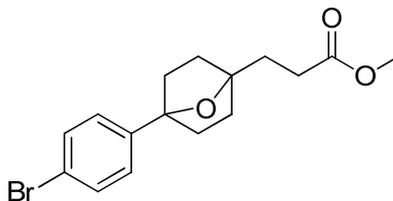
rotatoria al vacío para proporcionar un residuo amarillo crudo. La purificación del material crudo mediante cromatografía en columna (12 g gel de sílice, 0- 30% de EtOAc: Hept, monitor de 225 nm) proporcionó 1 g de un sólido blanco que se utilizó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,62 - 1,86 (m, 4 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). ESI- MS m/z: no ionizado [M+H]⁺, tiempo de retención 1.73 min (condición E).

4. Síntesis paso de 2 - ((4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) metil) malonato de dimetilo



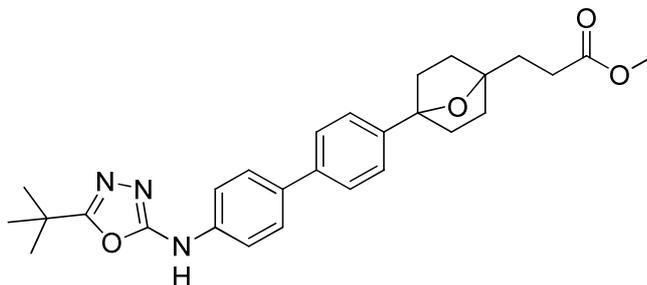
A una solución de malonato de dimetilo (0.47 ml, 4.1 mmol) en dimetilacetamida anhidra (5.6 ml) se enfrió en un baño de aguahelada se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral, 163 mg, 4.1 mmol) por porciones y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min hasta homogeneidad. A esto se añadió 1 - (4- bromofenil) - 4 - (yodometil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptano (440 mg, 1.12 mmol) y la reacción se agitó en un reactor de microondas a 150 °C durante 45 min. La mezcla de reacción resultante de color amarillo se apagó con una solución saturada de NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar un aceite amarillo crudo. La purificación del material crudo mediante cromatografía en columna (40 g de gel de sílice, 0- 30% de EtOAc: Hept, monitor de 225 nm) proporcionó 108 mg (28%) de 3 - (4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2,2 .1] heptan- 1- il) propanoato de metilo (material decarboxilado) como una película transparente de color amarillo y 245 mg (55%) del compuesto del título como una película de color amarillo claro RMN. ¹H (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,54 - 1,79 (m, 6 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,39 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,66 (s, 6 H), 3,73 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). ESI- MS m/z: 399.0 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.59 min (condición E).

Paso 5. Síntesis de 3 - (4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) propanoato de metilo



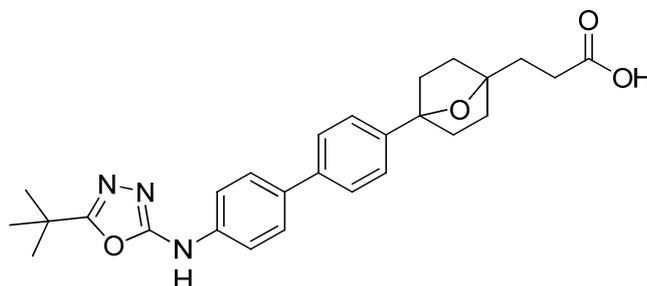
A una solución de 2 - ((4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) metil) malonato de dimetilo (305 mg, 0.77 mmol) en DMSO (3.0 ml) y agua (0.03 ml) se añadió cloruro de litio (98 mg, 2.3 mmol) y la reacción se agitó en un reactor de microondas a 180 °C durante 20 min. La mezcla de reacción resultante de color amarillo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 289 mg de un crudo de película de color amarillo claro. La purificación del material crudo mediante cromatografía en columna (24 g de gel de sílice, 0- 30% de EtOAc: Hept, monitor 230 nm) proporcionó 194 mg de película incolora que se solidificó al sentar y que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,54 - 1,67 (m, 4 H), 1,68 - 1,79 (m, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 4 H), 2,42 - 2,48 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). ESI- MS m/z: 341.1 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.59 min (condición E).

Paso 6. Síntesis de 3- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)propanoato de metilo



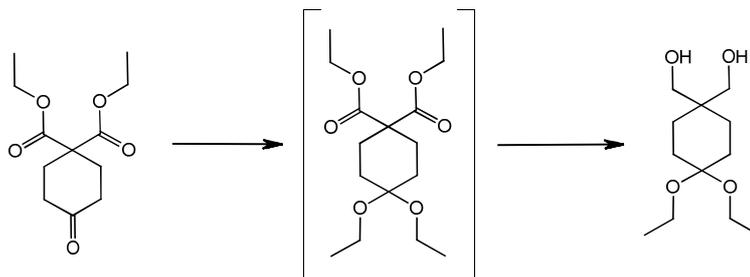
5 A un matraz cargado con 3 - (4 - (4- bromofenil)- 7- oxabicyclo [2.2.1] heptan- 1- il) propanoato de metilo (103 mg, 0.30 mmol), 5 - (terc- butil)- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) - 1,3,4- oxadiazol- 2- amina (109 mg, 0.32 mmol), Pd(Anfos) Cl₂(21 mg, 0.030 mmol) y CsF (138 mg, 0.91 mmol) en atmósfera de N₂ se añadió 1,4- dioxano (2.7 ml) y agua (0.30 ml). La mezcla se purgó con N₂ durante 10 min y se agitó en un baño de aceite de 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se calentó y se filtró (no hubo evidencia de producto en la torta de filtro). El filtrado se concentró para proporcionar 200 mg de un sólido naranja crudo. El material crudo se lavó con acetonitrilo y se filtró para proporcionar 106 mg de un sólido de color naranja pálido que se utilizó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,56 - 1,83 (m, 6 H), 2,04 - 2,20 (m, 4 H), 3,62 (s, 3 H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,55- 7,69 (m, 6 H), 10,51 (s, 1 H) (señal 2H adicional probablemente oculta bajo pico de solvent DMSO). ESI- MS m/z: 476.0 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.55 min (condición E).

Paso 7. Síntesis de ácido of 3- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- biphenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)propanoico



15 A una solución de 3- (4- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- biphenil]- 4- il)- 7- oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)propanoato de metilo (100 mg, 0.21 mmol) en THF (3.4 ml) y metanol (0.85 ml) se añadió solución de NaOH 1N (0.63 ml, 0.63 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante de color amarillo se concentró parcialmente mediante evaporación rotatoria (baño de agua a temperatura ambiente) para eliminar el THF. La mezcla amarilla resultante se diluyó con metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (10- 50% de acetonitrilo: NH₄OH 5 mM) y se liofilizó para producir 83 mg (86%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,56 - 1,82 (m, 6 H), 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H), 2,30 - 2,39 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 4 H) 10,51 (br. s, 1 H).. ¹³C RMN (100 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 174,5, 165,9, 159,5, 141,7, 138,3, 138,2, 133,1, 127,1, 125,8, 125,4, 117,1, 86,1, 85,5, 37,9, 34,9, 31,7, 30,2, 30,1, 27,8. ESI- MS m/z: 462.1 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.13 min (condición E). HR/MS [M+H]⁺: 462.2371 encontrado. RT: 1.96 (Condición L).

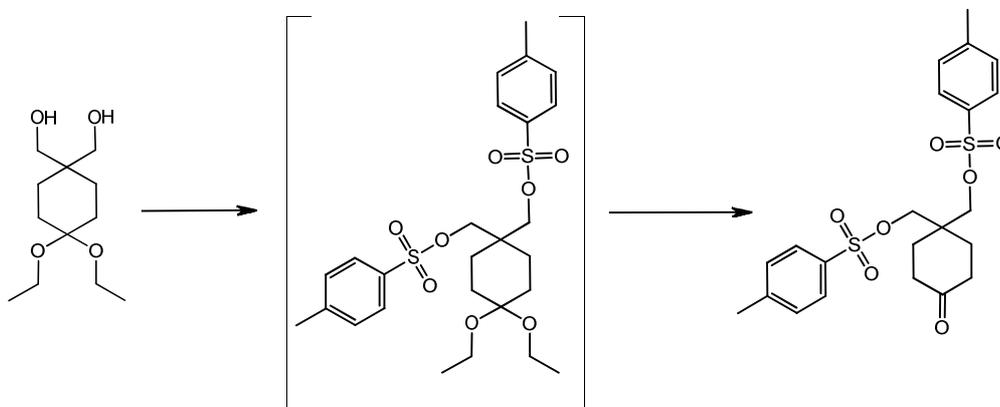
[Ejemplo 24] - Síntesis de (4,4- dietoxiciclohexano- 1 ,1- diil)dimetanol:



5 Un reactor de 5 litros se cargó con 1.67 kg 4- oxociclohexano- 1 ,1- dicarboxilato de dietilo, 2.55kg trietoximetano y 0.10 kg del ácido sulfámico, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, luego se cargó 0.50 kg trietoximetano y se agitó durante otras 4h, finalmente la suspensión se filtró, el filtrado se concentró al vacío. Se añadió 3L Me- THF y la destilación se repitió para proporcionar 4.03kg de un aceite marrón.

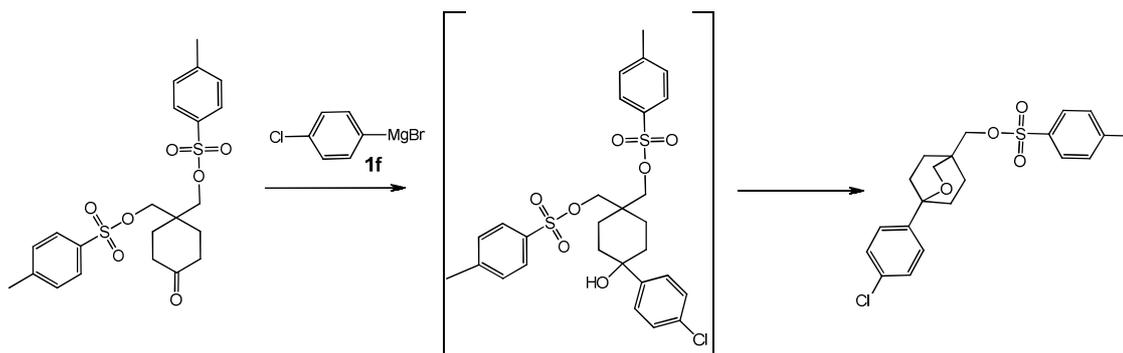
10 Los 4.03 kg de aceite marrón se disolvieron en 12.7 L Me- THF, la solución se enfrió a 15 °C, luego se añadió lentamente 4.9 kg de Vitride® (solución en tolueno al 70%) manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C, después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más, después se apagó con 1 kg de agua seguido de la adición de 13.5 kg de NaOH (20% solución acuosa). Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución de 2 kg de salmuera dos veces. El disolvente se separó mediante destilación bajo presión reducida hasta aproximadamente 10L y 20L se añadió heptano para precipitar el producto. La suspensión se lavó dos veces con 3 L de heptano para proporcionar un sólido blanco 910 g (rendimiento 56.8%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,63 - 3,64 (d, J = 4 Hz, 4H), δ 3.43- 3.48 (q, J = 6,7 Hz, 4H), δ 2,37 - 2,39 (t, J = 4 Hz, 2H) , δ 1.65 - 1.68 (m, 6H), δ 1,42- 1,45 (m, 6H), δ 1.16 a 1.19 (d, J = 6 Hz, 6H).

15 Síntesis de (4- oxociclohexano- 1 ,1- diil) bis (metileno) bis (4- metilbencenosulfonato):



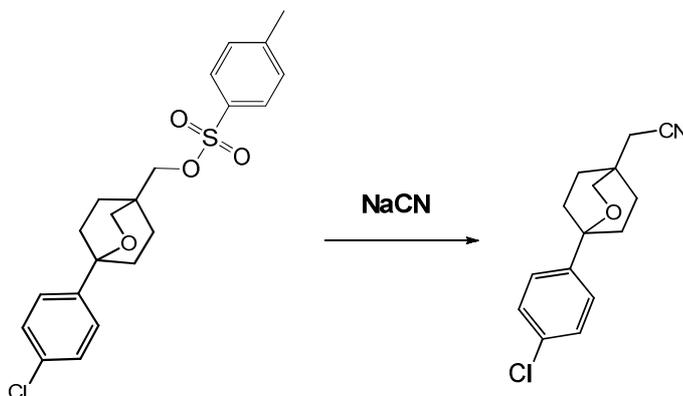
20 Un reactor de 30 L se cargó con 890 g (4,4- dietoxiciclohexano- 1 ,1- diilo) dimetanol (1c), 2,0 kg de cloruro de tosilo, 3 kg de trietilamina y 8L DCM, la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 3 días, luego la mezcla de reacción se apagó con 3L agua, la fase orgánica se lavó con 3L de NaHCO₃ (solución acuosa al 5%). La solución orgánica se destiló a sequedad y se añadió solución de 20L Me- THF para disolver el aceite marrón. Luego se añadió 7.8L de solución concentrada de HCl y 7 L de agua. La mezcla bifásica se agitó durante 16 h y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con 7L NaHCO₃ (solución acuosa al 7%), seguido de agua 7L. El disolvente orgánico se separó mediante destilación y el residuo obtenido se ajustó en la mezcla de Me- THF (2 L) y heptano (20 L), el sólido se absorbió mediante filtración. Los 1.64kg del producto se obtuvieron después del secado (Rendimiento: 91%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 - 7,76 (d, J = 8 Hz, 4H), δ 7,36 - 7,38 (d, J = 8 Hz, 4H), δ 3,94 (s, 4H), δ 2,47 (s, 6H) , δ 2.21 - 2.24 (t, J = 6 Hz, 4H), δ 1,70 - 1,74 (t, J = 8 Hz, 4H)

Síntesis de 4- metil de bencenosulfonato de (1 - (4- clorofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) metilo:



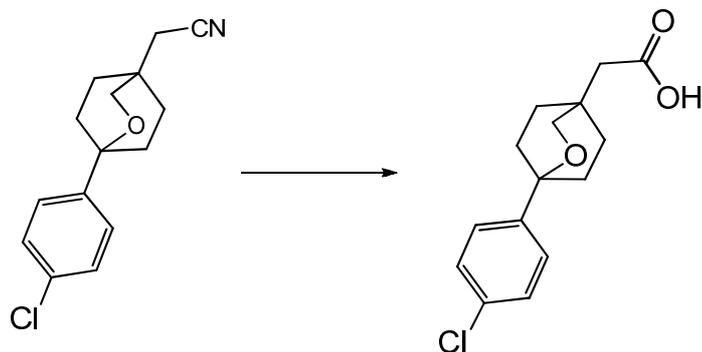
Un reactor de 30 L se cargó con 1.38 kg (4-oxociclohexano-1,1-dil) bis (metilen) bis (4-metilbencenosulfonato), 13.8 L Me-THF, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, luego se añadió lentamente bromuro de (4-clorofenil) magnesio a la mezcla de reacción, después de la adición, la mixtura reacción se agitó durante 0.5 h adicional, después se apagó con 0.26 kg de ácido acético, seguido por dos lavados con agua (7L cada vez). El disolvente orgánico se separó mediante destilación bajo presión reducida para eliminar el agua, luego se volvió a cargar 20L Me-THF y se enfrió por debajo de 20 °C, se añadió en 5 porciones 0.83kg t-butóxido potásico, la suspensión se agitó durante 2 h. Se añadió 7L de agua para apagar la reacción, luego se añadió 0.75 kg de HCl concentrado para ajustar el pH a alrededor de 7. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 7L de agua dos veces. La solución orgánica se separó mediante destilación y se añadió 5 L de EtOH. El sólido se absorbió mediante filtración. Un total de 545g de sólido blanco se obtuvo (rendimiento: 45.3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 7,79 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 - 7,37 δ (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25- 7,30 δ (q, 4H), δ 3,81 (s, 2H), δ 3,75 (s, 2H), δ 2,46 (s, 3H), δ 1,97 - 2,00 (t, J = 6 Hz, 4H), δ 1,72- 1,75 (m, 2H), δ 1,58 - 1,6 (m, 2H)

Síntesis de 2 - (1 - (4-clorofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetonitrilo:



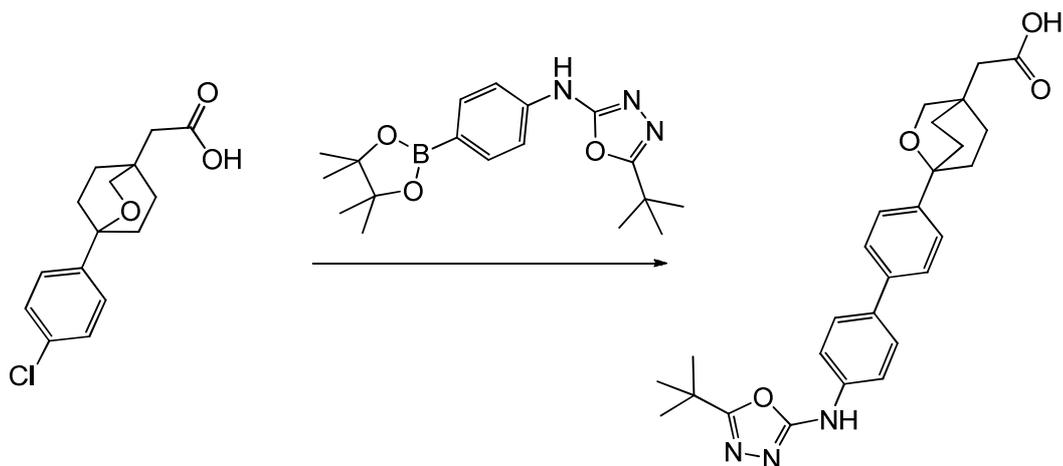
Un reactor de 10L se cargó con 545g de (1 - (4-clorofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) metil 4-metilbencenosulfonato, 73 g de NaCN y 1.1L de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se añadió 4.4 L de agua para precipitar el producto. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 4L de agua dos veces. 337g de sólido blanco se obtuvieron después del secado (rendimiento: 96.13%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26- 7,33 (m, 4H), δ 3,93 (s, 2H), δ 2,23 (s, 2H), δ 02.05 - 02.09 (t, 4H), 1,82 - 1,87 δ (q, 4H)

Síntesis del ácido 2 - (1 - (4-clorofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acético:



5 Un reactor de 5 L se cargó con 293g 2 - (1 - (4- clorofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetonitrilo, 270 g de NaOH, 0,3 L de agua y 1.5 L de EtOH, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 días, luego se añadió 670 g de HCl concentrado para apagar la reacción. El sólido se absorbió mediante filtración para proporcionar 300 g de producto blanco (rendimiento: 95%) después del secado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 7,31- 7,38 (m, 4H), δ 3,82 (s, 2H), δ 2,07 (s, 2H), δ 2.2 - 2.4 (t, 2H), δ 1.67- 1.81 (m, 6H)

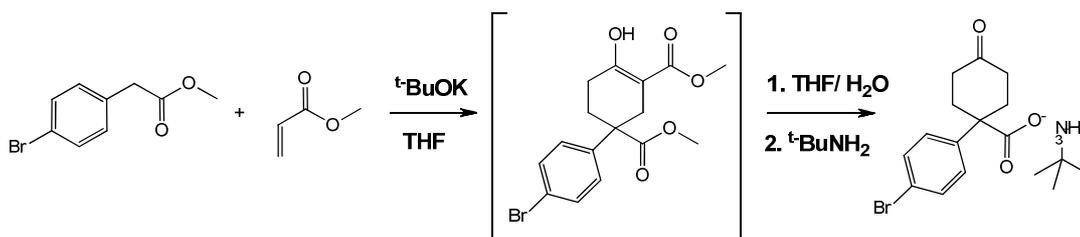
Síntesis del ácido 2- (1- (4'- ((5- (tert- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético



10 Un reactor de 30 L se cargó con 310 g de ácido 2 - (1 - (4- clorofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acético, 457g
 5 - (terc- butil)- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- amina, 4.8L NMP, el
 reactor se purgó con N₂, luego se añadió 30 g Pd (d- tbpf) ₂Cl₂ seguido por 381g de carbonato de potasio y 1L de
 15 agua. La mezcla de reacción se calentó a 96 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se apagó con 550 g de HCl
 concentrado y 700 g de agua. El producto crudose absorbió mediante filtración. La torta cruda se disolvió en 12L de
 EtOH, 2L de THF y 6 L de agua, se añadió 91 g de carbón activo y 82 g de QudruaPure TU, la mezcla se calentó a
 60 °C durante 16 h, después se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró bajo presión
 20 reducida, luego se añadió 5L de EtOH y 1 L de agua a la mezcla resultante. El sólido se absorbió mediante filtración
 para proporcionar 335 g de producto blanco (Rendimiento: 65.8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12,14 (s, 1H), δ
 10,48 (s, 1H), δ 7,62 (s, 2H), δ 7.54- 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,40 δ - 7,42 (q, J = 8 Hz, 2H), δ 3,85 (s, 2H), δ 2.8 a
 2.10 (m, 4H), δ 1,70 - 1,85 (m, 4H), δ 1,35 (s, 9H)

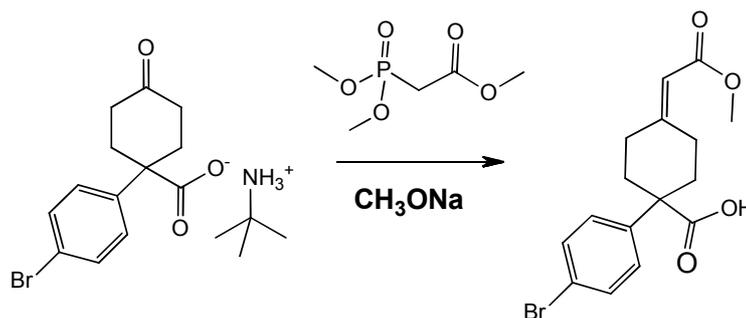
[Ejemplo 25] - Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo

Síntesis de sal de amina de t- butilo del ácido 1 - (4- bromofenil)- 4- oxociclohexanocarboxílico:



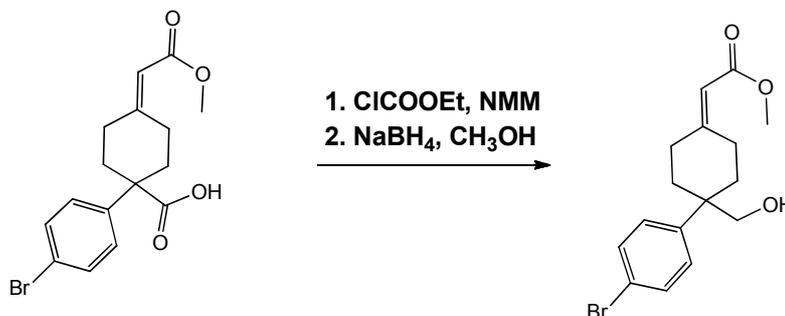
Un reactor de 10L se cargó con 587.7g t- BuOK y 4.8L de THF, luego la mezcla de reacción se enfrió a - 10 °C, seguido por la adición lenta de la mezcla de 600 g de 2 - (4- bromofenil)acetato de metilo y 473.5 g de acrilato de metilo. La mezcla se agitó durante 1 h adicional, luego se calentó lentamente a 25 °C, se añadió 2.5 L de agua y 293.9g de KOH, la mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 6h. El HPLC indicó que todo el material de inicio se había consumido. La fase orgánica se ácidosificó con 280 ml de HCl concentrado, se añadió 5L de MTBE y 3 L de agua, después de la separación de fases, la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 778.3g de aceite amarillo claro, que se disolvió en 5 L de acetonitrilo, seguido por la adición lenta de t- butil amina. El sólido formado se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener un sólido blanco 850 g . (Rendimiento: 87,6%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 - 7,53 (d, 2H), δ 7,27- 7,36 (d, 2H), δ 2,72- 2,76 (t, 2H), δ 2.53- 2.58 (t, 2H), 2,40 δ - 2,44 (t, 2H), 2.20- 2.28 δ (t, 2H), δ 1,62 (s, 9H).

Síntesis del ácido 1 - (4- bromofenil) - 4 - (2- metoxi- 2- oxoetiliden) ciclohexanocarboxílico:



A un reactor de 10 L se cargó 5L MeOH, 280 g de CH₃ONa, y 515g de fosfonoacetato de trimetilo, la mezcla se agitó durante 30 min seguido de la adición lenta de THF (425 g) solución de 700 g del ácido de 1 - (4- bromofenil)- 4- oxociclohexanocarboxílico, la mezcla se agitó durante 16 h, se apagó con solución de HCl 2N, luego se añadió 3L acetato de etilo y 3L agua, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó de nuevo con 3L de agua. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 590 g de sólido blanco (rendimiento: 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,55 (br. s, 1H), δ 7,45- 7,47 (d, 2H), δ 7.29- 7.31 (d, 2H), δ 5,66 (s, 1H), δ 3,68 (s, 3H), δ 2.58- 2.62 (m, 2H), δ 2,25- 2,52 (m, 4H), δ 1,85- 1,12 (m, 2H)

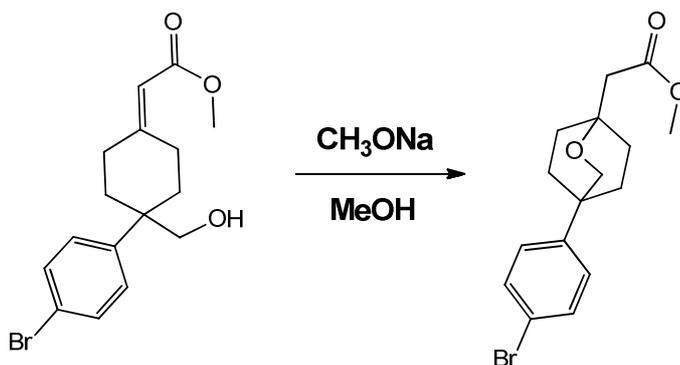
Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil) - 4 - (hidroximetil) ciclohexilideno) acetato de metilo:



A un reactor de 10 L 590 g de ácido 1 - (4- bromofenil) - 4 - (2- metoxi- 2- oxoetiliden) ciclohexanocarboxílico, 190 g de NMM, 3L de THF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió 190 g de cloroformiato de etilo en 1 h y se

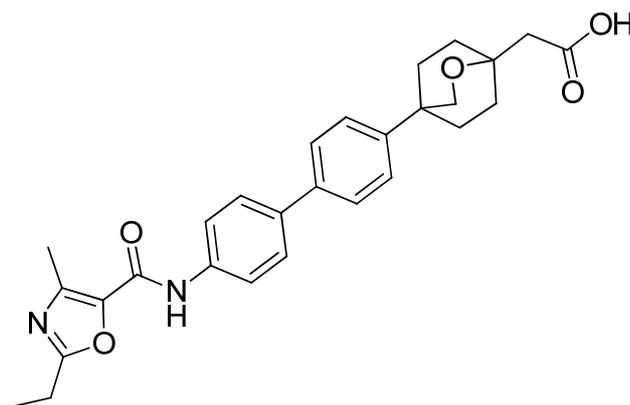
agitó durante 1 h después de la adición. La suspensión se filtró bajo atmosfera N₂, la filtración se volvió a cargar en el reactor y se enfrió a 0 °C, se añadió 1000 ml de MeOH, luego se añadió 150 g de NaBH₄ en 8 porciones. La mezcla se agitó durante otras 2 h, después se apagó con 2000 ml de solución acuosa de HCl 2N. Se añadió 2.5L acetato de etilo y la fase acuosa se separó, la fase orgánica se lavó con 1L de solución 0.5 N de NaOH acuosa dos veces, seguido de 2 L de agua. La fase orgánica se destiló hasta sequedad para proporcionar un aceite 378g amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de 2 - (4 - (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo:

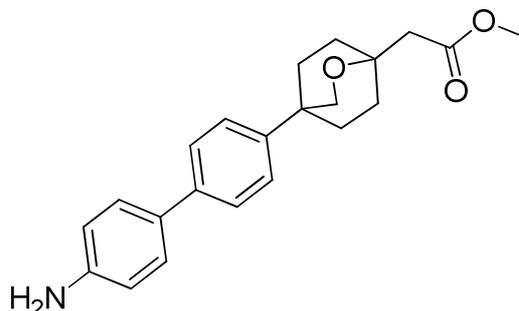


A un reactor de 10 L se cargó con 560 g de 2 - (4 - (4- bromofenil) - 4 - (hidroximetil) ciclohexiliden) acetato de metilo, 5.6 L de MeOH y 107g de CH₃ONa. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 130 g de AcOH para neutralizar metóxido de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a - 5 °C y se agitó durante 2 h. Después, el sólido se absorbió mediante filtración. La torta húmeda se suspendió de nuevo en 150 ml de MeOH y se filtró de nuevo. 280 g de sólido blanco se obtuvieron después de secar (Rendimiento: 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 1,58- 1,74 (m, 8 H) 2,18 (s, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 7,03 - 7,06 (m, 2 H) 7,24 a 7,27 (m, 2 H).

[Ejemplo 26] Síntesis de ácido 2- (4- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético

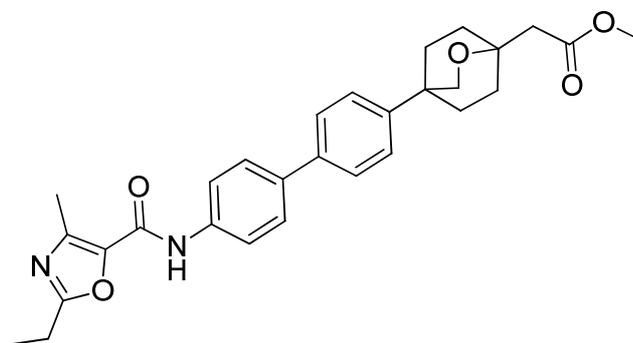


Paso 1: Síntesis de 2 - (4 - (4'- amino- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo



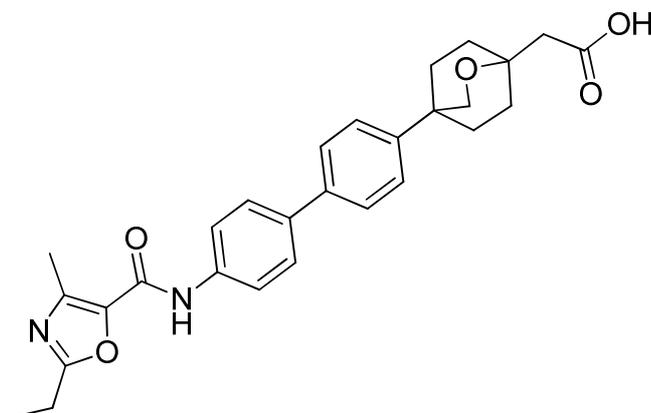
5 A un reactor de 10 L se cargó con 300 g de 2 - (4 - (4 - bromofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo, 252 g 4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il) anilina, 305.6g de K_2CO_3 y 3 L de DMAC, luego el reactor se purgó con N_2 , se añadió 19.5 g de $PdCl_2(dppf)$ seguido por la adición lenta 1.11L de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se mantuvo durante 4 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 9L de agua para precipitar el producto. El sólido se absorbió mediante filtración y se lavó con 1.5L de agua para proporcionar 544.4g de producto marrón. El producto crudo se disolvió en 7.6kg Me- THF y se añadió 90 g de carbon activo. La mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite. La filtración se cambió a heptano y el sólido se absorbió mediante filtración para proporcionar 432 g del producto amarillo (rendimiento 87%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.19- 7.29 (t, 2H), δ 7.3 - 7.13 (t, 4H), δ 6.37- 6,44 (d, 2H), δ 5,09 (br. s, 2H), δ 3,57- 3,71 (s, 2H), 3,32- 3,39 δ (s, 3H), δ 2.15 - 2.22 (s, 2H), δ 1.55- 1.82 (m, 8H).

10 Paso 2: Síntesis de 2- (4- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo



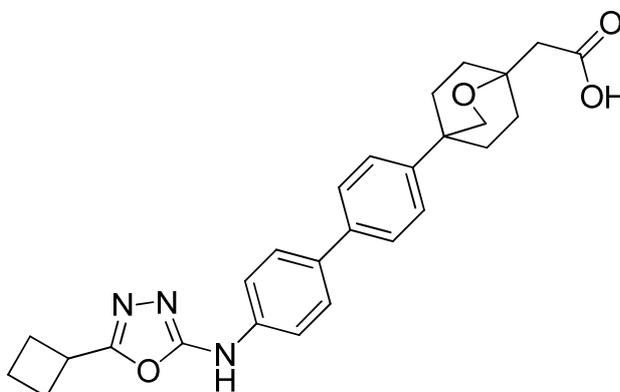
15 A un reactor de 10 L se cargó con 197.5g de ácido 2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxílico, 36.7 g de HOBT, 520.6g de EDCI y 3 L de DMAC, la solución se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente 526.3g de DIPEA. Se añadió 298g de 2 - (4 - (4'- amino- [1,1' - bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 1- il) acetato de metilo en 2.3L de DMAC al reactor. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió 4.5L de agua a la mezcla de reacción para precipitar el producto crudo. La torta húmeda se secó para obtener 458.8g del producto (Rendimiento: 91%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,92 - 9,95 (s, 1H), δ 7,56- 7,66 (d, 2H), 7,33- 7,45 δ (t, 4H), δ 7.11 - 7.20 (d, 2H), δ 3,61 - 3,71 (s, 2H), 3,31 - 3,41 δ (s, 3H), δ 2.56- 2.66 (q, 2H), δ 2.13 - 2.23 (d, 5H), δ 1,55- 1,85 (m, 8H), δ 1.4 - 1.13 (t, 3H).

20 Paso 3: Síntesis de ácido 2- (4- (4'- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



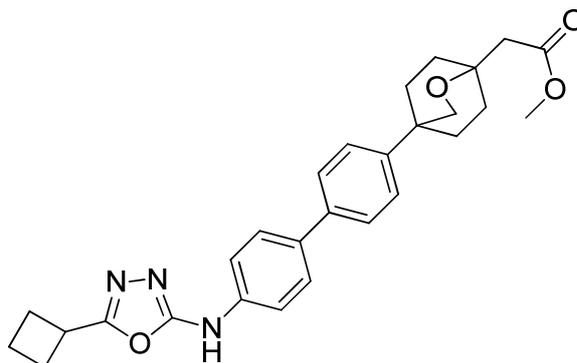
A un reactor de 10 litros se cargó con 354.6g de 2-(4-(4'-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-
 il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo, 3L de THF, 1 L de agua y 91.5g de LiOH, la mezcla se agitó
 5 durante 16 horas y se apagó con 2.1l de HCl 1N, luego THF se destiló bajo presión reducida. El sólido se absorbió
 mediante filtración y se lavó con 1L de agua. La torta se disolvió en 10L de THF, y se añadió 69g de carbón activo.
 Después de agitar durante 16 h, el carbón activo se filtró y el filtrado se concentró a un residuo de 5L. Finalmente,
 Se añadió lentamente 10L heptano, el sólido se absorbió mediante filtración, se secó bajo vacío para obtener 293.8
 g del producto (Rendimiento: 90%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 10.13 a 10.17 (s, 1H), δ 7.79- 7.86 (d, 2H),
 7.56 - 7.66 δ (t, 4H), 7.35 - 7.41 δ (d, 2H), δ 3.87- 3.93 (s, 2H), 2.79- 2.88 δ (q, 2H), 2.37- 2.43 δ (s, 3H), 2.30- 2.35 δ
 10 (s, 2H), δ 1.83- 2.06 (m, 8H), δ 1.27- 1.35 (t, 3H).

[Ejemplo 27] Síntesis de ácido 2-(4-(4'-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético



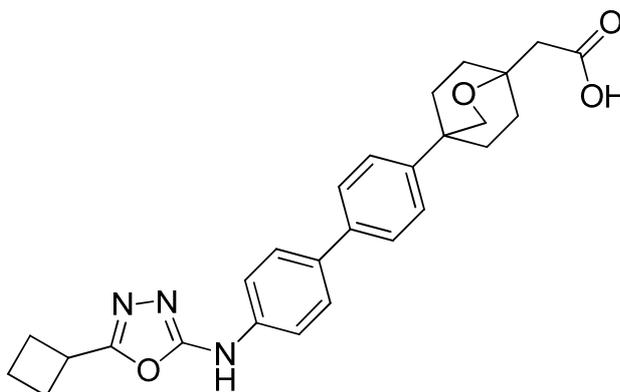
Paso 1: Síntesis de 2-(4-(4'-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetato de metilo

15



Se purgó N₂ en el reactor de 10L, luego, se añadió 5- ciclobutil- N- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioxaborolan- 2- il) fenil) - 1,3,4- oxadiazol - 2- amina (1b, 415 g, 1,216 mol), 2 - (1 - (4- bromofenil)- 2- oxabicyclo [2.2.2] octan- 4- il) acetato de metilo (1a, 375 g, 1.105mol), Cs₂CO₃ (792, 2.432mol) en el reactor, se añadió THF (4050ml) y agua (1350 ml) después de que N₂ se purgó en el reactor 10L durante más 30min. cat. Pd- 118 (18.0 g, 27.63mmol) La solución de color negro se calentó a reflujo (JT = 70 °C, IT = 65 °C), y se agitó a esa temperatura durante 18 h. Filtrado en un filtro PSC. La mezcla resultante se enfrió y se concentró para eliminar la mayor parte del THF. Se añadió 3000 ml de MeOH y 2000 ml de agua para realizar el intercambio de solvente. Se añadió 2000ml de MeOH y se concentró. Una vez que apareció gran cantidad de precipitación, se realizó la filtración, la torta se lavó con 700 ml de MeOH/agua (v/v) tres veces, y luego con 700 ml de agua tres veces. Luego la torta se secó al aire. Se purgó N₂ en el reactor de 20L, 2- (4- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (615g, qHNMR: 71.48%,) y se añadió 2 metiltetrahidrofuranoo- (13000ml) y THF (5300ml) en el reactor. Se añadió QuadraSil MP (123 g) y carbón activado (123 g). Una suspensión de color gris se calentó a reflujo durante 18 h. Se realizó la filtración con solución caliente a través de celulosa microcristalina con aproximadamente altura de 3 cm, la torta se lavó con 2- MeTHF (700 ml * 3), El filtrado se combinó y se concentró, después de eliminar la mayor parte del solvente, se añadió heptano (3000 ml) en la mezcla para realizar un intercambio de solventes, una gran cantidad de precipitación amarilla apareció en la mezcla, después el volumen total fue de aproximadamente 8L, la mezcla se enfrió. Se realizó la filtración, la torta de color amarillo- blanco se lavó con heptano (1000 ml), luego el sólido se secó al aire (395g, Rendimiento: 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,83- 2,00 (m, 10 H), δ 2,31 - 2,33 (m, 4H), δ 2,41 (s, 2H), δ 3,58 (s, 3H), 3,63 δ- 3,69 (m, 1H), δ 3,88 (s, 2H), δ 7,35 a 7,37 (d, J = 8,5, 2H), δ 7,55 - 7,58 (d, J = 8.5,2 H), δ 7,62 (s, 4H), δ 10,49 (s, 1H)

Paso 2: Síntesis de ácido 2- (4- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético



se purgó N₂ en el reactor de 20L, se añadió 2- (4- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acetato de metilo (1d, 352 g) en el reactor, luego se añadió LiOH.H₂O (62.38g), THF (7000 ml) y H₂O (3500 ml). se obtuvo una solución de color amarillo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tratamiento: La mezcla se enfrió a 0 grado, se añadió por goteo HCl 1 N (aproximadamente 1500 ml) a la mezcla de los anteriores para ajustar el valor de pH a aproximadamente 4, apareció una cantidad de precipitación blanca. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más a 20 grados, la mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del THF, se realizó la filtración, el sólido blanco se lavó con agua (800 ml *3), el pH del solvente fue de

aproximadamente 6, luego el sólido blanco se secó en un horno a 50 grados durante 18 h. sólido de color blanco (335 g, Rendimiento: 98.1%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 1,62 - 1,82 (m, 10 H), δ 2.6 - 2.14 (m, 6H), δ 3,43-3,47 (td, 1H), δ 3,66 (s, 2H), δ 7.13 - 7.15 (m, 2H), δ 7,33- 7,35 (m, 2H), δ 7,40 (S, 4H), δ 10,27 (s, 1H)

Ensayos biológicos

- 5 La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se puede evaluar por el siguiente ensayo de inhibición.

Ensayo de inhibición de la DGAT1

10 La preparación de enzima utilizada en este ensayo es una preparación de membrana a partir de células Sf9 que sobreexpresan 6DGAT1 humana (His). Durante todas las etapas las muestras se enfriaron a 4 °C. Las células Sf9 que expresan (His) 6DGAT1 humana se descongelaron a temperatura ambiente y se re-suspendieron en una relación 10:1 (mL buffer/g de células) en HEPES 50 mM, inhibidor de proteasa completo 1x, pH 7,5. El pellet re-suspendido se homogeneizó durante 1 min utilizando un homogeneizador Brinkman PT 10/35 con un generador de 20 mm. Las células fueron lisadas utilizando AvestinEmulsiflex (enfriado a 4 °C) a 10.000 a 15.000 psi. El lisado se centrifugó a 100.000 xg durante 1 h a 4 °C. Se eliminó el sobrenadante y los pellets se resuspendieron en HEPES 50 mM, inhibidor de proteasa completo 1x, pH 7,5 a 1/6 del volumen de sobrenadante. Los pellets resuspendidos se agruparon y homogeneizaron con 10 golpes de un mortero de teflón impulsado por un motor Glas-Col en su configuración número 70. La concentración de proteína de la preparación de membrana se cuantificó usando el ensayo de proteínas BCA con SDS al 1%. La preparación de membrana se dividió en alícuotas, se congeló en hielo seco, y se almacenó a 80 °C.

20 Para 50 mL, 25 mL solución amortiguadora Stock del ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico (HEPES) 2.0 M, 0.5 ml de MgCl₂ 1 M (concentración final 5 mM), y 24.5 ml de H₂O Milli-Q se añaden al al homogeneizador Wheaton Potter-Elvehjem de 55 mL. La preparación de enzimas (0.1 ml) se añadió al buffer y la mezcla se homogeneizó con 5 pasadas en hielo utilizando el sistema homogeneizador de velocidad variable Glas-Col en la configuración 70.

25 Para 50 ml, se añadieron 0.5 ml de dioleína 10 mM a 9.5 mL de EtOH en un tubo de centrifuga cónico con tapa rosca Falcon 50 mL. Se añadieron cinco ml de acetato sódico 10 mM pH 4.5 seguido por 0.5 ml de oleoil-CoA 10 mM. Por último, se añade los restantes 4.5 ml de acetato sódico 10 mM pH 4,5 seguido por 30 ml de agua Milli-Q. La solución debe agitarse suavemente con la mano para inducir la mezcla. Las concentraciones finales de EtOH y acetato de sodio son 20% y 2 mM, respectivamente.

30 Se disolvieron compuestos secos en el volumen apropiado de DMSO a una concentración final de 10 mM. Un gráfico dosis-respuesta de 10 puntos en 3 fases de utilizado para evaluar la potencia del compuesto. Todas las diluciones se realizaron en DMSO en una microplaca Greiner de 384 pozos.

1. Se agregó 2 µL de compuesto en DMSO a los pozos apropiados. 2 µl de DMSO se añadió a controles de 100% de actividad y 100% de inhibición.

35 2. Se añadió 25 µl de mezcla de enzimas a todos los pozos y las placas se incuban durante 10 min a temperatura ambiente.

3. Se añadió 10 µL de ácido acético glacial al 20% a los pozos de control de 100% de inhibición. Las placas se agitaron con un equipo vórtex Troemner multitubo (en configuración número 7 durante 10 segundos).

40 4. Se añadió 25 µL de mezcla de sustrato a todos los pozos. Las placas se agitaron en vortex utilizando un equipo vórtex Troemner multitubo (en configuración número 7 durante 10 segundos). La placa o placas se incubaron durante 30 min a TA.

5. Se añadió 10 µL de apagado de ácido acético al 20% a todos los pozos. Las placas se agitaron en un equipo vórtex Troemner multitubo (en configuración número 7 durante 10 segundos).

6. Se adicionaron 50 µL de un patrón interno de 1-butanol tripalmitoleato de glicerilo a todos los pozos.

7. Las placas se sellaron con un sellador de placas ultra fuerte utilizando un termo-sellador.

45 8. Las placas se agitaron utilizando equipo vórtex Troemner multitubo (en configuración 7 10 durante 5 min).

9. Las placas de centrifugaron a 162 x g (1.000 rpm para rotor GH-3.8) durante 5 min utilizando la centrifuga de mesa Beckman GS-6R.

Las muestras se analizaron por LC/MS/MS utilizando una aparato Waters 1525µ LC y Quattro micro API MS. Cuando se indica, se utilizó tripalmitoleína como un estándar interno para controlar la variación de instrumento.

50 Condiciones HPLC:

Columna: Thermo Betabasic 4, 2.1 X 20 mm

Solvente: Formiato de amonio 10 mM, Ácido fórmico al 0.1%, 2% de agua, metanol al 98%

Ejecución Isocrática: 0.5 ml por minuto

Tiempo de ejecución: 1 minuto

- 5 Los datos se convierten a porcentaje de inhibición antes de ajuste de curvas usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{respuesta al compuesto} - \text{respuesta del control (100\% de inhibición del control)})}{(\text{respuesta del control (100\% de actividad del control)} - \text{respuesta del control (100\% de inhibición del control)})} \times 100$$

Usando el método descrito anteriormente, se mostró que los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibitoria con valores de IC₅₀ que van desde 0,001 μM a 100 μM.

- 10 Ensayo celular para medir la actividad de inhibidores de la DGAT1 en células de mamífero.

Células C2C12 son una línea celular de musculo esquelético de ratón inmortal que muestra un enriquecimiento de 8 veces para M DGAT1 frente a DGAT2. Las células C2C12 se cultivaron de forma rutinaria en matraces de 150 cm² con DMEM (glucosa 25 mM) conteniendo FBS al 10%, L-glutamina 4mM, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomycin (30 ml por matraz), a 37 ° C, CO₂ al 5% y 95% de humedad. Todos los estudios se realizaron en células en el paso 10 o menos.

- 15 Células C2C12 fueron sembradas en placas de 96 pozos en DMEM conteniendo glucosa 4.5 mM y FBS al 10%, 18 h (a 37 °C) antes del ensayo (se utilizan todos los pozos de la placa). Después de 18 h de incubación, el medio de siembra fue reemplazado luego con DMEM (glucosa 5 mM) conteniendo oleato 250 μM (en complejo con BSA) y los compuestos o DMSO, durante 2 horas (a 37 ° C). Los compuestos se añadieron a una dilución de 1:3, 11 puntos y control de DMSO, la concentración inicial fue por lo general 40 μM. Cada punto se dosificó por cuadruplicado permitiendo dosificar 2 compuestos por placa. El medio se retiró al final de la incubación y se añadió 200 μl/pozo de 1-butanol. El 1-butanol contenía un estándar interno, tripalmitoleína (2 μM). Las placas se sellaron con un sellador de placas adhesivo y se dejaron a temperatura ambiente durante al menos 30 min, después se centrifugaron a 209 x g durante 5 min.

- 25 Los extractos butanólicos se transfirieron a placas LC-MS de 384 pozos (80 μl/pozo) y la placa se termoselló con un sellador de placas de papel de aluminio. Las placas de 384 pozos conteniendo las muestras se centrifugaron a 209 x g durante 5 min antes de la carga en la LC-MS.

Las muestras se analizaron por LC/MS utilizando un aparato Waters 1525μ LC y Quattro micro API MS.

- 30 Cuando se indica, se utilizó tripalmitoleína como un estándar interno para el control de variación por instrumento. Condiciones de HPLC como antes.

La Tabla 1 a continuación muestra la actividad inhibidora (valores de CI₅₀) de los compuestos representativos a DGAT1 humana.

Tabla 1: Actividades de los compuestos de la invención en el ensayo de DGAT1

Compuesto	Nombre	DGAT1 IC ₅₀ (μM)	DGAT1-C2C12 IC ₅₀ (μM)
1	Ácido 2- (4- (4- (5- (5-terc- butil- 1,3,4-oxadiazol- 2- ilamino)piridin- 2- il)fenil)- 2-oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.345	0.288
2	Ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4-oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2-oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.12	0.4125
3	Ácido 2- (4- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4-tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2-oxabicyclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.0535	0.015

ES 2 624 291 T3

Compuesto	Nombre	DGAT1 IC ₅₀ (μM)	DGAT1- C2C12 IC ₅₀ (μM)
4	Ácido 2- (4- (4- (2- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)pirimidin- 5- il)fenil)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	14	2.5
5	Ácido 2- (4- (4- (6- ((5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- il)amino)piridin- 3- il)fenil)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.375	1.24
6	Ácido 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- tiadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.0125	0.002
7	Ácido 2- (4- (4'- (5- ciclobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.0902	0.016
8	Ácido 2- (4- (4'- (5- terc- butil- 1,3,4- oxadiazol- 2- ilamino)bifenil- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.099	0.009
9	Ácido 2- (4- (4'- ((5- ciclopropil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	230	528
10	Ácido 2- (4- (4'- (2- etil- N,4- dimetiloxazol- 5- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.36	0.056
11	Ácido 2- (4- (4'- (2- Etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)bifenil- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.93	0.056
12	Ácido 2- (4- (4- (5- (2- metil- 5- (trifluorometil)oxazol- 4- carboxamido)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.8775	NA
13	Ácido 2- (4- (4- (5- (2- etil- 4- metiloxazol- 5- carboxamido)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.68	0.098
14	Ácido 2- (4- (4- (5- ((5- (terc- butil)oxazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.13	0.108
15	Ácido 2- (4- (4'- ((5- (terc- butil)oxazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.044	0.007
16	Ácido 2- (4- (4'- ((5- isobutil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.06	0.038
17	Ácido 2- (4- (4'- ((5- neopentil- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 1- il)acético	0.053	0.031
18	Ácido 2- (1- (4'- ((5- (terc- butil)- 1,3,4- oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2- oxabicciclo[2.2.2]octan- 4- il)acético	0.12	0.016

Compuesto	Nombre	DGAT1 IC ₅₀ (μM)	DGAT1- C2C12 IC ₅₀ (μM)
19	Ácido 2- (1- (4'- ((5- ciclobutil- 1,3,4-oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2-oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético	0.26	0.006
20	Ácido 2- (1- (4'- (2- etil- 5- metiloxazol- 4- carboxamido)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 2-oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético	2.9	0.16
21	Ácido 2- (1- (4- (5- ((5- ciclobutil- 1,3,4-oxadiazol- 2- il)amino)piridin- 2- il)fenil)- 2-oxabicyclo[2.2.2]octan- 4- il)acético	0.36	0.944
22	Ácido 2- (4- (4'- ((5- (terc- butil)- 1,3,4-oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)acético	1.7	0.296
23	Ácido 3- (4- (4'- ((5- (terc- butil)- 1,3,4-oxadiazol- 2- il)amino)- [1,1'- bifenil]- 4- il)- 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan- 1- il)propanoico	0.084	0.267

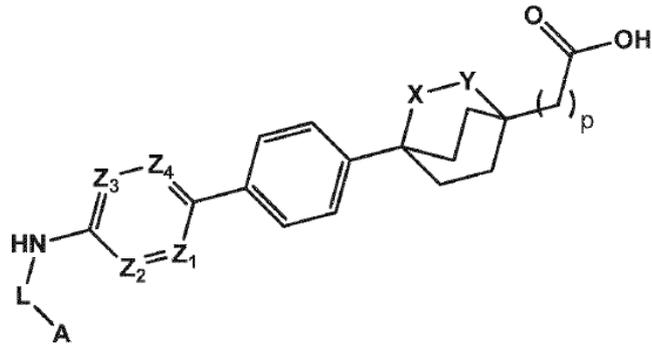
Conclusiones

Se puede observar que los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la DGAT1 y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones mediadas por la DGAT1 tales como los trastornos metabólicos descritos en este documento.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



(I)

en donde

5 p es 1, 2 o 3;

X es O o CH₂;

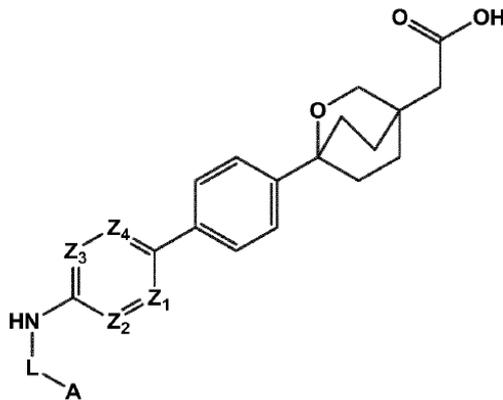
Y es O, CH₂ o está ausente, en la que exactamente uno de X e Y es O;

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son cada uno, independientemente, N o CH;

L es C (O) o está ausente; y

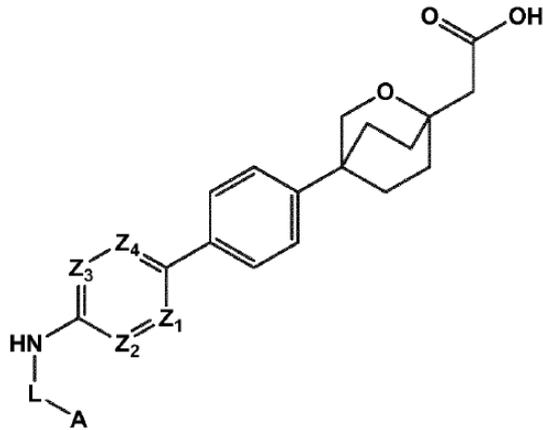
10 A es un oxazol, tiazol, oxadiazol o tiadiazol sustituido, sustituido con al menos un C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ o alquilo cicloalquilo o C₁₋₆ haloalquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (II) o una sal o solvato del mismo:



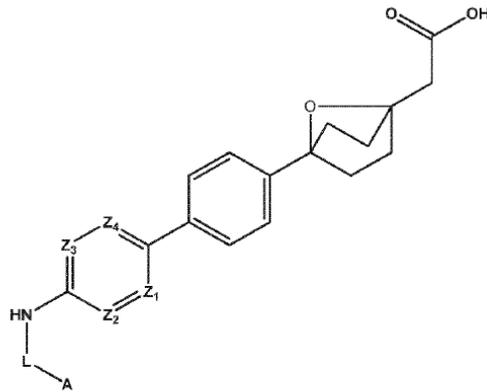
(II).

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (III) o una sal o solvato del mismo:



(III).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (IV) o una sal o solvato del mismo:

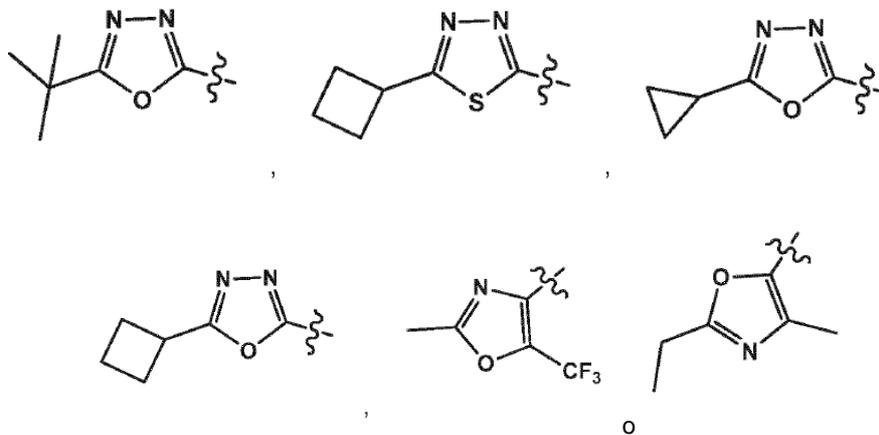


(IV).

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1- 4 o una sal o solvato del mismo, en donde Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son todos CH.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal o solvato del mismo, en donde L es C(O).

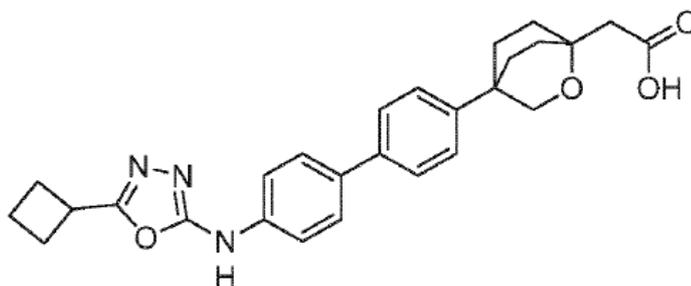
10. 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal o solvato del mismo, en donde A se selecciona a partir de:



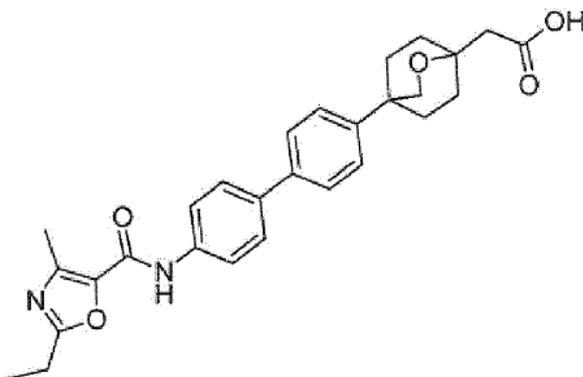
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo, cuyo compuesto se selecciona a partir de:

- ácido 2-(4-(4-(5-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-((5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(2-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)pirimidin-5-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 5 ácido 2-(4-(4-(6-((5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)piridin-3-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(5-tert-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 10 ácido 2-(4-(4'-(2-etil-N,4-dimetiloxazol-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-(2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-(5-((5-tert-butil)oxazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 15 ácido 2-(4-(4'-((5-(tert-butil)oxazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-((5-isobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-((5-neopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético;
 ácido 2-(1-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;
 ácido 2-(1-(4'-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;
 20 ácido 2-(1-(4'-(2-etil-5-metiloxazol-4-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;
 ácido 2-(1-(4-(5-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)piridin-2-il)fenil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)acético;
 ácido 3-(4-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-il)propanoico; o una sal o solvato del mismo;
 25 ácido 2-(1-(4'-((5-(tert-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético;
 ácido 2-(4-(4'-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético; y
 ácido 2-(4-(4'-((5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético.

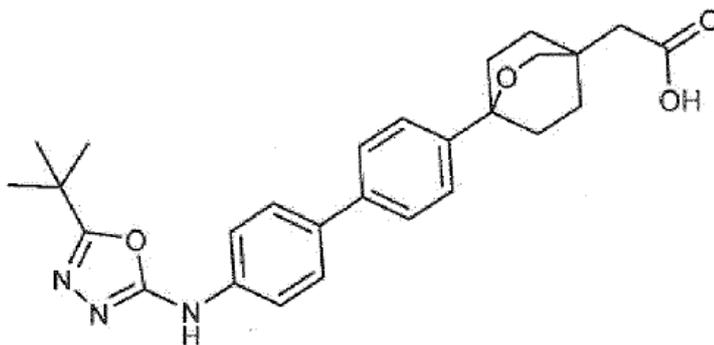
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 2-(4-(4'-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)bifenil-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético, o una sal o solvato del mismo, que tiene la siguiente fórmula:



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 2-(4-(4'-(2-etil-4-metiloxazol-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acético, o una sal o solvato del mismo, que tiene la siguiente fórmula:



5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 2-(1-(4'-((5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)acético, o una sal o solvato del mismo, que tiene la siguiente fórmula:



12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

10 13. Una combinación, en particular, una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un segundo agente terapéuticamente activo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso como un medicamento.

15 15. Un inhibidor de la DGAT1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para utilizar en la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad o afección que se selecciona entre el síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, e hiperlipoproteinemia Tipo V.

16. Un inhibidor de la DGAT1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para utilizar en la reducción de los niveles de triglicéridos posprandiales en los pacientes que sufren de una enfermedad o afección que se selecciona entre el síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, e hiperlipoproteinemia Tipo V.

20 17. Un inhibidor de la DGAT1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en la prevención, retraso de la progresión o el tratamiento de pancreatitis en pacientes que sufren de una enfermedad o afección que se selecciona entre el síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, e hiperlipoproteinemia Tipo V.

25 18. Un inhibidor de la DGAT1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de episodios recurrentes de pancreatitis, la deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retinalis), y déficits neurocognitivos leves.