(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 645 728**

(51) Int. Cl.:

C07D 451/06 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2011** **PCT/US2011/062724**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012** **WO12087519**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2011** **E 11796872 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2655370**

(54) Título: **Composiciones y métodos para modular el FXR**

(30) Prioridad:

20.12.2010 US 201061425189 P
01.11.2011 US 201161554297 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

TULLY, DAVID C.;
RUCKER, PAUL VINCENT;
ALPER, PHILLIP B.;
MUTNICK, DANIEL y
CHIANELLI, DONATELLA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 645 728 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

Composiciones y métodos para modular el FXR

Campo Técnico

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores X fernesoides (FXRs).

Antecedentes

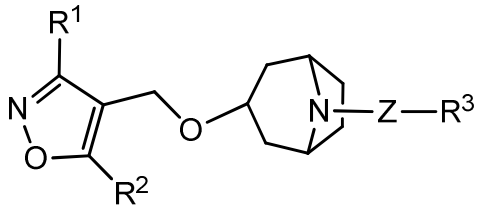
El receptor X fernesoide (FXR) es un miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa principalmente en el hígado, el riñón y el intestino (véase, por ejemplo, Seol et al. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85 y Forman et al. (1995) Cell 81:687-693). Funciona como un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR) y se une a los elementos de respuesta en los promotores de los genes diana para regular la transcripción de genes. El heterodímero FXR-RXR se une con la más alta afinidad a un elemento de respuesta de repetición invertida-1 (IR-1), en el que los hexámeros de unión de receptores de consenso están separados por un nucleótido. FXR es parte de un proceso interrelacionado, en el que FXR es activado por los ácidos biliares (el producto final del metabolismo del colesterol) (véase, por ejemplo, Makishima et al. (1999) Science 284: 1362-1365, Parks (1999) Science 284:1365-1368, Wang (1999) Mol. Cell. 3:543-553), que sirven para inhibir el catabolismo del colesterol. Véase también, Urizar (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317.

FXR es un regulador clave de la homeostasis del colesterol, la síntesis de triglicéridos y la lipogénesis. (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20 (8): 1047-57). Además del tratamiento de la dislipidemia, múltiples indicaciones para FXR han sido descritas, incluyendo el tratamiento de la enfermedad hepática, diabetes, enfermedades relacionadas con la vitamina D, efectos secundarios inducidos por fármacos y la hepatitis. (Crawley, supra). El documento WO2009012125 A1 describe determinados compuestos y composiciones supuestamente útiles para tratar dislipidema y enfermedades relacionadas. Aunque se han logrado avances en el desarrollo de nuevos agonistas de FXR, todavía hay suficiente campo para mejoras. Es objeto del presente invento proporcionar compuestos novedosos que sean agonistas o parcialmente agonistas de FXR que exhiban propiedades fisicoquímicas, propiedades ADME (adsorción, distribución, metabolismo, y excreción) in vitro y/o in vivo superiores a agonistas de FXR conocidos y/o una farmacocinética superior in vivo.

Divulgación de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores X fernesoides (FXR). La invención es como se define en las reivindicaciones. En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que actúan como agonistas o agonistas parciales del FXR.

Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden definirse por la fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

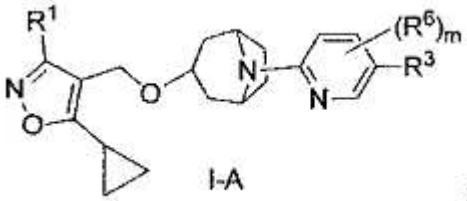
Z es fenileno, cicloalquileno C_{5-7} o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6 seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^1 es fenilo, piridilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, espiro[2,3]hexanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, espiro[2,5]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexano-6-ilo, espiro[2,3]hexano-5-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, espiro[2,5]octan-4-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{1a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^2 es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};
R^3 es-X-CO_2R^4, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ o tetrazolilo, donde X es un enlace, alquileno C_{1-2} o ciclopropilo, y

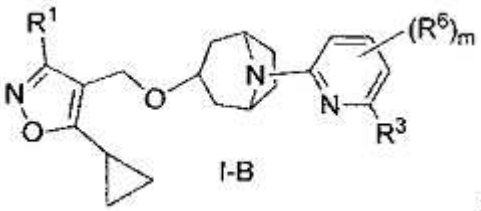
R, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

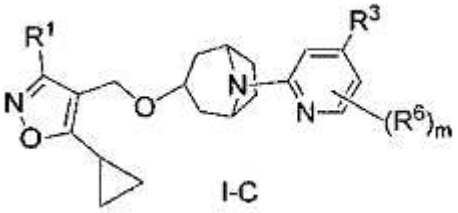
Los compuestos de la invención se definen por la fórmula (I) en donde R^2 es ciclopropilo.

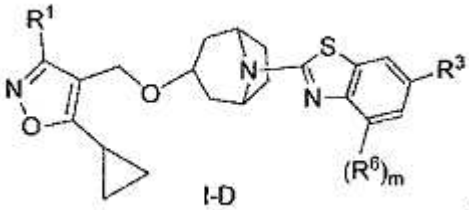
Los compuestos de la invención pueden definirse por la fórmula (I), en donde Z es fenileno, piridileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, tizolileno, benzotiazolilo, benzo[d]isotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo, 1H-indolilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzo[d]isoxazolilo, quinazolinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a piridinilo], cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6 seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, o ciclopropilo.

Por ejemplo, los compuestos como se describen en el presente documento pueden seleccionarse del grupo que consiste en:


I-A ;

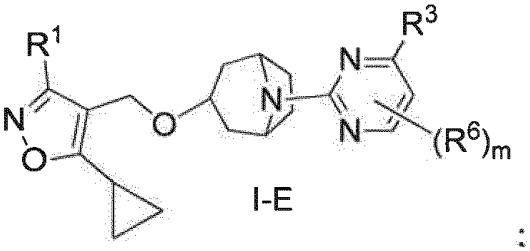

I-B ;

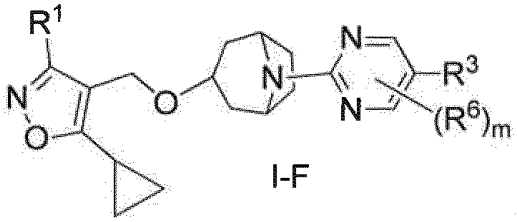

I-C y

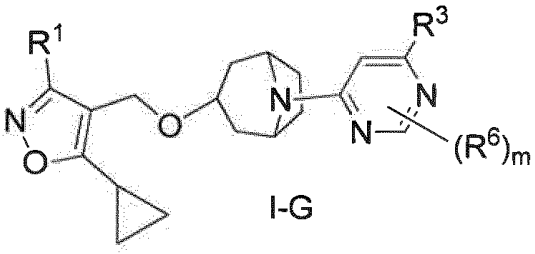

I-D ;

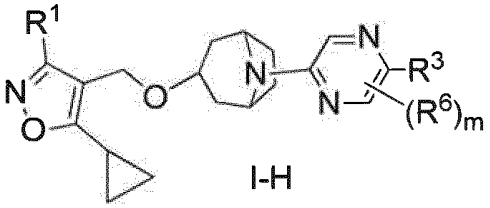
o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable o del mismo; m es 0-1, y R^1, R^3 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

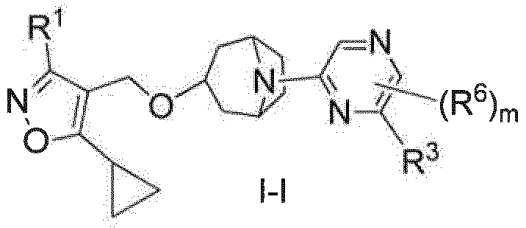
Por ejemplo, los compuestos como se describen en el presente documento pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en:


I-E ;

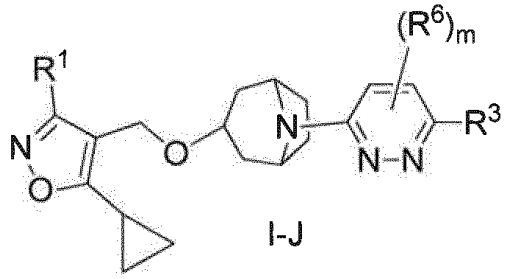

I-F ;


I-G ;

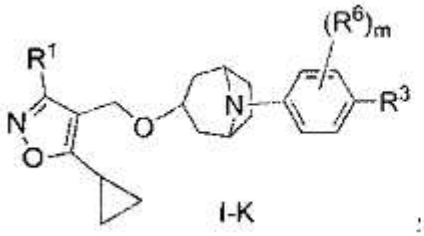

I-H ;



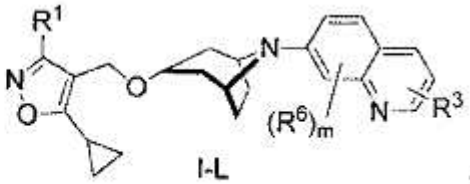
I-I



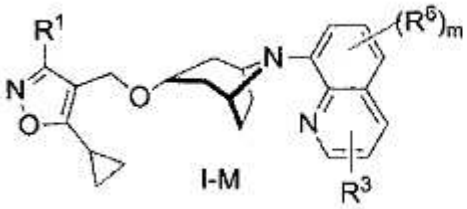
I-J



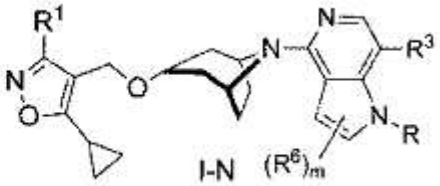
I-K ;



I-L ;



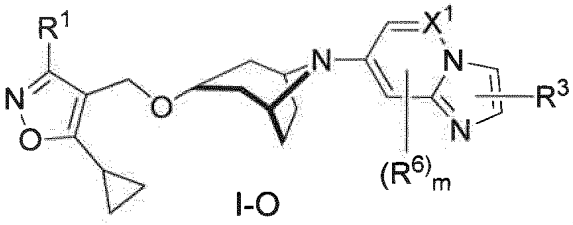
I-M y



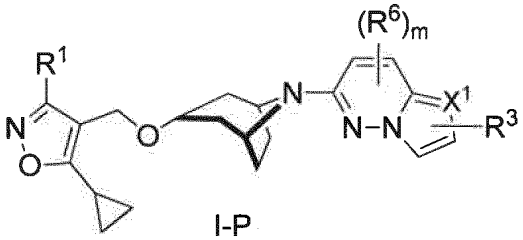
I-N

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; m es 0-1, y R^1, R^3 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

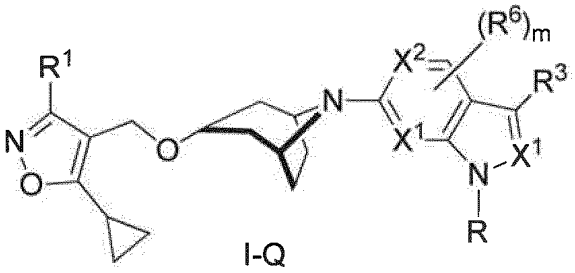
Por ejemplo, los compuestos como se describen en el presente documento pueden seleccionarse del grupo que consiste en:



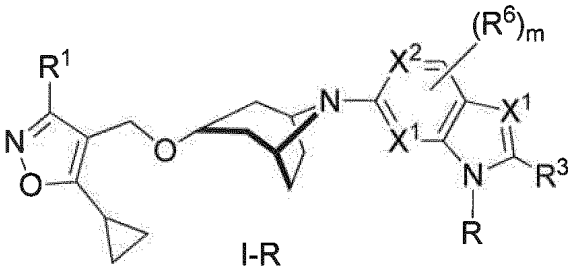
I-O ;



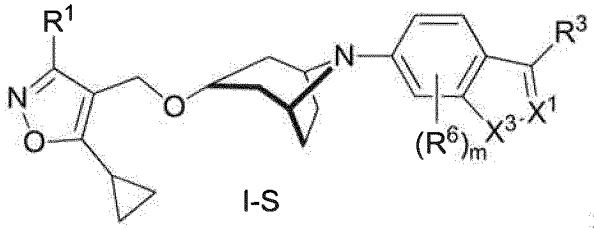
I-P .



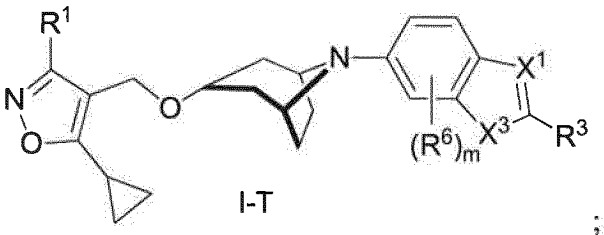
I-Q



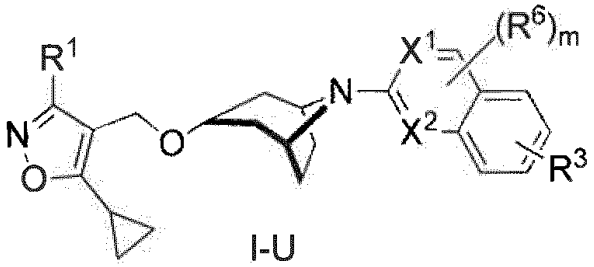
I-R



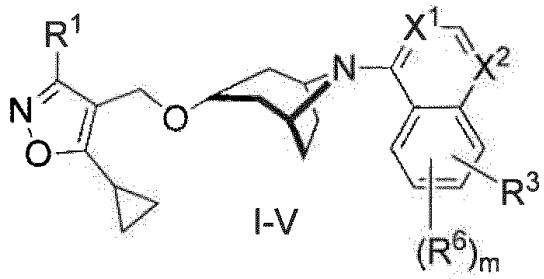
I-S ;



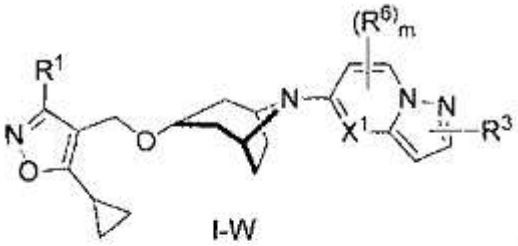
I-T ;



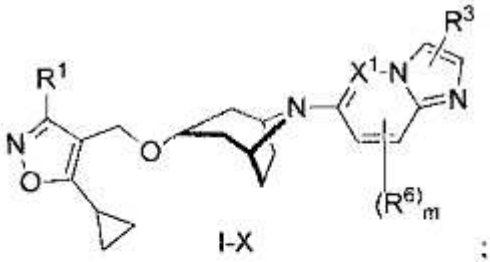
I-U



I-V

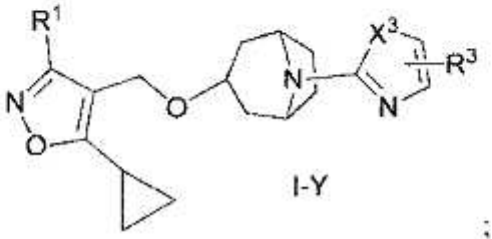


I-W ;



I-X ;

y



I-Y ;

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH o CR^6;
X^3 es O o S;
R^6 puede acoplarse a cualquier posición en el anillo;
m es 0-1, y R^1, R^3 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden definirse por la fórmula (I) y (IA)-(IY), en donde R^1 es fenilo sustituido con 1-3 R^{1a}, y R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}.

En una octava realización, los compuestos de la invención se definen por la fórmula (I) y (IA)-(IY) en cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R^3 es-X-CO_2R^4; X es un enlace y R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

En una novena realización, los compuestos de la invención se definen por la fórmula (I) y (IA)-(IY) en cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R6 es metilo, metoxilo, flúor o trifluorometoxilo.

Los compuestos específicos de la invención se seleccionan a partir del grupo que consiste en:

2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-

benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-{2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-il}propan-2-ol;
2-{2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-il}propan-2-ol;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxamida;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxamida;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxamida;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxamida;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-

il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
5-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirazin-2-carboxilato de metilo;
5-[(1R,3r,5S)-(3-((5-ciclopropil-3-((1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-(3-((5-ciclopropil-3-((1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil)-isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)]-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclohexil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
2-(3-((3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-(3-((3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-6-metilpirimidin-4-

carboxílico;
ácido 2-[3-[(3-ciclohexil-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(3-ciclohexil-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(3-ciclohexil-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(3-ciclohexil-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-fenilciclopropil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-fenilciclopropil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-(trifluorometil)ciclopropil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-metilciclopropil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(3,5-diciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(3,5-diciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(3,5-diciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(3,5-diciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo;
ácido 2-[3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2.5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-6-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-({2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)acético;
ácido 2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)acético;
ácido 2-({2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)acético;
ácido 2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)acético;
ácido 2-({6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-il}formamido)acético;
ácido 2-({6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-il}formamido)acético;
ácido 2-({2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-

1,3-benzotiazol-6-ilformamido)acético;
ácido 2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)acético;
ácido 2-({2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-il}formamido)etano-1-sulfónico;
ácido 2-({6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-il}formamido)etano-1-sulfónico;
5-bromo-6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
5-bromo-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabi-ciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
5-ciclopropil-6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinato de metilo;
5-ciclopropil-6-((1R,3r,5S)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinato de metilo;
ácido 5-ciclopropil-6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 5-ciclopropil-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-

metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
2-{6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-il}acetato de metilo;
2-{6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-il}acetato de metilo;
ácido 2-{6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridm-3-il}acético;
ácido 2-{6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridm-3-il}acético;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-

il]pirimidin-4-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-4-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-4-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpiridin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpiridin-4-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-

(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
4-cloro-6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
4-cloro-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabi-ciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 4-cloro-6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 4-cloro-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridazin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridazin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridazin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridazin-3-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-

il]pirimidin-5-carboxílico;
5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-5-carboxílico;
5-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico;
6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico;
5-ciclopropil-6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
5-ciclopropil-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 5-ciclopropil-6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 5-ciclopropil-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
2-cloro-6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
2-cloro-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
6-cloro-2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-

carboxilato de metilo;
6-cloro-2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo;
5-bromo-6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
5-bromo-6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3.5-difluorobenzoato;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoato;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3.5-difluorobenzoato;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoato;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3.5-difluorobenzoato;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoato;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
4-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato;
4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato;
ácido 4-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
4-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoato;
4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoato;
ácido 4-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3,5-difluorobenzoico;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato de metilo;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato de metilo;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato de metilo;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoato de metilo;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;

ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzoico;
4-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzonitrilo;
3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-[2-fluoro-4-(5H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano;
(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-[2-fluoro-4-(5H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]-8-azabiciclo[3.2.1]octano;
4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzamida;
4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-3-fluorobenzamida;
6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
ácido 7-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-3-carboxílico;
ácido 7-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]benzoico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]benzoico;
ácido 1-{4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil}ciclopropano-1-carboxílico;
ácido 1-{4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]fenil}ciclopropano-1-carboxílico;
ácido 5-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-

benzotiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzotiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
ácido 8-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-3-carboxílico;
ácido 8-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzoxazol-3-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-benzofuran-2-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-fluoro-1,2-benzotiazol-3-carboxílico;
ácido 7-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;
ácido 7-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
ácido 2-[3-({3-[biciclo[3.1.0]hexan-6-il]-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({3-[(1R,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-6-il]-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[1-metilbiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1R,5R,6S)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexan-6-il]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(3-ciclopentil-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(3-ciclopentil-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(5-ciclopropil-3-espiro[2.3]hexan-5-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.3]hexan-5-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-

4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-4-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-[(5-ciclopropil-3-{espiro[2.5]octan-4-il}-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({3-[biciclo[4.1.0]heptan-3-il]-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({3-[(1S,3S,6S)-biciclo[4.1.0]heptan-3-il]-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metil-pirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-

metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metil-pirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-5-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-2-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;

ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metil-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
4-bromo-2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
4-bromo-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabi-ciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 4-bromo-2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 4-bromo-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;

ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-dimetilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-2-metilpiridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicicb[3.2.1]octan-8-il]quinolin-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-6-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinolin-5-carboxílico;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinazolin-7-carboxílico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]quinazolina-7-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metilpiridin-2-carboxílico;
ácido 4-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carboxílico;
ácido 4-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;

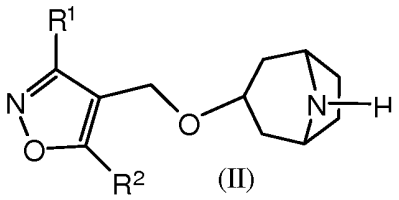
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabicicb[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 12-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico;
ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 6-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imida-zo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazo-lo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazo-lo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-

b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 6-[3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imida-zo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-{[5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)-1,2-oxazol-4-il]metoxi}-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico;
ácido 7-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imida-zo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
ácido 7-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
ácido 5-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazo-lo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
ácido 6-((2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido 6-((2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido (2S,3S,4S,SR,6S)-6-((2-((1R,3S,SS)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido 6-((6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; y
ácido (2S,3S,4S,SR,6S)-6-((6-((1R,3S,SS)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; o

un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describe en el presente documento, un conjugado de glicina de un compuesto de la invención. Se describe en el presente documento, un conjugado de taurina de un compuesto de la invención. Se describe en el presente documento, un conjugado de acilglucuronida de un compuesto de la invención.

La presente invención también proporciona un compuesto que tiene la fórmula (II)



(II)

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, R^2 en la fórmula (II) es ciclopropilo.

Por otra parte, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de YZ-R^3;
en donde Y es un grupo saliente (tal como cloro o bromo), y
R^1, R^2, R^3 y Z son como se definen en la fórmula (I);
y, opcionalmente, convertir un compuesto de la fórmula (I), en donde los sustituyentes tienen el significado que se define en la fórmula (I), en otro compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la fórmula (I), y
recuperar el compuesto resultante de la fórmula (I) en forma libre o como una sal, y opcionalmente convertir el compuesto de la fórmula (I) obtenido en la forma libre en una sal deseada, o una sal obtenida en la forma libre.

Definiciones

Para propósitos de la interpretación de esta especificación, las siguientes definiciones se aplican y en su caso, los términos utilizados en el singular también incluyen el plural y viceversa.

Como se utiliza en el presente documento, "alquilo C_{1-6}" se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 6, especialmente hasta 4 átomos de carbono, los radicales siendo lineales o ramificados, con ramificación simple o múltiple, por ejemplo, butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo,

etilo o metilo; en particular, metilo, propilo o *terc*-butilo. "Alquilo C_{1-3}" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento, que contiene uno a tres átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere al grupo alquilo divalente tal como se define anteriormente en el presente documento tiene un número determinado de átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, *terc*-butileno, y similares.

Como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo C_{3-8}" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos o bicíclicos saturados o insaturados de 3-8 átomos de carbono (incluyendo anillos espirocíclicos). Además, el término "cicloalquilo C_{3-8}" como se utiliza en el presente documento puede abarcar cicloalquilos monovalentes y bivalentes, que serán evidentes para los expertos en el estado de la técnica. Grupos de hidrocarburos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y similares, y las formas monovalentes o bivalentes de los mismos. Grupos de hidrocarburos bicíclicos de ejemplo incluyen pero no se limitan a biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.1.0]hexano-6-ilo, espiro[2,3]hexanilo, espiro[2,3]hexano-5-ilo, espiro[2,5]octanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-il y similares, y las formas monocíclicas o divalentes de los mismos. Anillos espirocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a espiro[2,5]octan-6-ilo y similares, y las formas monocíclica o divalente de los mismos.

Como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción de anillo. Por lo general, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico arilo que tiene 6-20 átomos de carbono. Además, el término "arilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático sencillo, o varios anillos aromáticos que se fusionan, y pueden abarcar arilos monovalentes y bivalentes, que serán evidentes para los expertos en el estado de la técnica. Ejemplos no limitantes incluyen fenileno, fenilo, naftilo, naftileno, tetrahidronaftilo o tetrahidronaftileno.

Como se utiliza en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático de 5-14 miembros que tiene 1 a 8 heteroátomos. Por lo general, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Además, el término "heteroarilo" como se utiliza en el presente documento puede abarcar heteroarilos monovalentes o divalentes, que serán evidentes para los expertos en el estado de la técnica. Grupos heteroarilos monocíclicos típicos incluyen 2-o 3-tienilo, 2-o 3-furilo, 2-o 3-pirrolilo, 2-, 4-o 5-imidazolilo, 3-, 4-o 5-pirazolilo, 2-, 4-o 5-tiazolilo, 3-, 4-o 5-isotiazolilo, 2-, 4-o 5-oxazolilo, 3-, 4-o 5-isoxazolilo, 3-o 5-1,2,4-triazolilo, 4-o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-o 4-piridilo, 3-o 4 piridazinilo, 3-, 4-o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-o 5-pirimidinilo, y las formas monovalentes o divalentes de los mismos. Grupos heteroarilo bicíclicos típicos incluyen benzofuranilo, benzo[d]isotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 1H-indolilo, 1H-indazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, quinazolinilo y similares, y formas monovalentes o divalentes de los mismos.

Como se utiliza en el presente documento, "alcoxilo C_{1-6}" se refiere a alquilo C_{1-6}-O-, y es particularmente metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo o *terc*-butoxilo.

Como se utiliza en el presente documento, "hidroxialquilo C_{1-6}" se refiere a alquilo C_{1-6}-OH, en donde alquilo C_{1-6} es como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo puede estar unido al radical alquilo sobre cualquier carbono dentro del radical alquilo, y es especialmente hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2-hidroxi-2-propilo.

Como se utiliza en el presente documento, "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, y más particularmente, flúor o cloro.

Como se utiliza en el presente documento, "haloalquilo C_{1-6}" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que es sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, y es particularmente fluoroalquilo C_{1-6}, en particular trifluorometilo.

Como se utiliza en el presente documento, "haloalcoxilo C_{1-6}" se refiere a un radical alcoxilo, según la definición anterior, que es sustituido por uno o más radicales halo, tal como se define más arriba, y es particularmente fluoroalcoxilo C_{1-6}, en particular, trifluorometoxilo o difluorometoxilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras en tres dimensiones, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye "enantiómeros", lo que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares que no se pueden superponer entre sí.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "conjugado aminoácido" se refiere a conjugados del compuesto de la fórmula I, (IA) a (I-Y), (I'), II, y (II-A)-(II-K) con cualquier aminoácido adecuado. Preferiblemente, tales conjugados aminoácidos adecuados del compuesto de la fórmula I, (IA) a (IY), (I'), II, y (II-A)-(II-K) tendrán la ventaja agregada de una integridad aumentada en fluidos biliares o intestinales. Aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a glicina, taurina y acilglucurónido. También se describen en el presente documento los conjugados de glicina, taurina y acilglucurónido del compuesto de la fórmula I, (IA) a (IY), (I'), III, y (II-A)-(II-K).

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pág. 1289-1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), que es suficiente para lograr el efecto mencionado. En consecuencia, una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de la fórmula I, (IA) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) utilizado en el tratamiento de una condición mediada por FXR será una cantidad suficiente para el tratamiento de la enfermedad mediada por FXR.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal o un humano. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (p. ej., humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en el presente documento, un sujeto esta "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se utiliza en el presente documento, el término "dislipidemia" se refiere a una anormalidad, o cantidades anormales de lípidos y lipoproteínas en la sangre y los estados patológicos que resultan de, causados por, agravados por, o adjuntos a tal anomalía (véase, Dorland Ilutrated Medical Dictionary, 29ª edición, W.B Saunders Publishing Company, Nueva York, NY). Los estados patológicos incluidos dentro de la definición de dislipidemia como se utiliza en el presente documento incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceremia, un bajo colesterol HDL en bajo plasma, un alto LDL en plasma, un alto VLDL en plasma, colestasis hepática e hipercolesterolemia.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "enfermedades relacionadas con dislipemia" como se utiliza en el presente documento se refiere a enfermedades incluyendo, pero sin limitar a aterosclerosis, trombosis, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y la hipertensión. Enfermedades relacionadas con la dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como la obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y complicaciones de las mismas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "colestasis" se refiere a cualquier condición en donde se obstruye el flujo de bilis desde el hígado, y puede ser intrahepática (es decir, que se produce en el interior del hígado) o extrahepática (es decir, que se produce fuera del hígado).

Como se utiliza en el presente documento, "fibrosis hepática" incluye la fibrosis hepática debida a cualquier causa, incluyendo pero sin limitar a fibrosis hepática inducida por virus tal como aquella producida por hepatitis B y C, el consumo de alcohol (enfermedad hepática alcohólica), compuestos farmacéuticos, estrés oxidativo, terapia de radiación contra el cáncer o productos químicos industriales; y enfermedades como la cirrosis biliar primaria, hígado graso, la obesidad, la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis quística, hemocromatosis, y la hepatitis auto-inmune.

"Agonista FXR" como se utiliza en el presente documento se refiere a un agente que se une directamente a y regula de manera positiva la actividad de FXR.

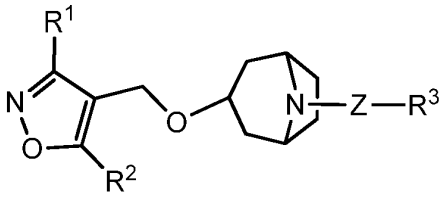
Como se utiliza en el presente documento, el término "un", "una", "el", "los" y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

El protocolo de denominación química y diagramas de estructura utilizados en el presente documento emplean y dependen de las características de denominación química como las utilizadas por el programa ChemDraw (disponible en CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). En particular, las estructuras y nombres de compuestos se derivaron utilizando Chemdraw Ultra (Version 10.0) y/o Generador de Nombres ChemAxon (JChem Version 5.3.1.0).

Modos de realizar la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para FXR. Diversas realizaciones de la invención se describen en el presente documento. Se reconoce que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características específicas para proporcionar otras realizaciones.

En un aspecto, los compuestos de la invención se definen por la Fórmula (I):

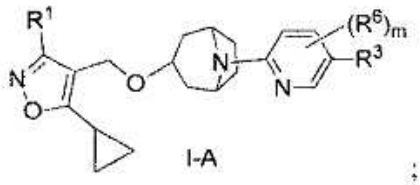


(I)

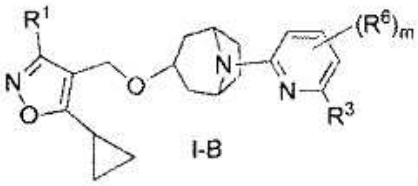
o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

Z es fenileno, cicloalquileno C_{5-7} o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-2 radicales R^6 seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, o ciclopropilo;
R^1 es fenilo, piridilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, espiro[2,3]hexanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, espiro[2,5]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexano-6-ilo, espiro[2,3]hexano-5-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, espiro[2,5]octan-4-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{2a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^2 es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};
R^3 es-X-CO_2R^4, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ o tetrazolilo, donde X es un enlace, alquileno C_{1-2} o ciclopropilo, y
R, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

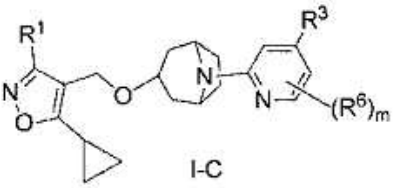
Los compuestos como se describen en el presente documento pueden seleccionarse del grupo que consiste en:



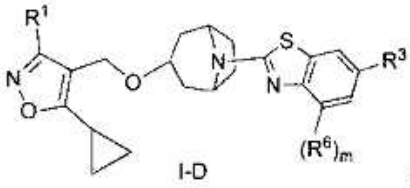
I-A ;



I-B ;



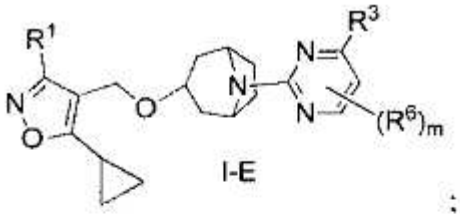
I-C y



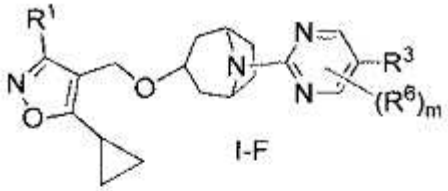
I-D ;

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; m es 0-1, y R^1, R^3 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

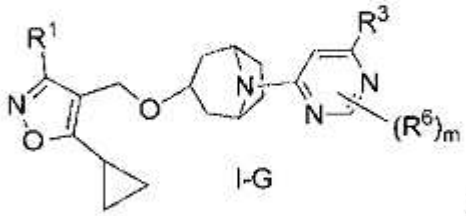
Los compuestos como se describen en el presente documento pueden seleccionarse del grupo que consiste en:



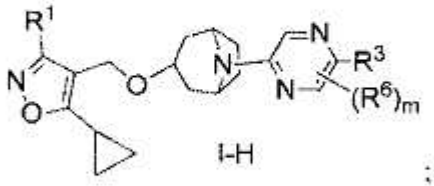
I-E ;



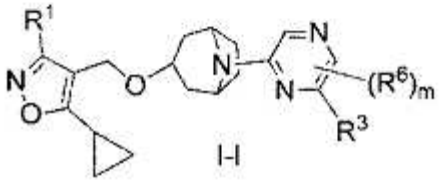
I-F ;



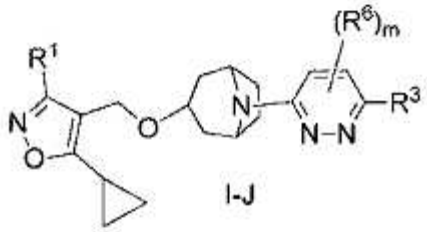
I-G ;



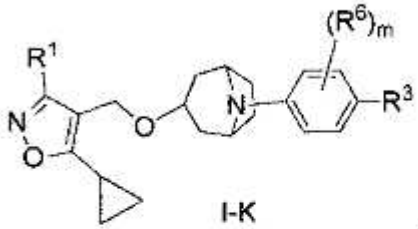
I-H ;



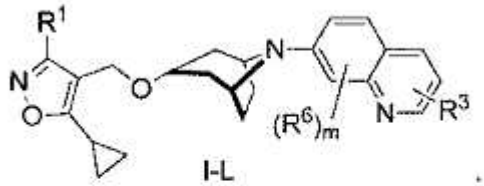
I-I



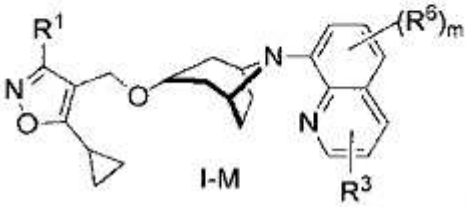
I-J



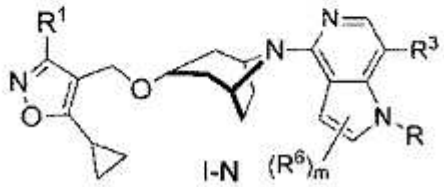
I-K ;



I-L ;



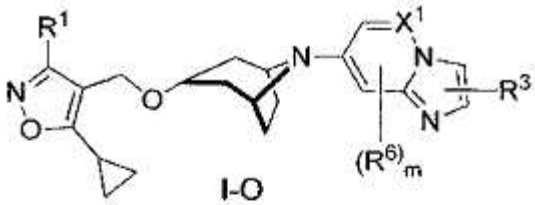
I-M y



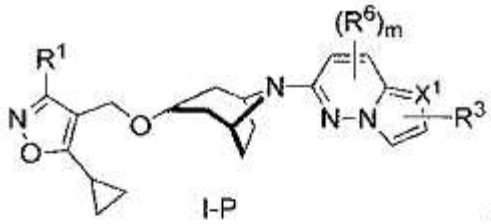
I-N

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; m es 0-1, y R^1, R^3 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

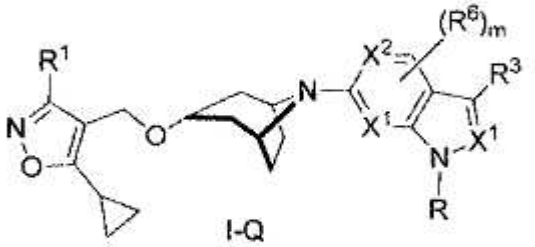
Los compuestos como se describen en el presente documento pueden seleccionarse del grupo que consiste en:



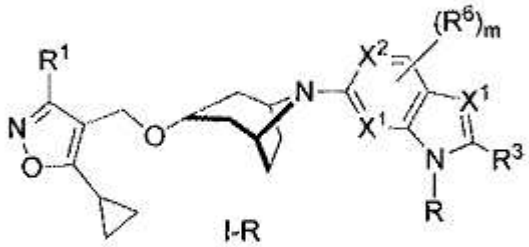
I-O ;



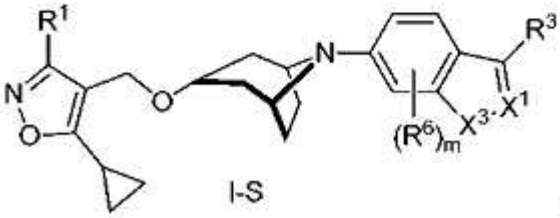
I-P .



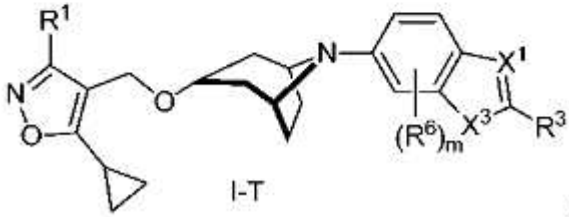
I-Q



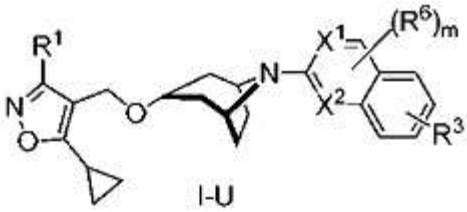
I-R



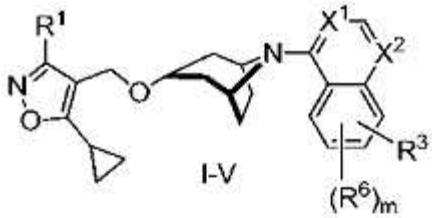
I-S ;



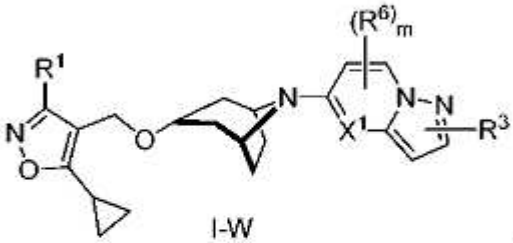
I-T ;



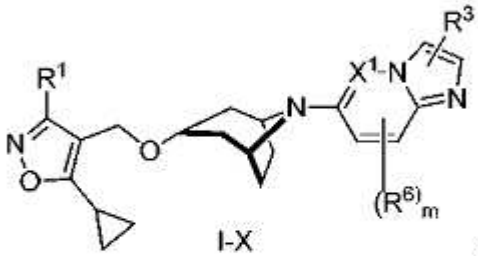
I-U



I-V

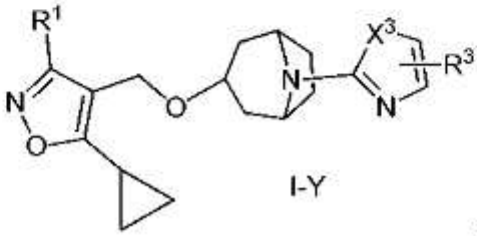


I-W ;



I-X ;

y

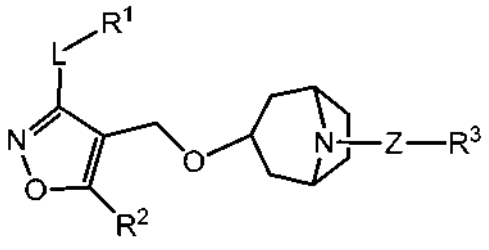


I-Y ;

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH o CR^6;
X^3 es O o S;
R^6 puede acoplarse a cualquier posición en el anillo;
m es 0-1, y R^1, R^3 y R^6 son como se definen en la Fórmula (I).

También se describen en el presente documento, compuestos definidos por la fórmula (I'):



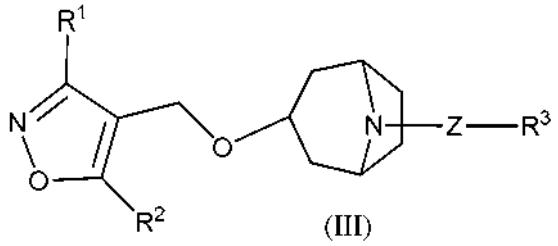
(I') (I)

donde L es un enlace, alquileno C_{1-4} o alquileno C_{1-4}-O-;
Z es fenilo, cicloalquilo C_{5-7}, heteroarilo monocílico o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6 seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, ciclopropilo o NR^4R^5;
R^1 es fenilo sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} o haloalcoxilo C_{1-6};
R^2 es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};
R^3 es-X-CO_2R^4, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$, ciano, tetrazolilo o $SO_2NR^4R^5$, donde X es un enlace o alquileno C_{1-2}, y
R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}, o

un estereoisómero, enantiómero, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En los compuestos definidos por la fórmula (I'), L puede ser un enlace,-CH_2- o -CH_2-O-, y más concretamente, L puede ser un enlace.

Algunos compuestos descritos en el presente documento pueden definirse por la Fórmula (III):



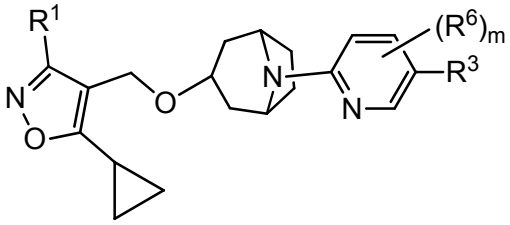
(III) .

en donde Z es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo o benzo[d]isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6 seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, ciclopropilo o NR^4R^5;

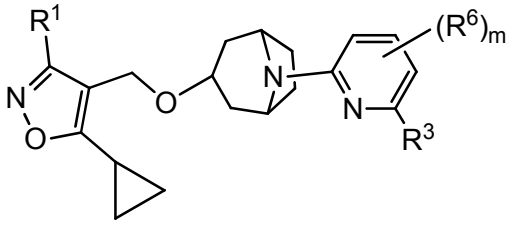
R^1 es fenilo sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} o haloalcoxilo C_{1-6};
R^2 es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};
R^3 es CO_2R^4, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ o tetrazolilo, y
R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}, o

un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

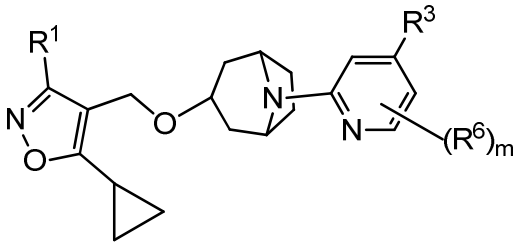
En otra realización, los compuestos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en:



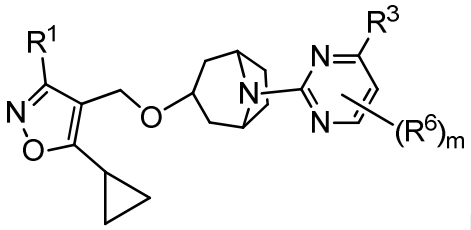
II-A;



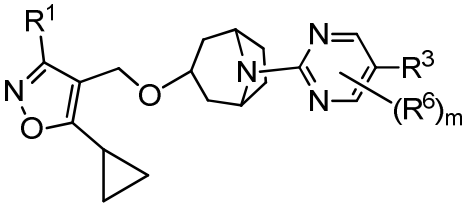
II-B;



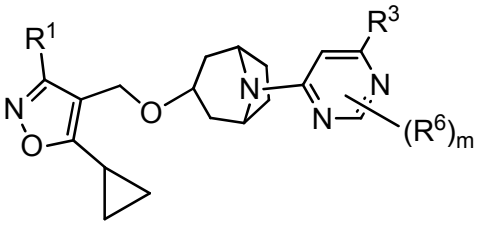
II-C;



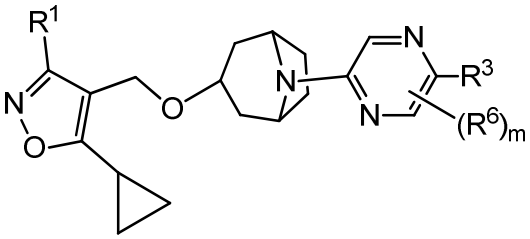
II-D;



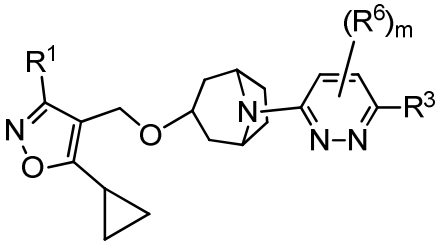
II-E;



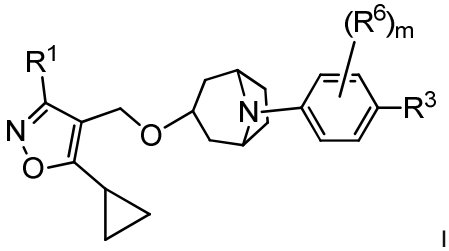
II-F;



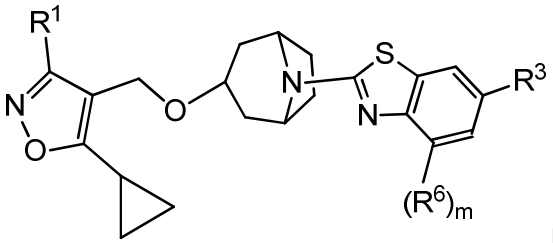
II-G;



II-H;

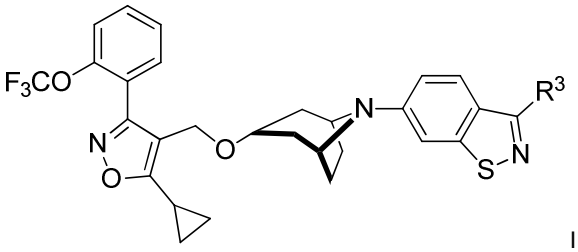


II-I;



II-J,

y



II-K;

donde R^1 es fenilo sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} o haloalcoxilo C_{1-6};
R^3 es CO_2R^4, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ o tetrazolilo;
R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};
R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} o haloalcoxilo C_{1-6};

m es 0-1; o

un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describen en el presente documento compuestos de la fórmula I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R, E-S, I-T, I-U, I-V, I-W, I-X, 1-Y, (I'), II, II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I, II-J o K-II (en adelante, la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K)), en donde un sustituyente se define, de forma colectiva o en cualquier combinación o sub-combinación, de la siguiente manera:

a) Z es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo o benzo[d]-isotiazolilo; cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6, y más particularmente, Z es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o benzotiazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por 1-2 radicales R^6;
b) R^1 es fenilo sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a} o fenilo, en particular, R^1 es fenilo, espiro[2,5]octan-6-ilo, biciclo[3.1.0]hexano-6-ilo, espiro[2,3]hexano-5-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo o norbonilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a}, o R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{1a} o fenilo, y más particularmente, R^1 es fenilo o espiro[2,5]octan-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R1a;
c) R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6} o haloalcoxilo C_{1-6}, en particular R^{1a} es flúor, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo o metoxilo;
d) R^2 es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C1-3 o ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3}, y más particularmente, R^2 es ciclopropilo;
e) R^3 es-X-CO_2R^4, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$, ciano, tetrazolilo o $SO_2NR^4R^5$, en particular, R^3 es-X-CO_2R^4, $CONR(CR_2)CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_2SO_3R^5$, y más particularmente, R^3 es-X-CO_2R^4; X es un enlace y cada uno de R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};
f) R^6 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, ciclopropilo o NR^4R^5 donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}, en particular, R^6 se selecciona de halo (particularmente flúor, cloro, bromo), alquilo C_{1-6} (particularmente metilo), haloalquilo C_{1-6} (especialmente trifluorometilo), alcoxilo C_{1-6} (particularmente metoxilo) o haloalcoxilo C_{1-6} (particularmente trifluorometoxilo), y más concretamente, R^6 es metilo, metoxilo, flúor o trifluorometoxilo, y
g) m es 0-2, y más particularmente, m es 0-1.

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) para su uso en el tratamiento de una condición mediada por FXR.

Los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban in vitro en ensayos de quinasa libre de células y en ensayos celulares, y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son agonistas de los receptores X fernesoides (FXRs), y son útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento de afecciones mediadas por FXR tales como colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada con nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerozante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva (CFP), hepatopatía grasa no alcohólica (EGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del ducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención de kernícterus, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil, fibrosis progresiva del hígado causada por cualquiera de las enfermedades antes mencionadas o por la hepatitis infecciosa, u otras afecciones mediadas por FXR que llevan a colestasis extrahepática. Los compuestos de la invención también son útiles para reducir el colesterol total, reducir el colesterol LDL, reducir el colesterol VLDL, elevar los niveles de HDL, y/o reducir los niveles de triglicéridos.

También se describen en el presente documento métodos para la modulación de FXR en una celda, los métodos que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), o una composición farmacéutica del mismo.

También se describen en el presente documento métodos para tratar, aliviar o prevenir un trastorno mediado por FXR en un sujeto que sufre del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), o una composición farmacéutica del mismo, y, opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico. También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por FXR como colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis

del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerozante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva (CFP), sin alcohol, hepatopatía grasa no alcohólica (EGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del ducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención de kernícterus, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal o disfunción eréctil.

También se describe en el presente documento una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), y un segundo agente terapéutico de gran utilidad en el tratamiento de colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerozante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva (CFP), hepatopatía grasa no alcohólica (EGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lesión del ducto biliar inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención de kernícterus, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal o disfunción eréctil.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos como se definen en las reivindicaciones, sales del compuesto, hidratos o solvatos de los compuestos y sales, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos rotulados isotópicamente (incluyendo la sustitución de deuterio), así como fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)-. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo las mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)-y (S) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis-o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no rotuladas, así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, salvo que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl y ^{125}I, respectivamente. La invención incluye varios compuestos isotópicamente rotulados como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C, están presentes. Tales compuestos isotópicamente rotulados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de imágenes, tal como la tomografía de emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por su sigla en inglés) incluyendo ensayos de distribución en tejidos para fármacos o substratos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto rotulado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención por lo general se pueden preparar mediante la realización de los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente rotulado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente rotulado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular, el deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media aumentada in vivo o necesidades de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como sustituyente de un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en el presente documento es la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (incorporación de deuterio 52,5 % en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio al 60 %), por lo menos 4500 (incorporación de deuterio al 67,5 %), por lo menos 5000 (incorporación de deuterio al 75 %), por lo menos 5500 (incorporación de deuterio al 82,5 %), por lo menos 6000 (incorporación de deuterio al 90 %), al menos, 6333,3 (incorporación de deuterio al 95 %), al menos, 6466,7 (incorporación de deuterio al 97 %), por lo menos 6600 (incorporación de

deuterio al 99 %), o por lo menos 66333 (incorporación de deuterio al 99,5 %).

Los compuestos isotópicamente rotulados de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y) y (II-A)-(II-K) por lo general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el estado de la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y procedimientos anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d^6-acetona, d^6-DMSO.

Los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o receptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o poner en contacto con los compuestos en solución de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) con el formador de co-cristales bajo afecciones de cristalización y el aislamiento de co-cristales así formados. Formadores de co-cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. De ahí que la invención proporcione además co-cristales que comprenden un compuesto de la invención, como se define en las reivindicaciones 1-16.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-(S)-o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un exceso enantiomérico del 50 %, por lo menos un exceso enantiomérico del 60 %, al menos un exceso enantiomérico del 70 %, al menos un exceso enantiomérico del 80 %, por lo menos un exceso enantiomérico del 90 %, al menos un exceso enantiomérico del 95 %, o por lo menos un exceso enantiomérico del 99 % en la configuración (R)-o (S)-. Sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis-(Z)-o trans-(E).

En consecuencia, como se utiliza en el presente documento un compuesto del presente invento 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. 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. Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, p. ej., 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 separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, p. ej., mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p. ej., ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, p. ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) en forma libre o como una sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades de modulación de FXR, por ejemplo, como se indicó en pruebas in vitro y/o in vivo de lo dispuesto en las siguientes secciones, y por lo tanto se indican para la terapia en el tratamiento de un trastorno que puede tratarse mediante la modulación de FXR, tales como los descritos a continuación.

FXR regula un complejo patrón de genes de respuesta en el hígado que tienen impacto en diversos procesos fisiológicos. FXR reprime la inducción de Cyp7A1 a través de la regulación positiva de ARNm que codifica SHP, un receptor nuclear adicional es dominante represivo sobre LRH-1. Paralelamente a la represión de la síntesis de ácidos biliares a través de SHP, FXR induce un rango de unos tales transportadores ABC (por casete fijador de ATP) que se encargan de la exportación de los ácidos biliares tóxicos desde el citosol de hepatocitos hacia los canalículos, las pequeñas ramificaciones del ducto biliar donde la bilis se origina. Esta función hepatoprotectora de FXR se volvió primero manifiesta con el análisis de ratones knockout FXR donde se mostró la sobre o sub-expresión de varios transportadores ABC-en el hígado (Sinai., Celular 2000, 102 (6), 731-744). Análisis detallado adicional reveló que la bomba excretora de sal biliar principal BSEP ABCB11, así como también la enzima clave que media la transferencia de lípidos desde lipoproteínas a fosfolípidos, PLTP, y los dos transportadores de membrana canalicular clave para fosfolípidos, MRP-2 (ABCC4) y MDR-3 (ABCB4), son dianas directas para la activación transcripcional mediante ligando por FXR. El hecho de que FXR parezca ser el principal sensor y regulador de metabolitos de la síntesis, exportación y recirculación de los ácidos biliares sugirió el uso de ligandos FXR para inducir el flujo de bilis

y cambiar la composición de ácidos biliares hacia una composición más hidrofílica.

Con el desarrollo del primer ligando FXR sintético GW4064 como un compuesto herramienta (Maloney, J. Med Chem 2000, 43 (16), 2971-2974; Willson, Rev. Med Res 2001, 21 (6) 513-22), y el desarrollo de ligando artificial semi-sintético de ácidos biliares 6-alfa-etil-CDCA, los efectos de la superestimulación de FXR por potentes agonistas podrían ser analizados. Se mostró que ambos ligandos inducen flujo de bilis en animales con ductos biliares ligados. Además de los efectos coleréticos, los efectos hepatoprotectores también se pudieron demostrar (Pellicciari, J. Med Chem 2002, 45 (17), 3569-3572; Liu, J. Clin Endocrinol Metab 2003, 112 (11), 1.678-1.687). Este efecto hepatoprotector se redujo aún más hasta un efecto anti-fibrótico que resulta de la represión de los Inhibidores Tisulares de Metaloproteinasas de Matriz-, TIMP-1 y 2, la inducción de la metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2) separadora de depósitos de colágeno en células estrelladas hepáticas y la reducción subsiguiente del ARNm del alfa-colágeno y ARNm del TGF-beta los cuales ambos son factores pro-fibróticos por agonistas de los FXR (Fiorucci, Gastroenterology 2004, 127 (5), 1497-1512.; Fioruccia Pharmacol. Exp. n.º 2005, 314 (2), 584 a 595).

La actividad anti-fibrótica de FXR es al menos parcialmente mediada por la inducción de PPARγ, un receptor nuclear adicional, con el cual la actividad anti-fibrótica se asocia (Fiorucci, J. Pharmacol. Exp. n.º 2005, 315 (1), 58-68; GaIIi, Gastroenterology 2002, 122 (7), 1924-1940; Pineda Torra, MoI Endocrinol 2003, 17 (2), 259-272). Además, la actividad anti-colestática se demostró en modelos animales con ductos biliares ligados, así como también en modelos animales con colestasis inducida por estrógenos (Fiorucci, J. Pharmacol. Exp. n.º 2005, 313 (2), 604-612).

Los estudios genéticos demuestran que en las formas hereditarias de colestasis (Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva = PFIC, Tipo I-IV), ya sea la localización nuclear de FXR en sí se reduce como una consecuencia de una mutación en el gen FIC1 (en PFIC Tipo I, también llamada Enfermedad Biler) (Chen, Gastroenterology 2004, 126 (3), 756-64; Alvarez, Hum MoI. Genet 2004, 13 (20), 2.451-60) o se reducen los niveles del gen diana FXR que codifica la bomba exportadora de fosfolípidos MDR-3 (en la PFIC tipo III). En conjunto, hay un creciente cuerpo de evidencia que los compuestos fijadores de FXR demostrarán utilidad clínica sustancial en el régimen terapéutico de afecciones colestáticas crónicas tal como Cirrosis Biliar Primaria (CBP) o Colangitis Esclerozante Primaria (CEP) (revisado en: Rizzo, Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005, 5 (3), 289-303; Zollner, MoI. Pharm 2006, 3 (3), 231-51, Cai, Expert Opin. Ther. Targets 2006, 10(3), 409-421).

Además, FXR parece estar implicado en la regulación de muchos procesos fisiológicos distintos que son relevantes en la etiología y el tratamiento de enfermedades tan diversas como cálculos biliares de colesterol, trastornos metabólicos tales como la diabetes tipo II, dislipemias o la obesidad, enfermedades inflamatorias crónicas, tales como Enfermedades Inflamatorias del Intestino o formas intrahepáticas crónicas de la colestasis y muchas otras enfermedades (Claudel, Arterioscler Thromb Vase Biol. 2005, 25 (10), 2020-2030; Westin y otros, Mini Rev. Med Chem. 2005, 5 (8), 719-727).

Los cálculos biliares de colesterol se forman debido a la baja solubilidad de colesterol que es activamente bombeado fuera de la célula del hígado en el lumen de los canalículos. El porcentaje relativo de los tres componentes principales, los ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol libre, determina la formación de micelas mixtas y por lo tanto la solubilidad aparente, de colesterol en la bilis. Los polimorfismos del FXR mapean como loci de caracteres cuantitativos como un factor que desencadena una patología de la vesícula biliar (cálculos) (Wittenberg, Gastroenterology 2003, 125 (3), 868-881). Usando el compuesto herramienta FXR sintético GW4064, podría demostrarse que la activación de FXR conduce a una mejora del Índice de Saturación de Colesterol (ISC) y directamente a la abolición de la formación de cálculos biliares en ratones susceptibles de cálculos biliares C57L, mientras que el tratamiento farmacológico en ratones knockout FXR no muestra ningún efecto sobre la formación de cálculos biliares (Moschetta, Nature Medicine 2004, 10 (12), 1.352 a 1.358). Estos resultados califican al FXR como un buen objetivo para el desarrollo de agonistas de moléculas pequeñas que pueden ser usados para prevenir la formación de cálculos biliares de colesterol o para evitar la re-formación de los cálculos biliares después de la extirpación quirúrgica o litotricia extracorpórea por ondas de choque (discutido en: S. Doggrell "New targets in and potential treatments for cholesterol gallstone disease" Curr. Opin. Investig. Drugs de 2006, 7 (4), 344 a 348).

También se ha mostrado que FXR es un regulador clave de los triglicéridos séricos (Maloney, J. Med Chem 2000, 43 (16), 2971-2974; Willson, Med Res. Rev. 2001, 21 (6), 513-22). Informes recientes indican que la activación de FXR por los agonistas sintéticos conduce a una reducción significativa de los triglicéridos séricos, principalmente en forma de VLDL reducido, sino también a colesterol sérico total reducido (Kast, MoI. Endocrinol. 2001, 15 (10), 1720-1728; Urizar, Science 2002, 296 (5573), 1703-1706; Lambert, J. Biol Chem. 2003, 278, 2563-2570; Watanabe, J. Clin Endocrinol Metab. 2004, 113 (10), 1408-1418; Figge, J. Biol Chem. 2004, 279 (4), 2790-2799; BiIz, Am J. Physiol Endocrinol Metab 2006, 290 (4), E716-22).

Sin embargo, la reducción de los triglicéridos en suero no es un efecto independiente. El tratamiento de ratones db/db, o ob/ob con agonista FXR sintético GW4064 resultó en una reducción marcada y combinada de los triglicéridos séricos, el colesterol total, los ácidos grasos liaes, los cuerpos de cetona tal como 3-OH butirato. Por otra parte, la activación de FXR se relaciona con la ruta de señalización de insulina intracelular en los hepatocitos, lo que resulta en una menor producción de glucosa a partir de la gluconeogénesis hepática, pero un aumento concomitante

en el glucógeno del hígado. La sensibilidad a la insulina, así como la tolerancia a la glucosa fueron impactadas de manera positiva mediante el tratamiento FXR (Stayrook, Endocrinology 2005, 146 (3), 984-91;. Zhang, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2006, 103 (4), 1006-1011; Cariou, J. Biol Chem. 2006, 281, 11039-11049, Ma, J. Clin Endocrinol Metab 2006, 116 (4), 1102-1109; Duran-Sandoval. Biochimie 2005, 87 (1), 93-98).

Un efecto en la reducción del peso corporal también fue recientemente observada en los ratones sobrealimentados con una dieta alta en lípidos (Lihong, Asociación Americana de la Diabetes (ADA) 66a sesiones científicas anuales, junio de 2006, Número 856 Resumen-. P). Este efecto de pérdida de peso podría resultar de la inducción de FXR de FGF-19, un factor de crecimiento de fibroblastos que se sabe conduce a la pérdida de peso y el fenotipo atlético (Holt, Genes Dev. 2003, 17 (13), 1581-1591; Tomlinson, Endocrinology 2002, 143 (5), 1741/47). En conjunto, los compuestos fijadores de FXR se cree que son buenos candidatos para el tratamiento de la diabetes tipo II por su sensibilización a la insulina, efectos glicogenogénicos, y efectos reductores de lípidos.

Dichos compuestos y composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de formas intrahepáticas crónicas y algunos tipos de afecciones de colestasis extrahepática, como la cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerozante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva (CFP), cirrosis inducida por el alcohol y colestasis asociada, o fibrosis hepática que resultan de afecciones de colestasis crónica o afecciones de colestasis intrahepática aguda tales como colestasis inducida por estrogenos o fármacos.

Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de la diabetes Tipo I1, que puede ser superada por la regulación positiva mediada por FXR de la sensibilidad sistémica a la insulina y señalización de insulina intracelular en el hígado, absorción aumentada de glucosa periférica y metabolización, mayor almacenamiento de glucógeno en el hígado, disminución de la producción de glucosa en suero desde gluconeogénesis hepática.

También se describe un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), (III), y (II-A)-(II-K), o a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, con una con una reducida absorción de grasa alimenticia y de vitaminas alimenticias lipo-solubles que pueden ser superados mediante niveles intestinales aumentados de ácidos biliares y fosfolípidos.

Los compuestos según la invención pueden ser útiles para alterar beneficiosamente los perfiles de lípidos, incluyendo pero no limitado a la reducción de los niveles de colesterol total, reducción de los niveles de colesterol LDL, reducción de los niveles de colesterol VLDL, aumento de los niveles de colesterol HDL, y/o reducción de los niveles de triglicéridos. Por lo tanto, también se describe en el presente documento un método para el tratamiento de afecciones mediadas por FXR como la dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipemias que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesita.

Dicho compuesto o composición farmacéutica puede utilizarse para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en los trastornos de lípidos y lipoproteínas como la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y arteriosclerosis como una enfermedad clínicamente manifiesta que puede ser mejorada por el efecto beneficioso de FXR para aumentar el colesterol HDL, disminuir los triglicéridos en suero, aumentar la conversión de colesterol hepático en ácidos biliares y depuración aumentada y conversión metabólica de VLDL y otras lipoproteínas en el hígado.

Dicho compuesto y composición farmacéutica pueden utilizarse para la preparación de un medicamento donde los efectos combinados reductores de lípidos, anti-colestásicos y anti-fibróticos de medicamentos dirigidos por FXR pueden ser explotados para el tratamiento de la esteatosis hepática y síndromes asociados, como la esteatohepatitis no alcohólica ("NASH"), o para el tratamiento de los efectos de colestasis y fibrosis que se asocian con la cirrosis inducida por alcohol, o con tipos de hepatitis de origen viral.

En conjunción con los efectos hipolipidémicos, también se demostró que la pérdida de FXR funcional conduce a aumento de la aterosclerosis en ratones knockout ApoE (Hanniman, J. Lipid Res. 2005, 46 (12), 2595-2604). Por lo tanto, los agonistas de FXR pueden tener utilidad clínica como fármacos anti-ateroscleróticos y cardioprotectores. La regulación negativa de la endotelina-1 en células de musculo liso vascular también puede contribuir a estos efectos beneficiosos terapéuticos (He, Circ. Res. 2006, 98 (2), 192-9).

También se describe en el presente documento un compuesto según la Fórmula I, (I-A) a (IY), (I'), III, y (II-A)-(II-K), o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, para tratamiento preventivo y post-traumático de trastornos cardiovasculares tales como infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular agudo o trombosis que se producen como un punto final de la aterosclerosis obstructiva crónica. En algunas publicaciones seleccionadas, los efectos del FXR y agonistas del FXR en la proliferación del cáncer y células no malignas y la apoptosis han sido evaluados. A partir de estos resultados preliminares, parece como si los agonistas de FXR pudieran también influir en la apoptosis en líneas celulares de cáncer (Niesor, Curr. Pharm. Des. De 2001, 7 (4),

231-59) y en células musculares lisas vasculares (CMLV) (Bishop-Bailey, Proc. Natl. Acad. Sci.. EE.UU. 2004, 101 (10), 3668-3673).

Además, FXR parece ser expresado en las células de cáncer de mama en metástasis y en cáncer de colon (Silva, J. Lipid Res. 2006, 47 (4), 724-733; De Gottardi, Dig Dis Sci 2004, 49 (6), 982-989). Otras publicaciones que se enfocan principalmente en el efecto del FXR sobre el metabolismo sugieren como mecanismo de acción la señalización intracelular a partir de FXR mediante la familia FOXO de moduladores de transcripción a la vía de señal de transducción PI3-quinasa/Akt (Durán-Sandoval, J. Biol Chem 2005, 280 (33), 29971 a 29979, Zhang, Proc Natl Acad Sci EE.UU. A. 2006, 103 (4), 1.006 a 1011) que se emplea de manera similar por la señalización intracelular de insulina, así como las células neoplasicamente transformadas. Por lo tanto, FXR también puede ser un objetivo potencial para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente formas de cáncer metastásicas que sobre-expresan FXR o aquellas en donde la vía FOXO/PI3-Quinasa/Akt es responsable de impulsar la proliferación. Por lo tanto, los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), o una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos son adecuados para el tratamiento enfermedades hiperproliferativas no malignas como el aumento de la formación de neoíntima, dilatación de vasos mediante balón y aplicación de stent debido a una mayor proliferación de células musculares lisas vasculares (CMLV) o hiperplasia de próstata benigna (HPB), una forma pre-neoplásica de hiperproliferación, otras formas de formación de tejido cicatricial y fibrotización que pueden ser superadas mediante por ejemplo, intervención mediada por FXR en la en la vía de señalización intracelular PI-3 Quinase/AKT/mTOR, reducción de la actividad de la Matriz-Metaloproteinasa y de depósitos de colágeno alfa.

Dichos compuestos y composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos malignos hiperproliferativos como el cáncer (por ejemplo, ciertas formas de cáncer de mama o próstata), donde la interferencia con la señalización PI-3-quinasa/Akt/mTOR y/o la inducción de p27kip y/o la inducción de la apoptosis tendrá un impacto positivo.

FXR también parece estar involucrado en el control de la defensa anti-bacteriana en el intestino (Inagaki, Proc Natl Acad Sci EE.UU 2006, 103 (10), 3920-3905), aunque un mecanismo exacto no está previsto. A partir de estos datos publicados, sin embargo, se puede concluir que el tratamiento con agonistas de FXR podría tener un impacto beneficioso en el tratamiento de los Trastornos Inflamatorios Intestinal (TII), en particular las formas en que la parte superior (íleon) del intestino es afectada (por ejemplo enfermedad ileal de Crohn), ya que este parece ser el sitio de acción de control de FXR en el crecimiento bacteriano. En TII, la desensibilización de la respuesta inmune adaptativa está algo deteriorada en el sistema inmune intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano podría ser entonces el gatillo causal hacia el establecimiento de una respuesta inflamatoria crónica. Por lo tanto, atenuar el crecimiento bacteriano mediante mecanismos de origen en FXR podría ser un mecanismo clave para prevenir episodios inflamatorios agudos. Por lo tanto, también se describe en el presente documento un compuesto según la fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para el tratamiento de una enfermedad relacionada con Enfermedades Inflamatorias Intestinales como la enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa. La restauración mediada por FXR de la función de barrera intestinal y la reducción en carga bacteriana se cree es útil para reducir la exposición de los antígenos bacterianos al sistema inmune intestinal y por lo tanto puede reducir la respuesta inflamatoria.

También se describe en el presente documento un compuesto o una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad y trastornos asociados, como el síndrome metabólico (afecciones combinadas de dislipemias, diabetes e índice de masa corporal anormalmente alto), que pueden superarse por la reducción mediada por FXR de los triglicéridos en suero, glucosa en la sangre y la sensibilidad aumentada a la insulina y pérdida de peso mediada por FXR.

Dicho compuesto o composición farmacéutica puede ser para el tratamiento de infecciones persistentes por bacterias intracelulares o protozoae parasitarias como Mycobacterium spec. (Tratamiento de la Tuberculosis o Lepra), monocitogenos de Listeria (Tratamiento de Listeriosis), Leishmania spec. (Leishmaniosis), Trypanosoma espec. (Enfermedad de Chagas, tripanosomiasis, Enfermedad del Sueño).

Los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención pueden ser útiles en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las complicaciones clínicas de la diabetes tipo I y tipo II. Ejemplos de tales complicaciones incluyen la Nefropatía Diabética, la Retinopatía Diabética, Neuropatías Diabéticas, Enfermedad Oclusiva Arterial periférica (EOAP). Otras complicaciones clínicas de la diabetes también son contempladas en el presente documento invención.

Además, las afecciones y enfermedades que resultan de una degeneración grasa, crónica y fibrótica de órganos debido a lípido depositado y específicamente la acumulación de triglicéridos y la posterior activación de las vías profibróticas también se pueden tratar mediante la aplicación de los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención. Tales afecciones y enfermedades abarcan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y enfermedades colestáticas crónicas del hígado, glomeruloesclerosis y Nefropatía Diabética en el riñón, Degeneración Macular y la Retinopatía Diabética en el ojo y enfermedades Neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer en el cerebro o Neuropatías Diabéticas en el sistema nervioso periférico.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para determinadas rutas de administración, tales como la administración oral, administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, tabletas, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como la esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes amortiguantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificadores y tampones, etc.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que contienen el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol celulosa, y/o glicina;
b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol, para las tabletas también
c) aglomerantes, p. ej., silicato de aluminio magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, si se desea
d) desintegrantes, p. ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o recubiertos entéricos según los métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Composiciones para uso oral se preparan 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 consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, p. ej., diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes granulantes y agentes de desintegración, p. ej., almidón de maíz, o el ácido algínico, agentes aglomerantes, p. ej., almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, p. ej., estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son recubiertos o no por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo pueden ser empleados. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, p. ej., carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, p. ej., aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según los métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0.1-75 %, o contienen alrededor de 10-50 %, del ingrediente activo.

Composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Vehículos adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con los vehículos, opcionalmente, una barrera de control de la tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, p. ej., a los ojos y la piel, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones para atomizar, p. ej., para la entrega en forma de aerosol o similares. Estos sistemas de liberación tópica, en particular, serán apropiados para la aplicación dermal, p. ej., para el tratamiento de cáncer de piel, p. ej., para el uso profiláctico de las cremas solares, lociones, aerosoles, etc. Son

particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, bien conocidas en el estado de la técnica. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Como se utiliza en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o una aplicación intranasal. Que puede ser convenientemente liberada en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en afecciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser deseable.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como las grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicol, siliconas, bentonitas, ácido silícico, óxido de zinc y talco, o mezclas de los mismos.

Polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes comunes, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar liberación controlada de un compuesto de la presente invención para el cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio adecuado. Potenciadores de la absorción también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de tal flujo puede ser controlada bien sea proporcionando una membrana controladora de tasa o mediante la dispersión de la sustancia activa en una matriz de polímero o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares también están contempladas dentro del alcance de esta invención.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos. Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad y afecciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de manera que su naturaleza anhidra se mantiene. En consecuencia, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de manera que puedan ser incluidas en adecuados kits de formulación. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitarias (p. ej., viales), empaques blíster, y empaques en tira.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual se descompone el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Tales agentes, los cuales se conocen en el presente documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes como el ácido ascórbico, tampones del pH, o tampones de sal, etc.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en dosis unitaria de alrededor de 1-1.000 mg de ingrediente activo para un sujeto de unos 50-70 kg, o de 1 a 500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5 - 100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o combinaciones de las mismas, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición del individuo, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma siendo tratada. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y sus preparaciones. Los compuestos de la presente invención pueden ser aplicados in vitro en la forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, p. ej., ventajosamente por vía intravenosa, en forma de suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre alrededor de 3-10 molar y 10-9 concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1 a 500 mg/kg, o aproximadamente entre 1-100 mg/kg.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, o antes o después de, uno o varios agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

También se describe en el presente documento un producto que comprende un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) y al menos un agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia. La terapia puede ser el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por FXR. Productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), y el otro agente terapéutico juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) y el otro agente terapéutico en forma separada, p. ej., en la forma de un kit.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K), y otro(s) agente(s) terapéutico(s); por ejemplo una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) en combinación con un ácido biliar no tóxicos natural, como el ácido ursodesoxicólico, como una ayuda en la prevención de posible agotamiento de vitaminas solubles en grasa secundaria a tratamiento con un agonista FXR. En consecuencia, los compuestos de la invención se pueden administrar al mismo tiempo que el ácido biliar natural no tóxico, ya sea como entidades separadas o como una formulación única que comprende un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) y ácido biliar natural.

Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se describe anteriormente.

También se describe en el presente documento un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K). El kit puede comprender un medio para retener por separado dichas composiciones, como un recipiente, botella dividida o un empaque en aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque blíster, ya que normalmente se utiliza para el envasado de tabletas, cápsulas y similares.

El kit puede utilizarse para la administración de las diferentes formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral y parenteral, para la administración de las composiciones por separado a diferentes intervalos de dosificación o para titular las distintas composiciones entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de descritas en el presente documento, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otra agente terapéutico), (ii) por los propios médicos (o bajo la supervisión del médico) poco antes de la administración, (iii) en el propio paciente, p. ej., durante la administración secuencial de los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, se describe en el presente documento el uso de un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. También se describe en el presente documento el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K).

También se describe en el presente documento un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para el uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FXR, en donde el agente terapéutico se prepara para la administración un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K). También se describe en el presente documento un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) para su uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por FXR, donde el compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) se administra junto con otro agente terapéutico. También se describe en el presente documento otro agente terapéutico para utilizar en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por FXR, en donde el agente terapéutico se administra con un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III y (II-A)-(II-K).

También se describe en el presente documento el uso de un Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde paciente con anterioridad (p. ej., dentro de las 24 horas) ha sido tratado con otro agente terapéutico. También se describe en el presente documento el uso de

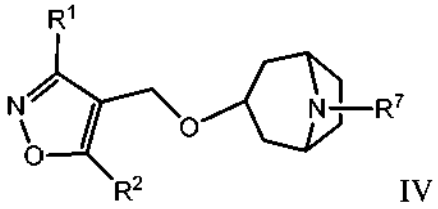
otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por FXR, en donde el paciente ha sido previamente (p. ej., dentro de las 24 horas) tratado con un compuesto de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), (I'), III, y (II-A)-(II-K).

El otro agente terapéutico puede ser útil en el tratamiento de dislipidemia, colestasis, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, cirrosis biliar primaria (CBP), colangistis esclerozante primaria (CEP), colestatis familiar progresiva (CFP), cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, colelitiasis, fibrosis del hígado, aterosclerosis o diabetes, diabetes tipo II en particular.

Procesos para la fabricación de compuestos descritos en el presente documento

Por lo general, los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y) y (II-A)-(II-K) pueden ser preparados según cualquiera de los esquemas I, II y III, proporcionados a continuación.

También se describe en el presente documento un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



IV

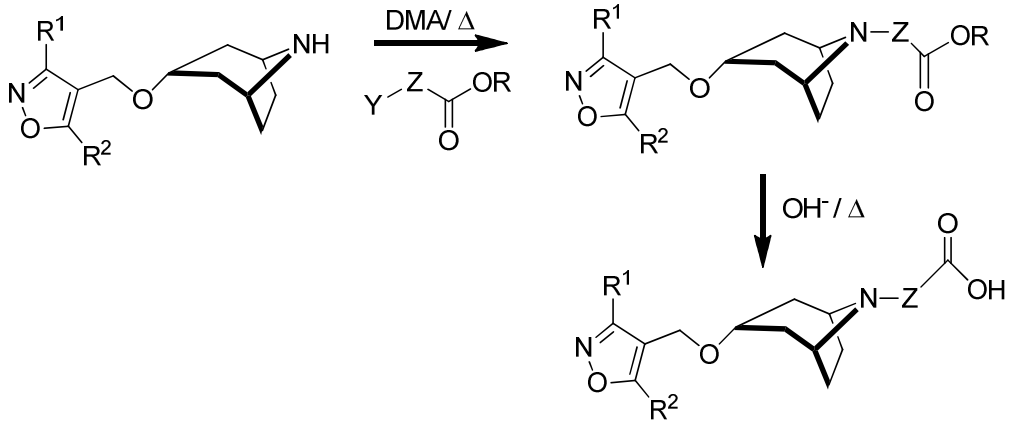
con un compuesto de la fórmula Y-Z-R^3;

donde Y es un grupo saliente;
R^1, R^2 y Z son como se definen en la Fórmula I;
R^3 es-X-CO_2R^4 en donde X es un enlace o metileno;
R^4 es alquilo C1-6, y R^7 es H o un grupo protector, y

opcionalmente, convertir un compuesto de la fórmula I, en donde los sustituyentes tienen el significado definido, en otro compuesto de la fórmula I como se define, y
recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o como una sal, y opcionalmente convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre en una sal deseada, o una sal obtenida en la forma libre.

Cada paso de la reacción puede llevarse a cabo en una forma conocida por los expertos en el estado de la técnica. Por ejemplo, una reacción se puede realizar en presencia de un disolvente o diluyente apropiado o una mezcla de los mismos. Una reacción también se puede realizar, si es necesario, en presencia de un ácido o una base, con refrigeración o calefacción, por ejemplo, en un rango de temperatura de aproximadamente -30 ºC a aproximadamente 150 ºC. En ejemplos concretos, una reacción se realiza en un rango de temperatura de aproximadamente 0 ºC a 100 ºC, y más concretamente, en un rango de temperatura desde temperatura ambiente hasta unos 80 ºC aproximadamente, en un recipiente de reacción abierto o cerrado y/o en la atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

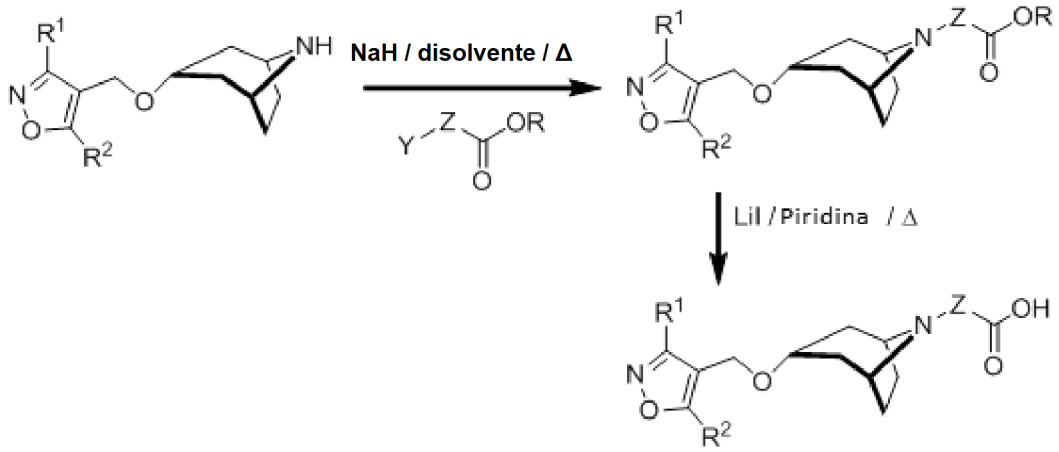
Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y) y (II-A)-(II-K) pueden prepararse siguiendo los procedimientos en el Esquema 1:



Esquema 1

en donde R^1, R^2 y Z son como se definen en la Fórmula I, R es alquilo C_{1-6}, e Y es un grupo saliente.

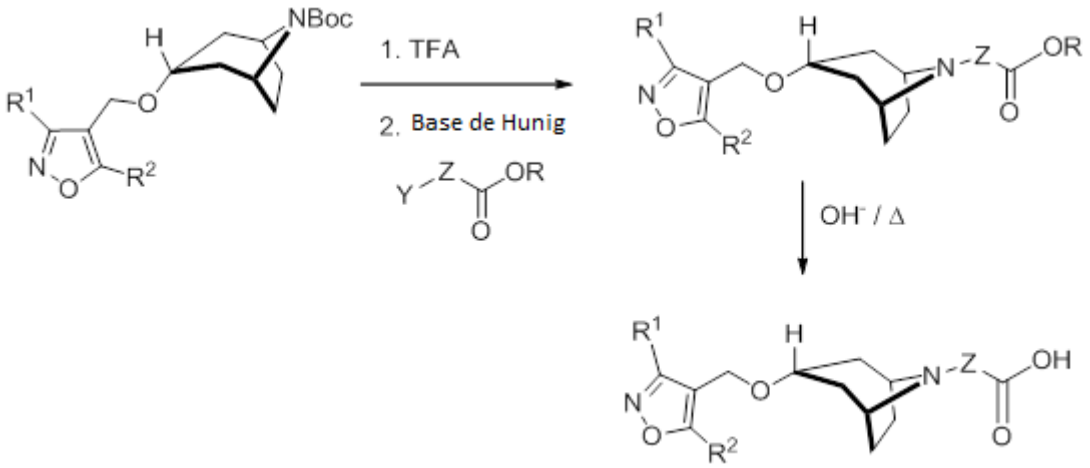
En otra realización, los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y) y (II-A)-(II-K) pueden prepararse siguiendo los procedimientos en el Esquema 2:



Esquema 2

en donde R^1, R^2 y Z son como se definen en la Fórmula I, R es alquilo C_{1-6}, e Y es un grupo saliente.

Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I, (I-A) a (I-Y), III, y (II-A)-(II-K) pueden prepararse siguiendo los procedimientos en el Esquema 3:



Esquema 3

en donde R^1, R^2 y Z son como se definen en la Fórmula I, R es alquilo C_{1-6}, e Y es un grupo saliente.

También se describen en el presente documento las formas del proceso en las cuales se utiliza un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida y el resto de las etapas del proceso se llevan a cabo, o en donde un material de partida se forma bajo las afecciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, p. ej., en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso según la invención se produce bajo las afecciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros según los métodos generalmente conocidos por los expertos en el estado de la técnica. Productos intermedios y finales se pueden purificar según métodos estándares, p. ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

Dentro del ámbito de este texto, sólo un grupo fácilmente extraíble que no es un componente del producto final deseado en particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en obras de referencia estándar, como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en TW Greene y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "Los péptidos", volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der Chemie organischen" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weil, cuarta edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y Jeschkeit H., "Aminosäuren, péptidos, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: und Monosacáridos Derivados" (Química de carbohidratos: monosacáridos y sus derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden quitar fácilmente (es decir, sin la presencia de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotolisis, alternativamente en afecciones fisiológicas (p. ej., mediante escisión enzimática).

Todas las etapas del proceso mencionado anteriormente en el presente documento se pueden realizar bajo afecciones de reacción que son conocidas por los expertos en el estado de la técnica, incluidas las mencionadas específicamente, en la ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, p. ej., disolventes o diluyentes que son inertes a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, los intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, p. ej., en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o los reactivos a una temperatura reducida, normal o elevada, p. ej., en un rango de temperatura de aproximadamente -100 ºC a unos 190 ºC, incluyendo, por ejemplo, entre -80 ºC a aproximadamente 150 ºC, por ejemplo, desde -80 a -60 ºC, a temperatura ambiente, a -20 a 40 ºC o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, en una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de la reacción, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, p. ej., diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, p. ej., racematos o mezclas de diastereoisómeros. Mezclas de isómeros obtenibles según el invento se pueden separar de una manera conocida por los expertos en el estado de la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, al particionar entre mezclas disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o mediante por ejemplo, cromatografía líquida de presión media

sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, p. ej., mediante la formación de sales con agentes formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los disolventes desde los cuales los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular pueden ser seleccionados incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1-o 2-propanol, nitrilos, como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o acetamida de dimetilo, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, meticiclohexano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas disolventes también pueden utilizarse en la purificación, por ejemplo, mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos de la presente invención son obtenidos en la forma libre o como una de sus sales. Cuando ambos un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, ejemplo, moléculas zwiteriónicas. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Como se utiliza en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o de adición básica de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de esta invención, y que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables.

Sales de los compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en el estado de la técnica. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos carboxílicos, p. ej., la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, con metal orgánico alcalino o compuestos de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, como el hidróxido de sodio o de potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal de preferencia que se utilizó. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen en forma habitual, p. ej., por el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Sales internas de compuestos de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, p. ej., un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, p. ej., por la neutralización de las sales, tales como las sales de adición ácida, hasta el punto isoeléctrico, p. ej., con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones. Las sales se pueden convertir en los compuestos liaes según métodos conocidos por los expertos en el estado de la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, p. ej., mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/aomhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, laurilsulfato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato /dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y tris(hidroximetil)aminometano.

Ácidos inorgánicos de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido aomhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de los que las sales que se pueden derivar incluyen, p. ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases orgánicas e inorgánicas.

Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales 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, y cobre, sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor, una fracción básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Por lo general, estas sales se pueden preparar por reacción de las formas ácidas liaes de estos compuestos con una cantidad estoiquiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, siempre que sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, p. ej., en " Remington's Pharmaceutical Sciences", 20 edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985), y en "Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se describen en el presente documento profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten in vivo en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente por la acción fisiológica in vivo, tal como la hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas involucradas en la fabricación y uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en el estado de la técnica. Los profármacos pueden ser conceptualmente divididos en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecursores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, California, 2001). En general, los profármacos bioprecursores son compuestos que se encuentran inactivos o tienen una actividad baja en comparación con el fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos de protectores y se convierten en una forma activa por el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualquier producto metabólico liberados deben tener toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos vehículo son compuestos farmacológicos que contienen una fracción de transporte, p. ej., que mejora la absorción y/o distribución localizada a un sitio o sitios de acción. Deseablemente para tal profármaco vehículo, el vínculo entre la fracción farmacológica y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la fracción de transporte pretende mejorar la absorción, por lo general la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es conveniente utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, p. ej., ciertos polímeros u otras fracciones, tales como las ciclodextrinas. Los profármacos vehículo pueden, por ejemplo, utilizarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad aumentada, duración aumentada de los efectos farmacológicos, especificidad a sitio aumentada, toxicidad disminuida y reacciones adversas, y/o mejora de la formulación del fármaco (p. ej., la estabilidad, solubilidad en agua, la supresión de una propiedad organoléptica o fisioquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad puede aumentarse mediante esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (p. ej., un ácido carboxílico que tiene al menos una fracción lipofílica), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (p. ej., un alcohol que tiene por lo menos una fracción lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los profármacos pueden ser son, p. ej., ésteres de ácidos carboxílicos liaes y derivados *S*-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado tal como se define en el presente documento. Profármacos adecuados son a menudo derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvolisis en afecciones fisiológicas a su ácido carboxílico precursor, p. ej., ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono-o di-sustituido, tales como ω-(amino, alquilamino mono-o di-inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, α-(alcanoiloxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o alquilaminocarbonilo di-inferior)-ésteres de alquilo inferior, tales como el éster pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizados en el estado de la técnica. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que son escindidos por esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.*. 2503 (1989)). Por otra parte, los medicamentos que contienen un grupo NH ácido, como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados en forma de ésteres y éteres. EP 039.051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico de base Manninch, su preparación y uso.

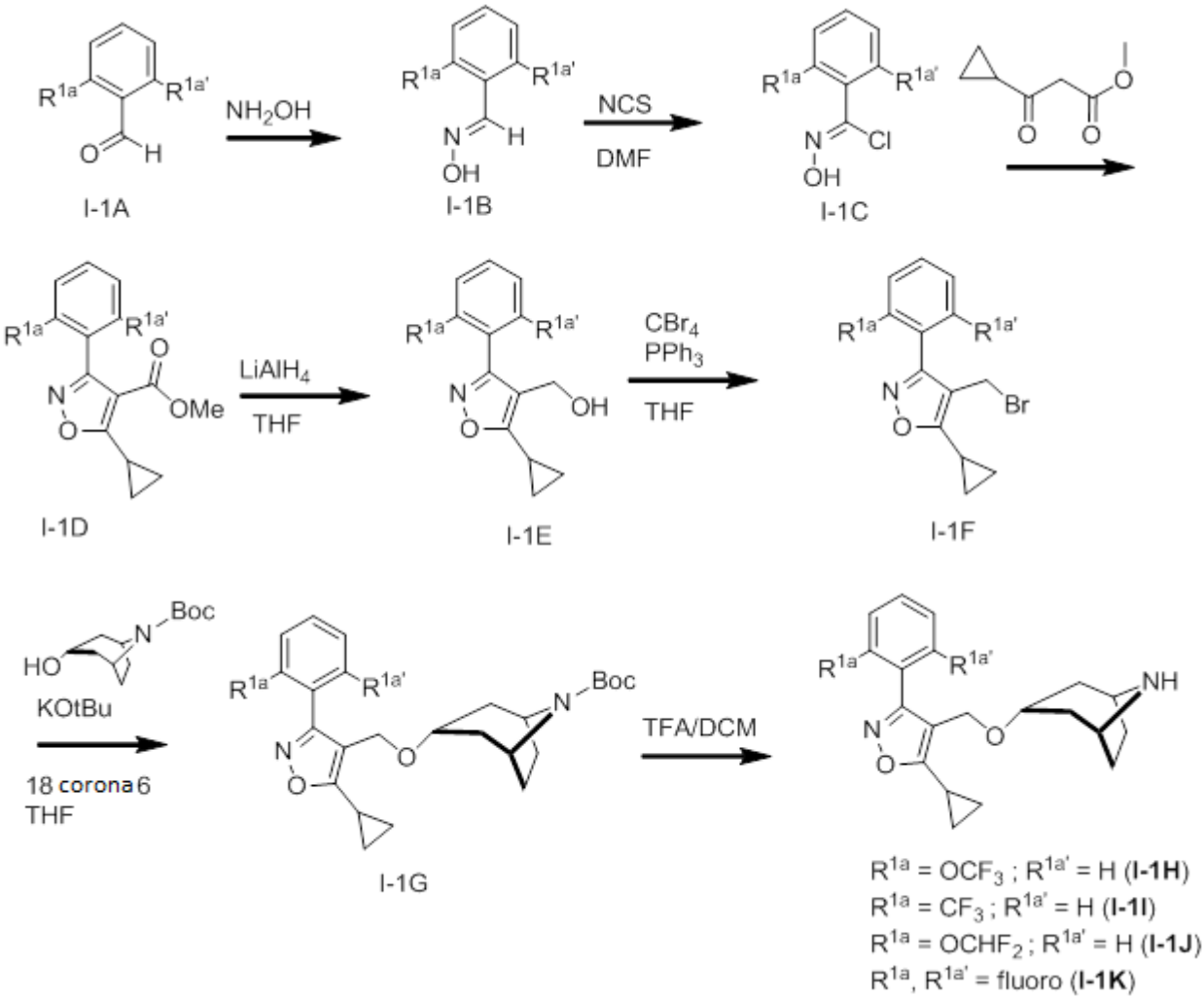
Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el disolvente utilizado para la cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluida el agua), por lo tanto, que se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas y 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 disolventes. Tales moléculas disolventes son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe son inocuas para el receptor, p. ej., agua, etanol, etc. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula disolvente es agua. Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención mediante el tratamiento con un agente reductor (p. ej., dióxido de azufre, azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej., acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a 0 a 80 ºC.

Todos los materiales de inicio, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponible en el mercado o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica (Houben-Weil 4ª ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o de lo contrario lo contradiga claramente el contexto.

Preparación de los intermedios

Intermedio 1



2-(trifluorometoxi)benzaldehído de oxima (I-1B). A una solución de hidróxido de sodio (7 g, 175,00 mmol, 1,19 equiv.) en agua (120 ml) se le añadió una solución en agitación de $NH_2OH.HCl$ (11,8 g, 169,78 mmol, 1,15 equiv.) en agua (120 ml) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 ºC. A continuación, se añadió una solución de 2-(trifluorometoxi)benzaldehído (28 g, 147,29 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (120 ml). La solución resultante se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 ml de H_2O, se extrajo con 2x700 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar (E)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído de oxima como un sólido cristalino de color blancuzco.

Cloruro de N-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzimidoilo (I-1C). Se añadió NCS (22 g, 166,04 mmol, 1,12 equiv.) lentamente a una solución en agitación de (E)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído de oxima (30 g, 146,27 mmol, 1,00 equiv.) en N, N-dimetilformamida (300 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyo con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar (Z)-2-(trifluorometoxi)benzoilcloruro de oxima como un sólido cristalino de color amarillo.

5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo(I-1D). El carbonato de potasio (11 g, 79,7 mmol, 1,09 equiv.) se suspendió en THF (100 ml) y la mezcla se agitó. Una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (11 g, 77,5 mmol, 1,06 equiv.) en 50 ml de THF se añadió a la anterior y se agitó durante 30 minutos a -10 ºC. A esta mezcla de reacción se añadió una solución de *(Z)*-2-(trifluorometoxi)benzoilcloruro de oxima (17,6 g, 73,3 mmol, 1,00 equiv.) en THF (50 ml) a-5 ºC y después se dejó en agitación durante 6 h a 35 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de H_2O, se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío, y después se purifico por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:20) para proporcionar 5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo como un sólido de color blanco.

(5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-metanol (I-1E). Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se añadió una suspensión de $LiAlH_4$ (2,5 g, 65,8 mmol, 2,87 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml). Esto fue seguido por la adición de una solución de 5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (7,5 g, 22,9 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota a -10 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a -10 ºC. Cuando la reacción se completó se interrumpió mediante la adición de 3 ml de acetato de etilo, seguido de 3 ml de agua y 10 ml de NaOH acuoso al 15 %, mientras se mantuvo una agitación vigorosa. El precipitado blanco resultante se filtró a través de CELITE®, y la torta de filtro se lavó con 200 ml de acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio lugar a 7 g de (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metanol como un aceite de color amarillo. (RMN ^1H 300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,72 (s, 1H, OH-) 1,11 a 1,28 (m, 4H).

4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)-fenil)isoxazol (I-1F). En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocan (5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)-metanol (4 g, 13,3 mmol), trifenilfosfina (5,6 g, 20 mmol, 1,5 equiv.) y diclorometano (40 ml). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente, y después se canuló lentamente gota a gota en una solución en agitación de tetrabromuro de carbono (6,6 g, 20 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante una hora y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexano. El producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro. EM m/z 361,9/363,9 (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/BR_{81}).

3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-1G). Un matraz de 250 ml se purgó con nitrógeno y después se cargó con N-Boc-nortropina (2,9 g, 12,8 mmol), 18-corona-6 (3,4 g, 12,8 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (80 ml). Se añadió *terc*-butóxido de Potasio (2,9 g, 25,6 mmol) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó vigorosamente bajo nitrógeno durante 1 h se disolvió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)-fenil)isoxazol (4,18 g, 11,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en una presión positiva de nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó con anhidro $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexano para el proporcionar el producto deseado como un aceite de color amarillo. EM m/z 509,2 (M + 1).

4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1H). Se disolvió *terc*-butil-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)penil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato en 30 ml de una solución al 20 % de ácido trifluoroacético en diclorometano. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (125 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), la capa orgánica se secó con $MgSO_4$ anhidro y se evaporó al vacío. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0-20 % de

etanol/diclorometano para obtener el producto deseado como un aceite incoloro. EM m/z 409,2 (M + 1) RMN ^{1}H ($DMSOd_6$, 400 MHz); δ 8,51 (s a, 1H, NH), 7,72 a 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* =7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,55 (t, *J* =4,5 Hz, 1H), 2,36 a 2,33 (m, 1H), 1,98 (ap. dt, *J* =14,8, 4,0 Hz, 2H), 1,91 a 1,76 (m, 6H), 1,14-1,07 (m, 4H).

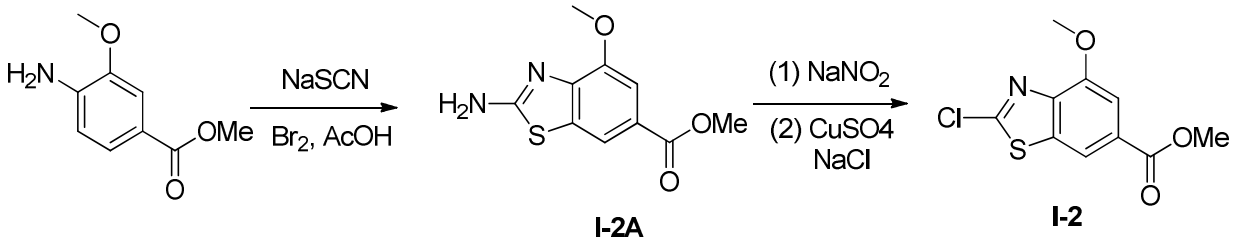
4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol (I-1I) se preparó siguiendo el mismo procedimiento. EM m/z 393,2 (M + 1); RMN ^{1}H ($DMSOd_6$, 400 MHz); δ 8,51 (s a, 1H, NH), 7,92 (d, *J* =8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (ap. t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,78 (ap. t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,52 (t, *J* =3,7 Hz, 1H), 2,36 a 2,33 (m, 1H), 1,92 (ap. dt, *J* =14,8, 4,0 Hz, 2H), 1,81 a 1,69 (m, 6H), 1,14-1,09 (m, 4H).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1J) siguiendo los mismos procedimientos. EM m/z 391,3 (M + 1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz); δ 9,10 (s a, 1H, NH), 7,32 (ap. t, *J* =8,4 Hz, 2H), 7,26 (ap. d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,44 (t, *J* = 74 Hz, 1H, CHF_2), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,56 (t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,32 (ap. dt, *J* =15,2, 4,6 Hz, 2H), 2,08 a 2,04 (m, 1H), 1,98 a 1,89 (m, 4H), 1,78 (ap. d a, *J* = 15,9 Hz, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,14 a 1,09 (m, 2H).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol (I-1K) siguiendo el mismo procedimiento. EM m/z 361,2 (M + 1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz); δ 9,18 (s a, 1H, NH), 7,48 a 7,40 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,59 (t, *J* =4,7 Hz, 1H), 2,16 (ap. dt, *J* =15,9, 4,0 Hz, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,76 (ap. d a, *J* = 15,2 Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H).

Intermedio 2

2-cloro-4-metoxibenzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-2)

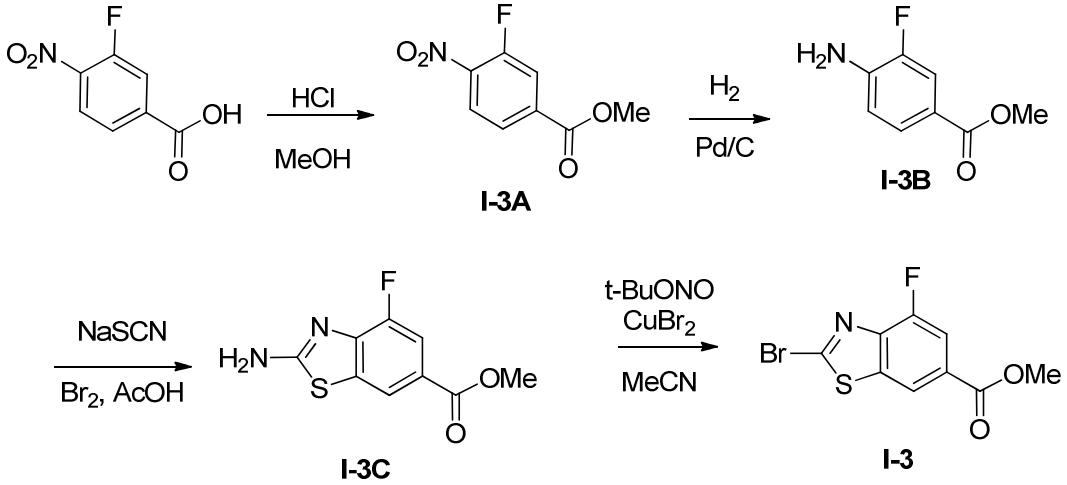


2-amino-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (I-2A). Una solución de NaSCN (27 g, 333,33 mmol, 4,00 equiv.) en AcOH (50 ml) se preparó en un matraz de tres cuellos, de fondo redondo de 100 ml. Se añadió una solución de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (15 g, 82,87 mmol, 1,00 equiv.) en AcOH (50 ml) gota a gota a 0 ºC, seguido por la adición de una solución de Br_2 (12 g, 75,00 mmol, 1,10 equiv.) en AcOH (20 ml) gota a gota a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con 200 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a pH = 8 con carbonato de sodio. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para dar 2-amino-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo.

2-cloro-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (I-2). A un matraz de 3 cuellos de fondo redondo 1000 ml se le cargó cargado con una solución de 2-amino-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (5 g, 21,01 mmol, 1,00 equiv.) y H_3PO_4 (40 ml). A esto se le añadió una solución de $NaNO_2$ (4,5 g, 65,22 mmol, 3,00 equiv.) en agua (10 ml) gota a gota a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 ºC. Después se añadió una solución de $CuSO_4$ (10 g, 62,50 mmol, 5,00 equiv.) en agua (10 ml) gota a gota a 0 ºC, seguido por una solución de NaCl (18,5 g, 318,97 mmol, 15,00 equiv.) en agua (10 ml) gota a gota a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluye con 100 ml de agua. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) para dar 2-cloro-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color blanco. (ES, *m/z*): Calculada para $C_{10}H_8ClNO_3S$ [M +1] + = 258, encontrada 258. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, *ppm*): 3,98 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, *J* =1,2), 8,12 (d, 1H, *J* =1,2).

Intermedio 3

2-bromo-4-fluorobenzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-3)



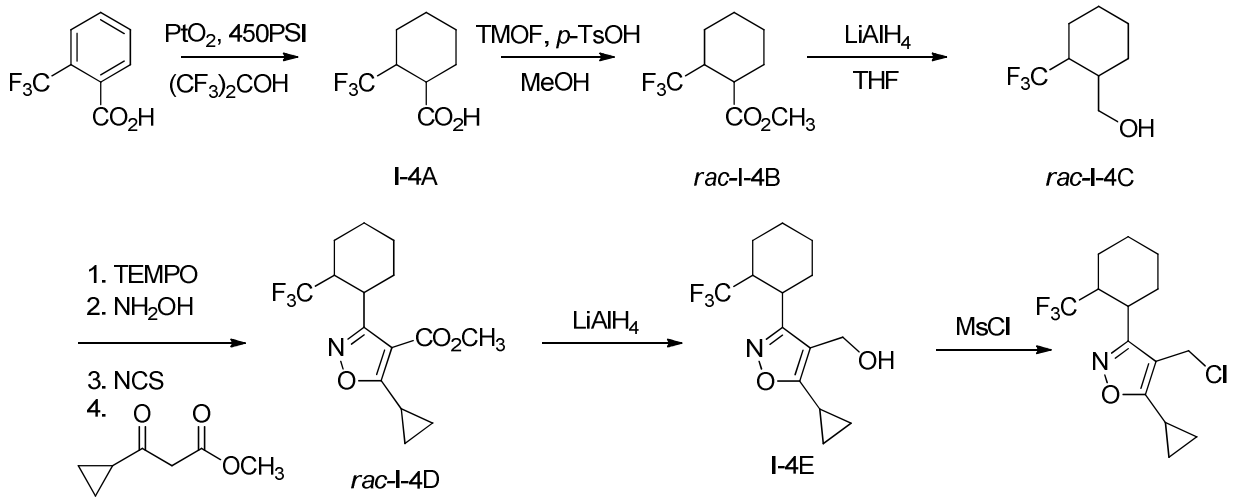
3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo(I-3A). En un matraz de fondo redondo de 2 l se colocó una solución de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzóico (100 g, 540,54 mmol, 1,00 equiv.) y HCl (50 ml) en metanol (800 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de acetato de etilo. El pH de la solución se ajustó a neutro con solución saturada de bicarbonato de potasio. La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo como un sólido de color amarillo pálido.

4-amino-3-fluorobenzoato de metilo (I-3B). En un matraz de fondo redondo de 2000 ml mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (98 g, 492,46 mmol, 1,00 equiv.) en acetato de etilo: metanol = 1:1 (1000 ml). Después se añadió Pd/C (10 g, 10 % por peso, tipo Degussa). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno, y la mezcla de reacción heterogénea se agitó durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno a 30 ºC. Los sólidos catalizados se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado 4-amino-3-fluorobenzoato de metilo.

2-amino-4-fluorobenzo[d]tiazolo-6-caboxilato de metilo (I-3C). En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se colocó una solución de 4-amino-3-fluorobenzoato de metilo (45 g, 266,27 mmol, 1,00 equiv.) y NaSCN (86 g, 1,06 mol, 3,99 equiv.) en AcOH (350 ml). Esto fue seguido por la adición de una solución de Br_2 (42 g, 262,50 mmol, 0,99 equiv.) en AcOH (150 ml) gota a gota a 0 ºC durante 1 h. La solución resultante se agitó durante 48 h a 30 ºC, después de lo cual los sólidos se filtraron. La solución resultante se diluyó con H_2O y el pH se ajustó a pH = 8,9 con hidróxido de amonio. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para dar el producto deseado 2-amino-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo.

2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (I-3). En un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 2000 ml, se colocó una suspensión de $CuBr_2$ (61 g, 272,32 mmol, 1,54 equiv.) en acetonitrilo (800 ml). Esto fue seguido por la adición de t-BuONO (48 ml) a 0 ºC gota a gota a lo largo de 10 min. A esta solución se le añadió 2-amino-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (40 g, 176,99 mmol, 1,00 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (1 l), y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 400 ml) y salmuera (3 x 400 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo en auto se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 ~ 1:5) para dar 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*): Calculada para $C_9H_5BrFNO_2S$ [M +1] + = 290, encontrada 290. RMN ^{1}H: ($CDCl_3$, *ppm*): 8,22 (d, 1H, *J* =0,9 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* =1,2,9,6 Hz), 3,99 (s, 3H).

Intermedio 4



2-(trifluorometil)ciclohexanecarboxilato de (trans)-metilo (rac-I-4B). Una solución de ácido 2-(trifluorometil)ciclohexanecarboxílico (I-4A, JP 63051354 A 19880304, 42 g, 214 mmol) de ácido en metanol (150 ml) se trató con ortoformato de trimetilo (39 ml, 358 mmol), seguido por *p*-TsOH (3,7 g, 21,4 mmol) y se sometió a reflujo durante 48 horas. Después la reacción se enfrió a ta, se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Orgánicos se secaron ($MgSO_4$), filtraron, se concentraron y se destilaron (50-52 ºC, 0,1 Torr) para dar el compuesto trans del título como un aceite transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,67 (s, 3H), 2,89 (dd, *J* = 4,7, 4,7 Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), EM m/z 211,1 (M + 1).

(Trans)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)metanol (*rac*-I-4). Una solución fría (0 ºC) de *rac*-1-4B (35 g, 166 mmol) en THF (250 ml) se agitó con la adición lenta de hidruro de litio y aluminio en THF (solución 1 M, 250 ml), y después se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 ºC, se agitó, y se trata con la adición gota a gota de HCl 1 N (25 ml). Un volumen adicional de HCl 1 N (500 ml) se añadió hasta que las sales de la reacción se disolvieron. Después la reacción se extrajo con Et_2O y la fase orgánica recolectada, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se destiló (73-76 ºC, 0,1 mmHg) para dar el alcohol deseado. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,78 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), EM m/z 165,1 (M-H_2O).

5-ciclopropil-3-((trans)-2-(trifluorometil)ciclohexil)-isoxazol-4-carboxilato de metilo (*rac*-I-4D). Una solución fría (0 ºC) de *rac*-4-C (28,3 g, 155 mmol) y ácido tricloroisocianúrico (37,9 g, 163 mmol) en CH_2Cl_2 (310 ml) se trató con TEMPO (242 mg, 1,55 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Después la reacción se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 (100 ml), seguido por HCl 1 M (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporó y disolvió en etanol (15 ml). Esta solución se enfrió a 0 ºC y tratados con un 50 % (ac.) hidroxilamina (11,4 ml) y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. La oxima en auto (27,5 g, 141 mmol) se disolvió en DMF (200 ml) y se trató mediante la adición en porciones de *N*-Clorosuccinimida (21,1 g, 157 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se trató con solución saturada de NaCl (ac.) y se extrajo con Et_2O. los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-80 % EtOAc en Hex) para proporcionar el cloro-oxima que se disolvió en metanol (5 ml).

En otro matraz, se trató una solución fría (0 ºC) de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (23,7 g, 170 mmol) en metanol (35 ml) con metóxido de sodio (25 % en peso. solución de metanol, 30 ml). Después de agitar durante 20 minutos, la reacción se trató mediante la adición gota a gota de la cloro-oxima ya en metanol. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se diluye con EtOAc. Los compuestos orgánicos se lavaron con NaCl (acuoso) saturada y $NaHCO_3$ (acuoso) saturada. Los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-80 %, EtOAc en hexanos) para dar el éster deseado como un aceite.

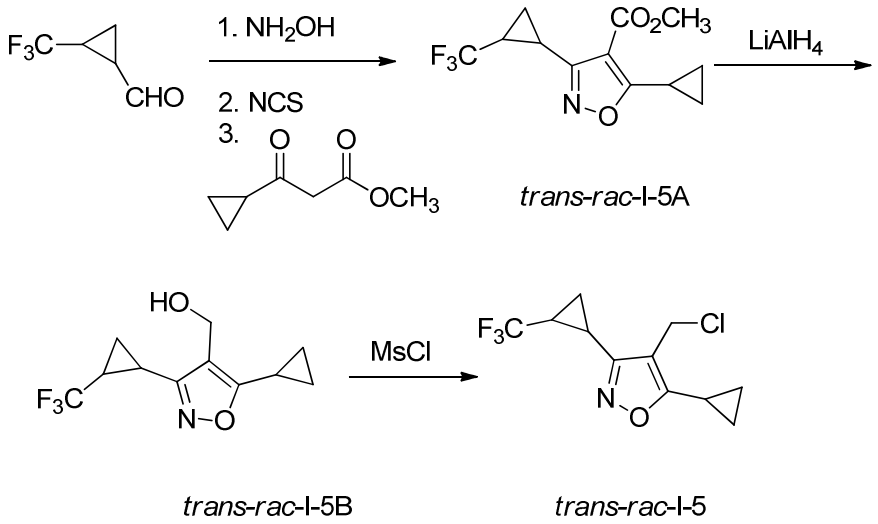
(5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)isoxazol-4-il)metanol (I-4E). Una solución fría de (0 ºC) de la *rac*-4-D (5,1 g, 20,5 mmol) en THF (70 ml) se trató mediante la adición de hidruro de litio y aluminio gota a gota (26,6 ml, solución 1 M en THF). Después de 2 h de agitación, la reacción se enfrió a 0 ºC y trató mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (acuoso) hasta que una solución persistió. La reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-80 %, acetato de etilo en hexano) para dar una mezcla *racémica* del compuesto del título que se resolvió con un columna Chiralpak AD-H

4,6x100mm eluyendo a 30 ºC con sistema disolvente 85 % CO_2/15 % MeOH. La elución máxima a 1,82 minutos se recolectó. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,52 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,97 hasta 1,66 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), EM m/z 290,1 (M + 1).

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)isoxazol (I-4). Una solución fría (0 ºC) de (5-ciclopropil-3-((1S, 2S)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)isoxazol-4-il)metanol (1,8 g, 6,2 mmol) diclorometano se trató con una base de Hunig (953 µl, 6,8 mmol) seguido por cloruro de metano sulfonilo (508 µl, 6,5 mmol). Después de 6 h de agitación, la reacción se trató con H_2O y las fases separaron. La fase orgánica se recolectó, se secó ($MgSO_4$), filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía(SiO_2, gradiente lineal, 0-80 % EtOAc en Hex) para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,48 (dd, J = 36,5, 12,6 Hz, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 25,5, 12,8, 3,6 Hz, 1H), 2,04-1,87 (m, 4H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), EM m/z 308,1 (M + 1).

Intermedio 5

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclopropilo)isoxazol (rac-5)



5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclopropilo)isoxazol-4-carboxilato de metilo (rac-I-5A). Una solución fría (0 ºC) de (1S, 2S)-2-(trifluorometil)-ciclopropanocarbaldehído en etanol ((J. Chem Soc., Perkin Trans 2, 1984, 1907-1915 ;2,0 g, 14,5 mmol) (5 ml) se trató con 50 % (ac.) hidroxilamina (1,3 ml) y se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Los volátiles se retiraron al vacío y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. La oxima en auto (1,0 g, 6,5 mmol) se disolvió en DMF (11,3 ml) y se trató mediante la adición en porciones de N-clorosuccinimida (980 mg, 7,3 mmol). La reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 1 hora. La reacción se trató con solución de NaCl (acuosa.) saturada y se extrajo con Et_2O. los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para producir la cloro-oxima en auto que se disolvió en metanol (5 ml).

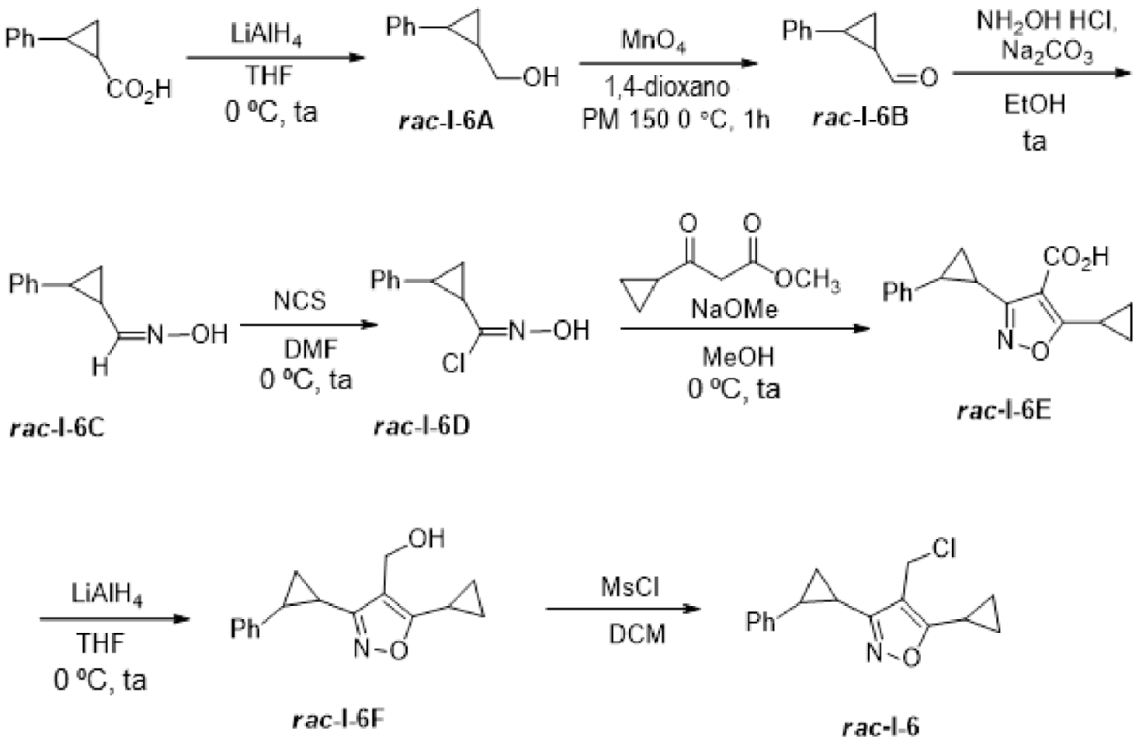
En otro matraz, se trató una solución fría (0 ºC) de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (930 mg, 6,5 mmol) en metanol (15 ml) con metóxido de sodio (25 % en peso. Solución en metanol, 1,55 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se trató mediante la adición de la cloro-oxima gota a gota ya en metanol. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAC. Los compuestos orgánicos se lavaron con solución de NaCl (ac) saturada y NaHCO3 (ac.) saturada. Los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-80 %, EtOAc en hexanos) para dar el éster deseado como un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,89 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,22 (m, 4H), EM m/z 276,1 (M + 1).

(5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)-ciclopropil)isoxazol-4-il)metanol (rac-I-5B). Una solución fría (0 ºC) de 5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclopropilo)isoxazol-4-carboxilato de metilo (193 mg, 0,7 mmol) en THF (2,3 ml) se trató mediante la adición gota a gota de hidruro de litio y aluminio (1,4 ml, solución 1 M en THF). Después de 2 h de agitación, la reacción se enfrió a 0 ºC y tratados con la adición gota a gota de HCl 1 N (ac.) hasta que una solución persistió. La reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía(SiO_2, gradiente lineal, 0-80 %, EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,63 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,67 (dd, J = 5,1, 4,9 Hz, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), EM m/z 248,1 (M + 1).

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclopropilo)isoxazol (rac-I-5). Una solución de (5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)-ciclopropil)isoxazol-4-il)metanol (136 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con trietilamina (230 µl) seguido de cloruro de sulfonil metano (45 µl: 0,58 mmol). Después de 2 h de agitación, la rxn se trató con H_2O y las fases separadas. La fase orgánica se recolectó, se secó ($MgSO_4$), filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-80 % EtOAc en Hex) para proporcionar el compuesto del título. EM m/z 266,1 (M + 1).

Intermedio 6

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol (rac-I-6)



trans-2-fenilciclopropil)metanol (rac-I-6A). A una solución de ácido *trans*-etílifenilciclopropanocarboxílico disponible en el mercado (3,0 g, 18,5 mmol) en THF anhidro (27 ml) y enfriada a 0 ºC, se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (24 ml, de una solución 1 M en THF). Después de agitar durante 14 h a ta, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y después se inactivó por la adición gota a gota de H_2O (1,6 ml), 15 % de NaOH (1,6 ml), H_2O (2,4 ml), seguido de Na_2SO_4 y se filtró en vacío para proporcionar *trans*-2-fenilciclopropil)metanol que se utilizó sin purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7,22 a 720 (m, 2H), 7,12 a 7,08 (1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,79 hasta 1,74 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H), 0,88-0,79 (m, 2H). EM m/z 149,2 (M + 1).

trans-2-fenilciclopropanocarbaldehído (rac-I-6B). A una solución de *trans*-2-fenilciclopropil)metanol rac-I-6A (1,5 g, 10,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió MnO_4 (4,4 g, 50,1 mmol). La mezcla oscura se calentó a 150 ºC durante 0,5 h a la radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó con EtOAc. El filtrado se recolectó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar *trans*-2-fenilciclopropanocarbaldehído como un aceite de color pardo (0,89 g) que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 3H), 2,27 a 2,65 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H). EM m/z 147,2 (M + 1).

trans-2-fenilciclopropanocarbaldehído de oxima (rac-I-6C). Una solución de trans-2-fenilciclopropanocarbaldehído rac-I-6B (0,89 g, 6,1 mmol) en EtOH (12 ml) y se enfrió a 0 ºC se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0,43 g, 6,1 mmol) y Na_2CO_3. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. Los productos volátiles se retiraron al vacío y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron para proporcionar *trans*-2-fenilciclopropanocarbaldehído de oxima que se utilizó sin purificación adicional.

cloruro de *trans*-N-hidroxi-2-fenilciclopropanocarbimidoilo (rac-I-6D). A una disolución de *trans*-2-oxima fenilciclopropanocarbaldehído rac-I-6C en auto (04 g, 2,51 mmol) en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 ºC se le añadió N-clorosuccinimida (0,37 g, 2,7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 14 h. La reacción se detuvo con solución saturada de NaCl (ac.) y se extrajo con Et_2O. Los extractos orgánicos se recolectaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en auto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo (5 a 20 % de gradiente como eluyente) para producir *trans*-N-hidroxi-2-fenilciclopropanocarbimidoil.

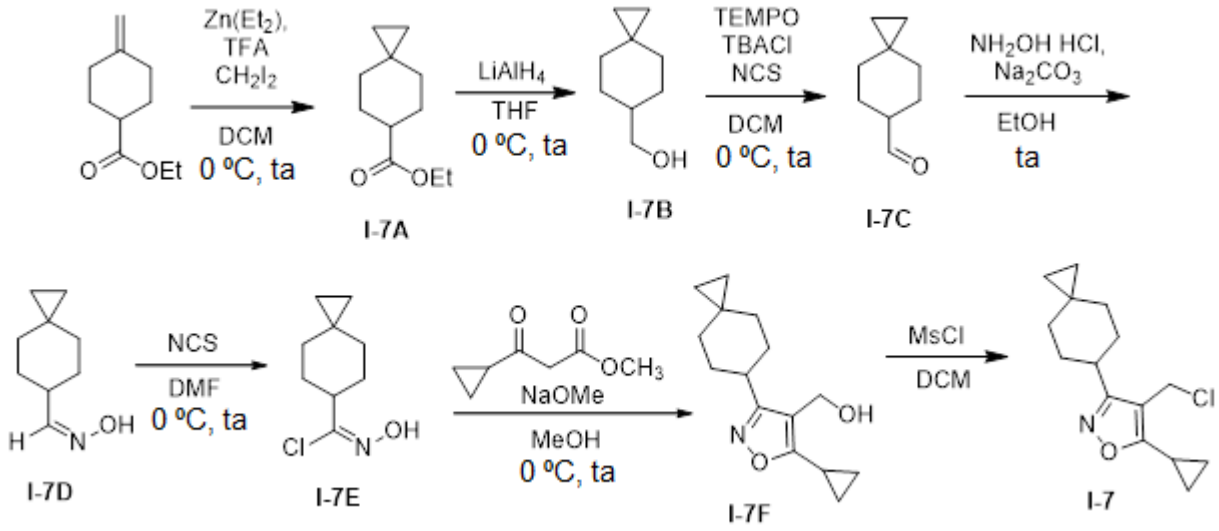
ácido 5-ciclopropil-3-(2fenilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico (rac-I-6E). Una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (0,36 ml, 2,9 mmol) en metanol (8 ml) se enfrió a 0 ºC y trató con metóxido de sodio (0,76 ml de un 25 % en peso. Solución en MeOH). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió cloruro de *trans*-N-hidroxi-2-fenilciclopropanocarbimidoilo de rac-I-6D (0,57 g, 2,9 mmol) en metanol (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se concentró al vacío, Se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidifico con HCl 6 N hasta pH = 5 y se trajo nuevamente con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para producir ácido 5-ciclopropil-3-(2fenilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico como aceite transparente que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM m/z 270,1 (M + 1).

(5-ciclopropil-3-2fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metanol (rac-I-6F). A una solución de ácido 5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-carboxílico rac-I-6E (0,49 g, 1,82 mmol) en THF enfriada a 0 ºC se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (4,5 ml, de una solución 1 M en THF). Después de agitar durante 12 h a ta, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se inactivó mediante la adición gota a gota de H_2O (0,5 ml), el 15 % de NaOH (0,5 ml), H_2O (1 ml), seguido por Na_2SO_4 y se filtró a través de CELITE® al vacío. El producto en auto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con DCM-acetato de etilo gradiente de 0 a 5 % como eluyente para dar (5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metanol. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7,31 a 727 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 5,00 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,42 a 4,33 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,23 a 2,13 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,05-1,04 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 2H). EM m/z 256,1 (M + 1).

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol (rac-I-6). A una solución de rac-I-6F (0,16 g, 0,63 mmol) en diclorometano (6 ml) y trietilamina (0,12 ml, 0,81 mmol) enfriada a 0 ºC, se le añadió sulfonilcloruro de metano (0,06 ml, 0,81 mmol). Después de agitar durante 6 h la reacción se diluyó con agua y la fase orgánica se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró para producir 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol como un aceite claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7,32 a 718 (m, 5H), 4,82 (s, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), desde 2,31 hasta 2,23 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,51 a 1,46 (m, 1H), 1,21 a 1,07 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H). EM m/z 273,1 (M + 1).

Intermedio 7

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol (I-7)



Espiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo(I-7A). A una solución de dietilzinc (35 ml, de una solución 1 M en hexano) en DCM (30 ml) enfriado a 0 ºC, se le añadió gota a gota una solución de TFA (2,7 ml, 35,0 mmol) en DCM (12 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 ºC durante 1 h, se añadió lentamente CH_2I_2 (2,8 ml, 35,0 mmol) en

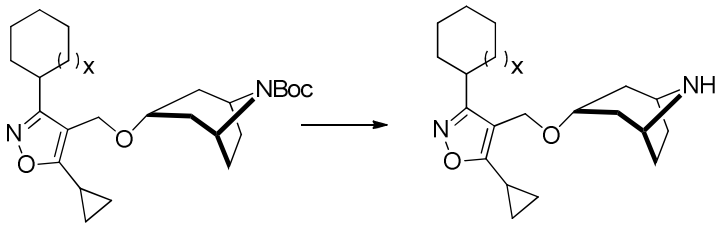
DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min. Después de este tiempo, se añadió gota a gota al matraz 4-metilenciclohexanocarboxilato de etilo (2,36 g, 14,0 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró para proporcionar un residuo de aceite que se ha pasado a través de una columna corta de gel de sílice para proporcionar espiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (c, J = 7,2 Hz. 2H), 2,31 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 4H), 1,24 (t, H = 7,2 Hz, 3H), 0,95 - 0,95 (m, 2H), 0,29 a 0,18 (m, 4H). EM m/z 183 (M + 1).

Espiro[2,5]octan-6-ilmetanol (I-7B). Se preparó espiro[2,5]octan-6-ilmetanol utilizando el protocolo análogo a lo descrito previamente para la preparación del alcohol I-6A. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 4,38 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 6,4 Hz y 5,2, 2H), 1,69 a 1,59 (m, 4H), 1,35 a 1,32 (m, 1H), 1,06-1,05 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H), 0,13-0,11 (m, 2H). EM m/z 141 (M + 1).

Espiro[2,5]octano-6-carbaldehído (I-7C). A una solución de espiro[2,5]octan-6-ilmetanol (1,83 g, 13 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (30 ml de una solución acuosa 0,5 M) y K_2CO_3 (30 ml de una solución acuosa 0,05 M) y después se enfrió a 0 ºC. Se añadió sucesivamente TEMPO (0,203 g, 1,3 mmol), TBACl (0,361 g, 1,3 mmol), y NCS (0,36 g, 1,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Utilizando un embudo de separación la capa orgánica se recolectó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y el residuo en auto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de 20 a 60 % de hexano-DCM como eluyente para proporcionar el producto deseado espiro[2,5]octano-6-carbaldehído. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,91 - 1,88 (m, 2H), 1,67 a 1,48 (m, 4H), 1,09 a 104 (m, 2H), 0,31-0,29 (m, 2H), desde 0,22 hasta 0,20 (m, 2H). EM m/z 139,0 (M + 1).

Se preparó espiro[2,5]octano-6-carbaldehído de oxima (I-7D), cloruro de N-hidroxiespiro[2,5]octano-6-carbimidoilo de (I-7E), (5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metanol (I-7F) siguiendo protocolos similares a los descritos anteriormente para la preparación de la I-6C, I-6D y 6E-, respectivamente, y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Se preparó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol según un procedimiento análogo al descrito previamente para la preparación del intermedio 6. RMN ^{1}H (400 MHz, DMDO) δ 4,79 (s, 2H), 2,81 a 2,74 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,91 a 1,87 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, H), 1,64 a 1,55 (m, 2H), 1,10 a 1,06 (m, 2H), 1,00 a 0,95 (m, 4H), 0,32-0,2 (m, 4H).

Intermedio 8



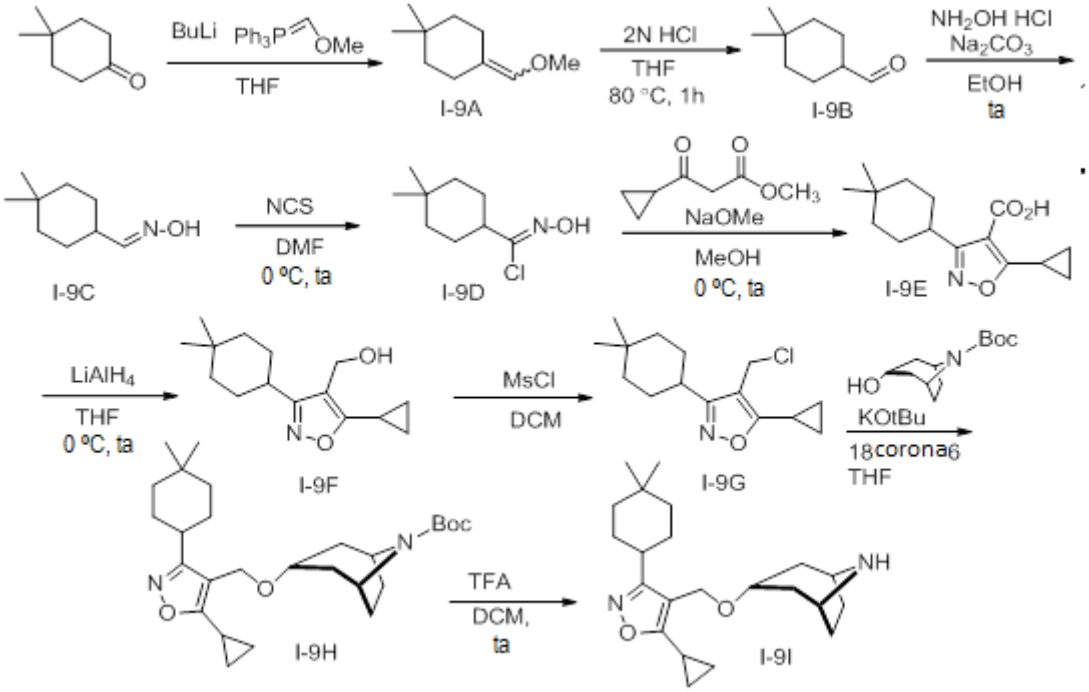
x=0 (I-8A)
x=1 (I-8B)

x=0 (I-8C)
x=1 (I-8D)

Los intermedios I-8A [EM m/z 375,2 (M-^{t}Bu + 1)], I-8B [EM m/z 361,2 (M-^{t}Bu + 1)], I-8C y I-8D se prepararon a partir de los correspondientes ciclopentanocarbaldehído o ciclohexanocarbaldehído utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos para la preparación del intermedio 1.

Intermedio 9

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol



4-(Metoximetileno)-1,1-dimetilciclohexano (I-9A). Un matraz de fondo redondo de un cuello, secado en horno, de 500 ml se cargó con bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio (22,4 g, 65,4 mmol) y THF seco (40 ml) y después se enfrío a- 78 ºC. A esta solución se le añadió *n*-BuLi (2,8 M en hexano, 23,3 ml, 65,4 mmol) durante 10 minutos con jeringa. La solución de iluro rojo resultante se calentó a ta, se agitó durante 3 horas, y se enfrió a -78 ºC. A esta solución se le añadió iluro 4-dimetil-ciclohexano (5,5 g, 43,6 mmol) en THF seco (5 ml) con una jeringa durante 10 minutos. Después de agitarse durante 1 hora a -78 ºC, la mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso (60 ml), y se extrajo con éter (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice utilizando hexano-Et_2O 20 % isocrático como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,75 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,18 (ddd, *J* = 12,8, 6,4, 1,2 Hz, 2H), 1,95 (ddd, *J*= 12,8, 6,4, 1,2 Hz, 2H), 1,27 (ddd, *J* = 12,8, 6,8, 2,0 Hz, 4H), 0,91 (s, 6H). Sin ionización por CLEM.

4,4-Dimetilciclohexonocarbaldehído (I-9B). Una solución de 4-(metoximetileno)-1,1-dimetilciclohexano (2,3 g, 14,9 mmol) en una mezcla de 4:1 THF/HCl 2 N (100 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. La volatilidad se eliminó al vacío y el residuo se enfrío a 0 ºC y se neutralizó con 1 N NaOH y se extrajo con Et_2O (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (60 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía con hexano-DCM 10 % gradiente lineal como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,19 a 2,12 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,59-1,40 (m, 5H), 1,25-1,18 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). No ionización por CLEM.

Se preparó 4,4-dimetilciclohexanocarbaldehído de oxima (I-9C) por reacción de 4,4-dimetilciclohexanocarbaldehído y clorhidrato de hidroxilamina, siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6C. EM *m/z* 156,1 (M + 1).

Se preparó cloruro de N-hidroxi-4,4-dimetilciclohexanocarbimidoilo (I-9D) por reacción de 4,4-dimetilciclohexanocarbaldehído de oxima y succinimida de N-cloro siguiendo el mismo protocolo como se describió para I-6B. EM *m/z* 190,1 (M + 1).

Se preparó ácido 5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol-4-carboxílico (I-9E) por reacción de cloruro de N-hidroxi-4,4-dimetilciclohexanocarbimidoilo y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6E. EM *m/z* 264,1 (M + 1).

Se preparó (5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol-4-il)metanol (I-9F) por la reacción de 5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol-4-carboxilato de metilo $LiAlH_4$ y siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6F. RMN ^{1}H

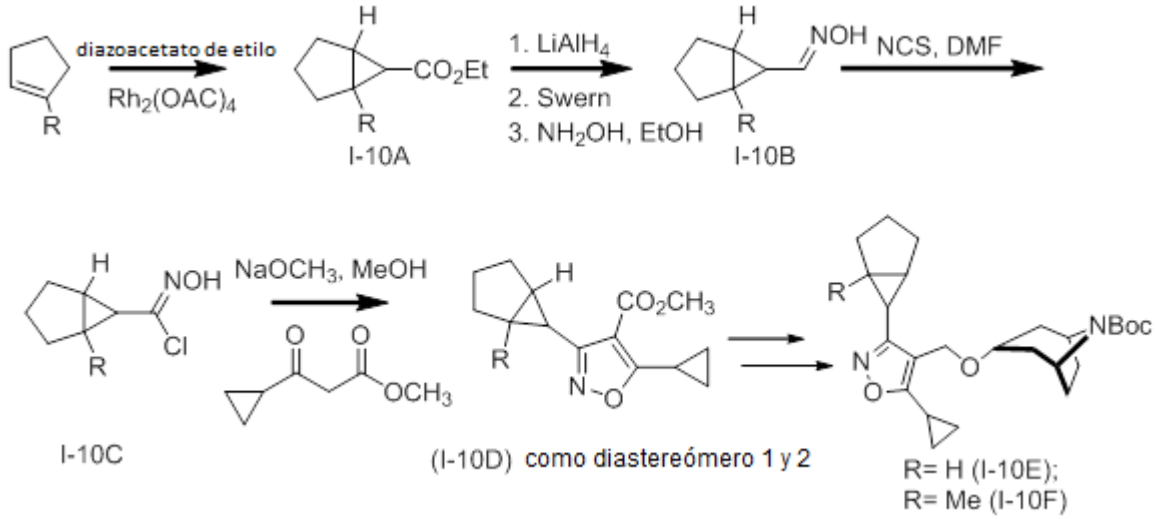
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,56 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,81 a 1,75 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,33 a 1,28 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). EM *m/z* 250,1 (M + 1).

Se preparó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol (I-9G) siguiendo el procedimiento análogo a lo descrito previamente para el intermedio I-6. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,50 (s, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,02 a 1,95 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,31 (ddd, *J* = 25,2, 17,6, 5,6 Hz, 2H), 1,16 a 1,04 (m, 2H), 1,03-1,04 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). EM *m/z* 268,1 (M + 1).

Se preparó 3-((5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxylato de *terc*-butilo (I-9H) siguiendo el procedimiento análogo a lo descrito previamente, por el ejemplo, 13. EM *m/z* 403,2 (M-56 +1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol (I-9I) siguiendo el procedimiento análogo a lo descrito previamente para el ejemplo 13. EM *m/z* 359,2 (M +1).

Intermedio 10



biciclo[3,1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (I-10A). Se trató una solución de ciclopenteno (5,0 g, 0,073 mol) y $Rh_2(OAc)_2$ (23,8 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (23 ml) con adición gota a gota de diazoacetato de etilo (7,6 ml, 0,073 mol) en diclorometano (23 ml) durante 5 horas a través de bomba de jeringa. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se hizo pasar a través de un tapón alcalino de Alúmina (diclorometano como eluyente la) para retirar cualquier catalizador. La reacción se concentró al vacío y se sometió a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-60 % EtOAc en hexanos para dar el compuesto deseado como una mezcla de diastereómeros. EM m/z 155,3 (M + 1).

biciclo[3,1.0]hexano-6-carbaldehído de oxima (I-10B). Un solución fría (0 ºC) de la I-10A (5,2 g, 0,034 mol) en THF (113 ml) se trató mediante la adición gota a gota de hidruro de litio y aluminio (44 ml, solución 1 M en Et_2O). Después de 1 h, la reacción se volvió a enfriar a 0 ºC y se trató mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (acuoso.) hasta que una solución persistió. Después la reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El líquido en auto se destiló (62-67 ºC en 0,1 mm Hg) para dar el material deseado como una mezcla de diastereómeros.

Una solución fría (-78 ºC) de cloruro de oxalilo (2,6 ml, 0,031 mol) en diclorometano (70 ml) se trató mediante la adición gota a gota de DMSO (3,4 ml, 0,047 mol) en diclorometano (15 ml). Después de 2 minutos, se introdujo el alcohol anterior (3,1 g, 0,028 mol) en 30 ml de diclorometano. Después de 15 minutos, se introdujo gota a gota trietilamina (19,3 ml). Después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se recolectó, se lavó con HCl 1 N (ac.), agua, Na_2CO_3 (ac.) saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se diluyó con etanol (10 ml). La solución etanólica se enfrió a 0 ºC y se trató con 50 % de hidroxilamina (ac.) (2,2 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, y después se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), filtró, y se concentró. EM m/z 126,2 (M + 1).

Cloruro de *N*-hidroxibiciclo[3,1.0]hexano-6-carbimidoilo (I-10C). Una solución fría (0 ºC) de I-10B (2,9 g, 0,022 mol) en DMF (25 ml) se trató mediante la adición en porciones de NCS (3,4 g, mmol 0,026). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La reacción se trató con NaCl (acuoso) saturado y se extrajo con Et_2O. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El material en auto se utilizó posteriormente sin purificación adicional. EM m/z 160,1 (M + 1).

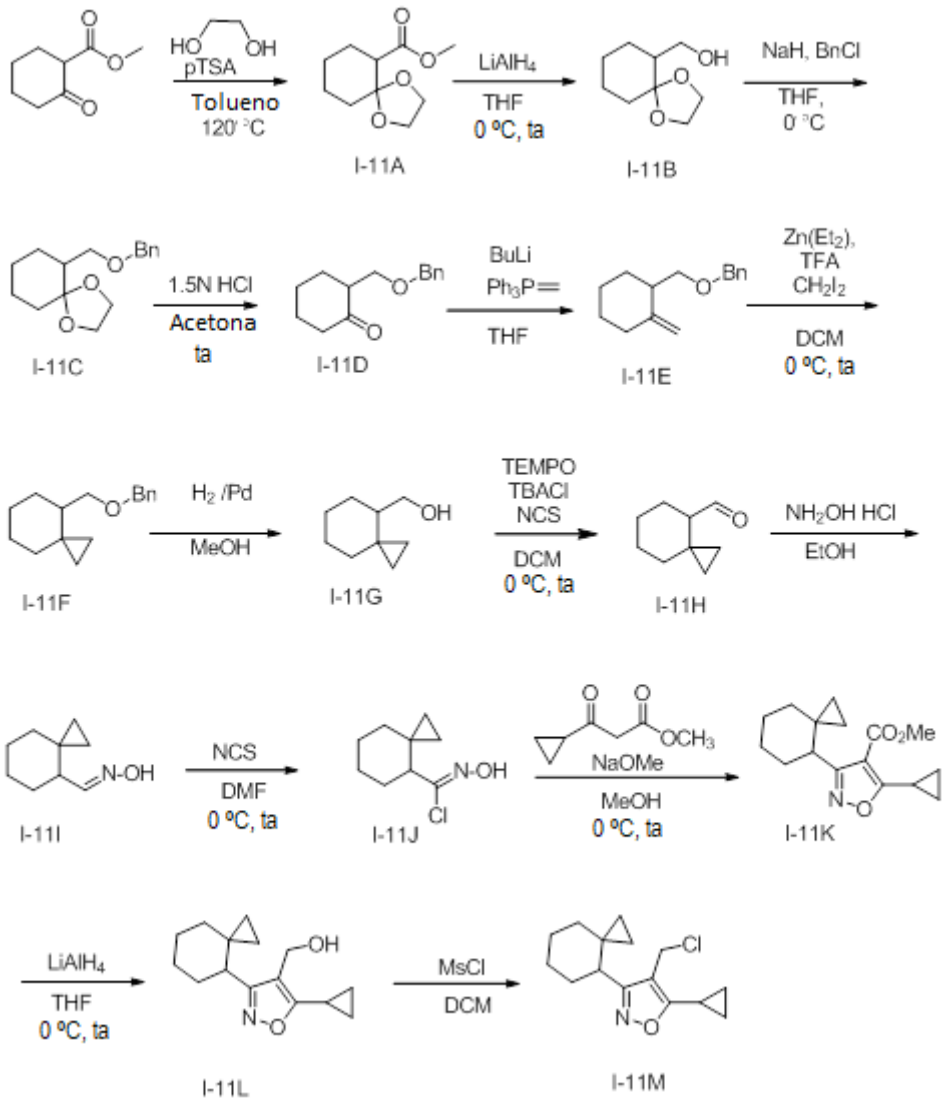
3-(biciclo[3,1.0]hexano-6-il)-5-ciclopropilisoxazole-4-carboxilato de metilo (I-10D). Una solución fría (0 ºC) de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (4,2 g, 0,030 mol) en metanol (100 ml) se trató mediante la adición gota a gota de metóxido de sodio en metanol (6,2 ml, 25 % en peso). Después de 10 min, se introdujo el Intermedio I-10C (3,7 g, 0,023 mol). La reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró al vacío, Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO3 saturado (acuoso) y después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo en auto se purificó y los isómeros se separaron mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente lineal, 0-15 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar los productos deseados. Primer pico de elución (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,87 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 3,4, 3,2 Hz, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), segundo pico de elución (400 MHz, $CDCl_3$): 3,85 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 1,84 a 1,72 (m, 7H), 1,42 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 0,37 (m, 1H); EM m/z 248,1 (M + 1).

Se preparó 3-((3-(biciclo[3,1.0]hexan-6-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)methoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-10E) siguiendo procedimientos análogos a aquellos para la preparación del Intermedio 9. EM m/z 373,2 (M-^{t}Bu + 1)).

Se preparó 3-((5-ciclopropil-3-(1-metilbiciclo[3,1.0]hexan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-10F) siguiendo los procedimientos análogos a aquellos para la preparación del Intermedio 9. EM m/z 387,3 (M-^{t}Bu + 1)).

Intermedio 11

4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol



1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo (I-11A). A una solución de 2-oxociclohexanocarboxilato (10,7 g, 68,5 mmol) en tolueno anhidro (80 ml) se añadió glicol de etileno (38,2 ml, 685 mmol) y la pTSA (3,5 g, 20,55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 18 horas. Después la mezcla se enfrió a 0 ºC y se inactivó cuidadosamente con carbonato de sodio acuoso. Los volátiles se separaron y el acuoso se extrajo con éter (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato de sodio (2 x 50 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía con gradiente lineal de hexano-EtOAc 10 % como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite transparente. EM *m/z* 201,1 (M + 1).

1,4-dioxaespiro[4,5]decan-6-ilmetanol (I-11B). A una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-6-carboxilato de metilo (3,87 g, 19,3 mmol) en THF (40 ml) y enfriada a 0 ºC se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ y se agitó durante 5 horas. La reacción se detuvo mediante la adición posterior de agua gota a gota (1,3 ml), NaOH al 15 % (1,3 ml) y agua (2,6 ml) y se filtró a través de un lecho de CELITE ®.La concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título como un aceite claro que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. EM *m/z* 173,1 (M + 1).

6-((benciloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (I-11C). Una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-6-ilmetanol (2,3 g, 13,3 mmol) en THF (20 ml) y enfriada en un baño de hielo, se trató con un NaH (0,48 g, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió bromuro de bencilo (2,4 ml, 20 mmol) en THF (5 ml) gota a

gota. La reacción se agitó a ta durante 5 horas y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice utilizando gradiente lineal de hexano-Et_2O al 20 % proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM *m/z* 263,2 (M + 1).

2-((benciloxi)metil)ciclohexanona (I-11D). Una solución de 6-((benciloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (2,4 g 9,1 mmol) en acetona (40 ml) se trató con HCl 1,5 N (18 ml) y se agitó a ta durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de sodio acuoso y se retiró el volátil al vacío. El residuo se extrajo con Et_2O (3 x 50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto deseado como aceite de color amarillo pálido que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. EM *m/z* 219,1 (M + 1).

(((2-Metilenciclohexil)metoxi)metil)benceno (I-11E). Un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 ml, secado en horno se cargó con bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,3 g, 12,3 mmol) y THF seco (20 ml) y después se enfrió a- 78 ºC. A esta solución se le añadió *n*-BuLi (2,8 M en hexano, 4,3 ml, 12,3 mmol) durante 10 minutos con una jeringa. Después la solución de iluro rojo resultante se calentó a ta, se agitó durante 3 horas, y se enfrió a- 78 ºC. A esta solución de iluro se le añadió 2-((benciloxi)metil)ciclohexanona (1,8 g, 8,6 mmol) en THF seco (5 ml) con una jeringa durante 10 minutos. Después de agitarse durante 1 hora a -78 ºC, la mezcla de reacción se calentó a ta lentamente y se agitó durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso (60 ml) y se extrajo con éter (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con hexano-Et2O 10 % isocrático como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite transparente. EM *m/z* 217,1 (M + 1).

4-((benciloxi)metil)espiro[2,5]octano (I-11F). Este producto intermedio se preparó a partir de (((2-metilenciclohexil)metoxi)metil)benceno utilizando el mismo protocolo que se describió para espiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo (I-7A). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 a 7,31 (m, 4H), 7,29 (m, 1H) 4,49 (c, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,49 a 1,43 (m, 4H), 1,33-1,26 (m, 1H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,37 - 0,31 (m, 2H), 0,19-0,14 (m, 2H). EM *m/z* 231,1 (M + 1).

Espiro[2,5]octan-4-ilmetanol (I-11G). A una solución de 4-((benciloxi)metil)espiro[2,5]-octano (0,42 g, 1,8 mmol) en un 5:01 MeOH-EtOAc (12 ml) se le añadió Pd/C (0,05 g, 5 % por peso, húmedo al 50 % tipo Degussa). El matraz se equipó con un globo de hidrógeno, y la mezcla de reacción heterogénea se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno a ta. Se filtraron los sólidos del catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado espiro[2,5]octan-4-ilmetanol como aceite transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,65 a 1,59 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 3H), 1,27-1,24 (m, 1H), 1,12-1,11 (m, 1H), 0,96 a 0,95 (m, 1H), 0,41-0,37 (m, 1H), 0,29 a 0,17 (m, 3H). EM *m/z* 123,1 (M + 1-17).

Se preparó espiro[2,5]octano-4-carbaldehído (I-11H) siguiendo el mismo protocolo descrito para I-7B. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,08-2,04 (m, 1H), 1,67 a 2,56 (m, 4H), 1,48-1,34 (m, 4H), 0,95-0,92 (m, 1H), 0,62-0,57 (m, 1H), 0,51 a 0,46 (m, 1), 0,35 - 0,32 (m, 2H). EM *m/z* 139,1 (M + 1).

Se preparó espiro[2,5]octano-4-carbaldehído de oxima (I-11I) mediante la reacción de espiro[2,5]octano-4-carbaldehído e hidroxilamina siguiendo el mismo protocolo que se describió para I-6c. EM *m/z* 154,1 (M + 1).

Se preparó cloruro de N-hidroxiespiro[2,5]octano-4-carbimidoilo (I-11J) mediante la reacción de espiro[2,5]octano-4-carbaldehído de oxima y N-cloro-succinimida siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6B. EM *m/z* 188,0 (M + 1).

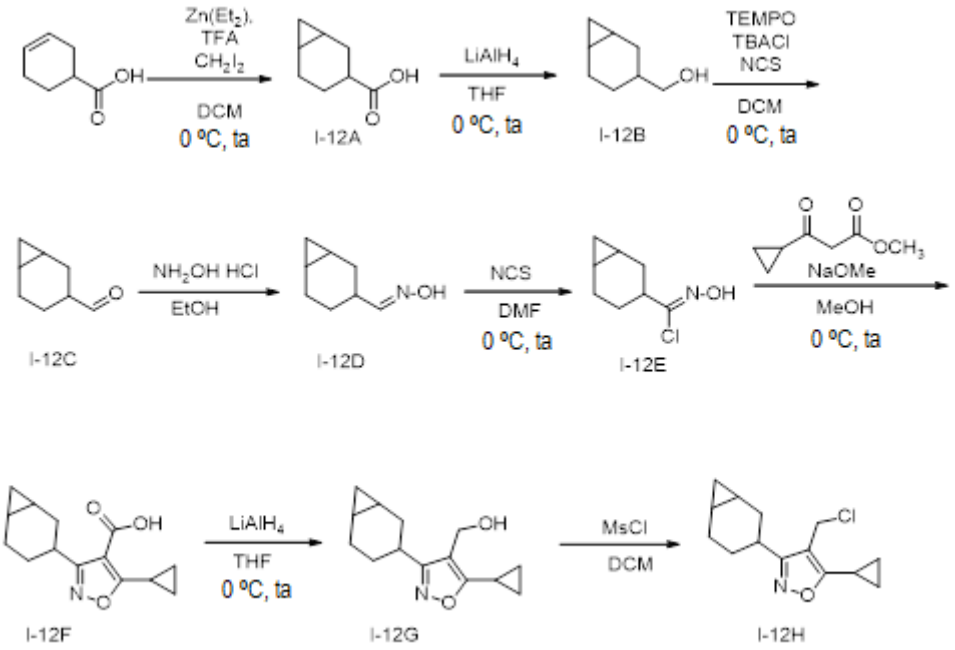
Se preparó ácido 5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol-4-carboxílico (I-11K) a partir de cloruro de N-hidroxiespiro[2,5]octano-4carbimidoilo y 3-ciclopropil-3 -oxopropanoato de metilo siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6E. EM *m/z* 262,1 (M + 1).

Se preparó (5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol-4-il)metanol (I-11L) mediante la reacción de ácido 5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol-4-carboxílico y $LiAlH_4$ siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6F. EM *m/z* 248,1 (M + 1).

Se preparó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol (I-11 M) mediante la reacción de 5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol-4-il)metanol y cloruro de metansulfonilo siguiendo el mismo protocolo descrito para el I-6G. EM *m/z* 266,1 (M + 1).

Intermedio 12

3-(biciclo[4,1.0]heptan-3-il)-4-(clorometil)-5-ciclopropilisoxazol



Acido biciclo[4,1.0]heptano-3-carboxílico (I-12A). Una solución de ácido ciclohex-3-enocarboxílico (1,8 g, 26 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió a una solución 1,1 M de Et, Zn en tolueno (26 ml, 28,5 mmol) a 0 ºC y la suspensión resultante se agitó durante 15 min. Después se añadió gota a gota diyodometano (2,9 ml, 25,6 mmol) en diclorometano (3 ml) y la suspensión de color amarillo pálido se agitó a ta durante la noche a medida que apareció un precipitado blanco. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con éter dietílico (3 x 60 ml). La fase orgánica se extrajo con KOH 1 N. Después la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título como un sólido de color blanco, solamente un diastereómero se detectó por RMN ^{1}H. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,34-2,26 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,98 - 1,94 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,75-1,07 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,62-0,57 (m, 1H). EM *m/z* 141,2 (M + 1).

Se preparó biciclo[4,1.0]heptan-3-ilmetanol) (I-12B) mediante la reacción de ácido biciclo[4,1.0]heptano-3-carboxílico y $LiAlH_4$ siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6A. EM *m/z* 248,1 (M + 1).

Se preparó biciclo[4,1.0]heptano-3-carbaldehído (I-12C) a partir de biciclo[4,1.0]-3-heptan-3-ilmetanol siguiendo el mismo protocolo descrito para I-7B. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,27 a 2,19 (m, 1H), 2,15 (2,07 (m, 1H), 2,01 a 1,96 (m 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,53-2,46 (m, 1H), 1,04 a 0,90 (m, 3H), 0,63 (ddd, *J* = 18,0, 8,8, 4,8 Hz, 1H),-0,015 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H). EM *m/z* 125,1 (M + 1).

Se preparó biciclo[4,1.0]heptano-3-carbaldehído de oxima (I-12D) mediante la reacción de biciclo[4,1.0]heptano-3-carbaldehído e hidroxilamina siguiendo el mismo protocolo como se describió para I-6c. EM *m/z* 140,1 (M + 1).

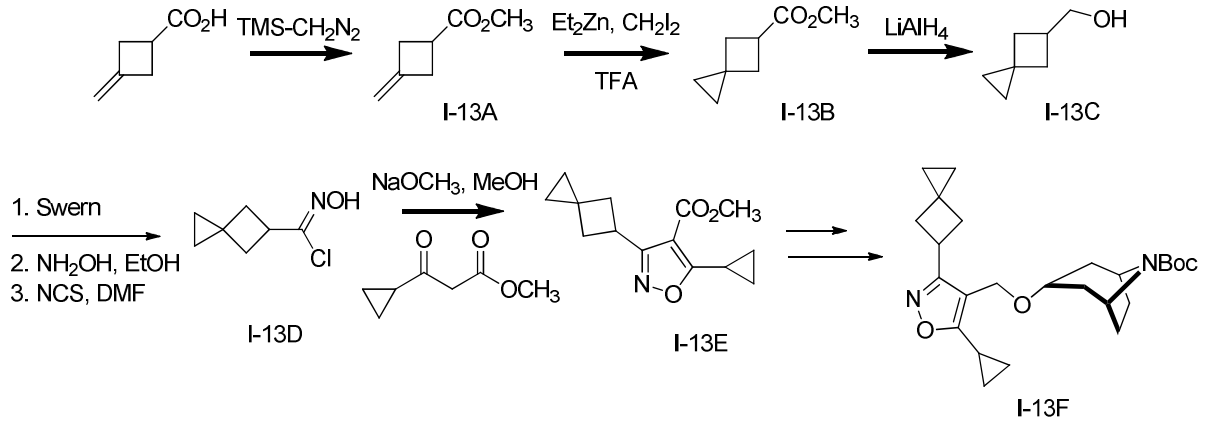
Se preparó cloruro de N-hidroxibiciclo[4,1.0]heptano-3-carbimidoilo (I-12E) mediante la reacción de biciclo[4,1.0]heptano-3-carbaldehído de oxima y N-cloro-succinimida siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6B. EM *m/z* 174,0 (M + 1).

Se preparó ácido 3-(biciclo[4,1.0]heptan-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico (I-12F) a partir de cloruro de N-hidroxibiciclo[4,1.0]heptano-3-carbimidoilo y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6E. EM *m/z* 248,1 (M + 1).

Se preparó (3-(biciclo[4,1.0]heptan-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol (I-12G) mediante la reacción de ácido 3-(biciclo[4,1.0]heptan-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico y LiAlH4 siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6G. EM *m/z* 234,1 (M + 1).

Se preparó 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-4-il)isoxazol (I-12H) mediante la reacción de 3-(biciclo[4,1.0]heptan-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metanol y cloruro de metansulfonilo siguiendo el mismo protocolo descrito para I-6G. EM *m/z* 252,1 (M + 1).

Intermedio 13



3-metilenciclobutanocarboxilato de metilo (I-13). Una solución fría (0 ºC) de ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (WO2007/063391, 6,07 g, 54,1 mmol) en diclorometano (180 ml) y metanol (18 ml) se trató mediante la adición gota a gota de (trimetilsilil)diazometano (28,4 ml, 2,0 M en hexanos). Después de 30 min, se añadió 1 ml de HOAc concentrado y la reacción se concentró al vacío. (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,78 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,88 (m, 2H); EM m/z 127,1 (M + 1).

Espiro[2,3]hexano-5-carboxilato de metilo (I-13B). Una solución fría (0 ºC) de dietilzinc (79,3 ml, 1,0 M en hexanos) en diclorometano (66 ml) se trató mediante la adición gota a gota de TFA (6,11 ml, 79,3 ml) en diclorometano (27 ml). Después de 1 hora de agitación, se introdujo diyodometano (6,39 ml, 79,3 mmol) en diclorometano (27 ml). Después de 40 min, se añadió gota a gota I-13 (4,00 g, 31,7 mmol) de diclorometano (10 ml). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas y después se detuvo con NH_4Cl saturado (acuoso.). Las fases se separaron y la fase orgánica se recolectó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se destiló (42-44 ºC, 0,1 mm Hg) para proporcionar el espirociclo deseado. (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 0,43 (m, 4H); EM m/z 141,1 (M + 1).

Espiro[2,3]hexano-5-ilmetanol (I-13C). Una solución fría (0 ºC) de I-13B (2,00 g, 14,3 mmol) en THF (48 ml) se trató mediante la adición gota a gota de hidruro de litio y aluminio (18,6 ml, solución 1,0 M en THF). Después de 2 h de agitación, la reacción se enfrió a 0 ºC y trató mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (acuoso) hasta que una solución persistió. La reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), filtró, se concentró y se destiló (51-52 ºC, 0,1 mm Hg) para dar el material deseado. (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 0,38 (m, 4H); EM m/z 113,2 (M + 1).

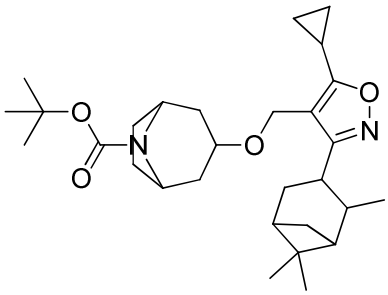
Cloruro de *N*-hidroxiespiro[2,3]hexano-5-carbimidoilo (I-13D). Una solución fría (-78 ºC) de cloruro de oxalilo (0,58 ml, 6,7 mmol) en diclorometano (13 ml) se trató mediante la adición gota a gota de DMSO (0,74 ml) en diclorometano (4 ml). Después de 2 minutos, se introdujo I-13C (684 mg, 6,10 mmol) en diclorometano (8 ml). Después de 15 minutos, se introdujo gota a gota trietilamina (4,25 ml). Después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y agua. La fase orgánica se recolectó y se lavó con HCl 1 N (acuoso.), agua, Na2CO3 (acuoso) saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material en auto se colocó en etanol (10 ml) y se trató con hidroxilamina al 50 % (0,56 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró al vacío. Este residuo se diluyó con DMF (3,5 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se introdujo NCS (0,91 g, 6,8 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se trató con solución de NaCl saturado (acuoso) y se extrajo con Et_2O. Los orgánicos se lavaron con salmuera y después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. EM m/z 160,1 (M + 1).

5-ciclopropil-3-(espiro[2,3]hexano-5-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (I-13E): Una solución fría (0 ºC) 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (1,13 g, 7,93 mmol) en metanol (26 ml) se trató mediante la adición gota a gota de metóxido de sodio en metanol (1,65 ml, 25 % en peso). Después de 10 min, se introdujo I-13D (0,97 g, 6,1 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente lineal, 0-10 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el espirociclo deseado. (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,39 (m, 2H); EM m/z 248,2 (M + 1).

Se preparó 3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2,3]hexan-5-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-13F) siguiendo los mismos procedimientos utilizados para el intermedio 1. EM m/z 373,3 (M-^{t}Bu + 1).

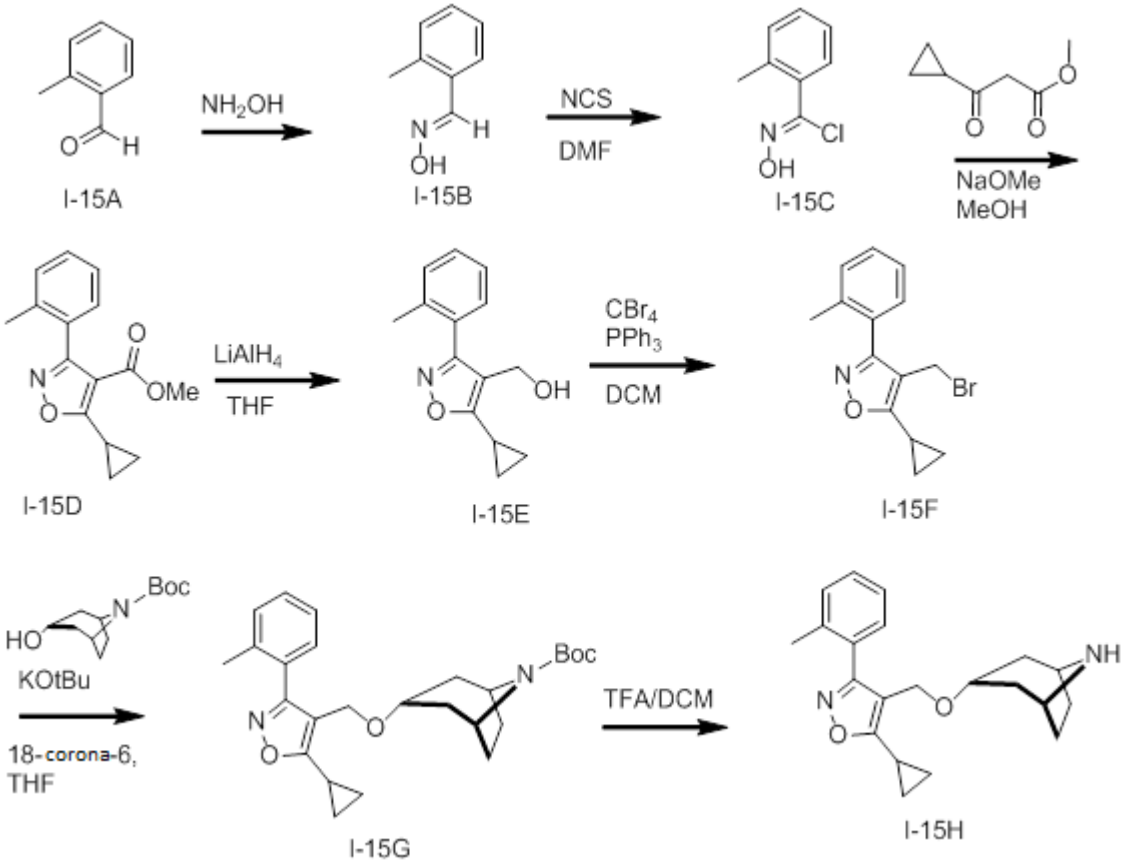
Intermedio 14

3-((5-ciclopropil-3-(2,6,6-trimetilbiciclo[3,1.1]heptan-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Se preparó 3-((5-ciclopropil-3-(2,6,6-trimetilbiciclo[3,1.1]heptan-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo a partir de ácido 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1.1]heptano-3-carboxílico disponible en el mercado siguiendo los procedimientos análogos a los utilizados en el intermedio 13. EM m/z 429,3 (M-^{t}Bu + 1).

Intermedio 15



(E)-2-metilbenzaldehído de oxima (I-15B). Una solución de hidróxido de sodio (2,00 g, 50,0 mmol, 1,19 equiv.) en agua (25 ml) se añadió a una solución en agitación de hidrocloruro de hidroxilamina (3,30 g, 47,8 mmol, 1,15 equiv.) en agua (25 ml) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 ºC. Después se añadió lentamente una solución de 2-metilbenzaldehído (5,00 g, 41,6 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (25 ml) durante 5,0 min. La solución resultante se dejó en agitación durante 1 h a TA. La solución se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (120 ml) y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de

magnesio y se concentraron al vacío para dar (E)-2-metilbenzaldehído de oxima como un sólido cristalino blanquecino. EM *m/z* 136,0 (M + 1).

Cloruro de (Z)-N-hidroxi-2-metilbenzimidoilo (I-15C). Se añadió por porciones N-clorosuccinimida (6,22 g, 46,59 mmol, 1,12 equiv.) a una solución en agitación de (E)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído de oxima (5,62 g, 41,6 mmol, 1,00 equiv.) en N, N-dimetilformamida (25 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La solución resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío para dar cloruro de (Z)-N-hidroxi-2-metilbenzimidoilo como un sólido cristalino de color amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,32 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), EM *m/z* 169,9, 171,9 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37}).

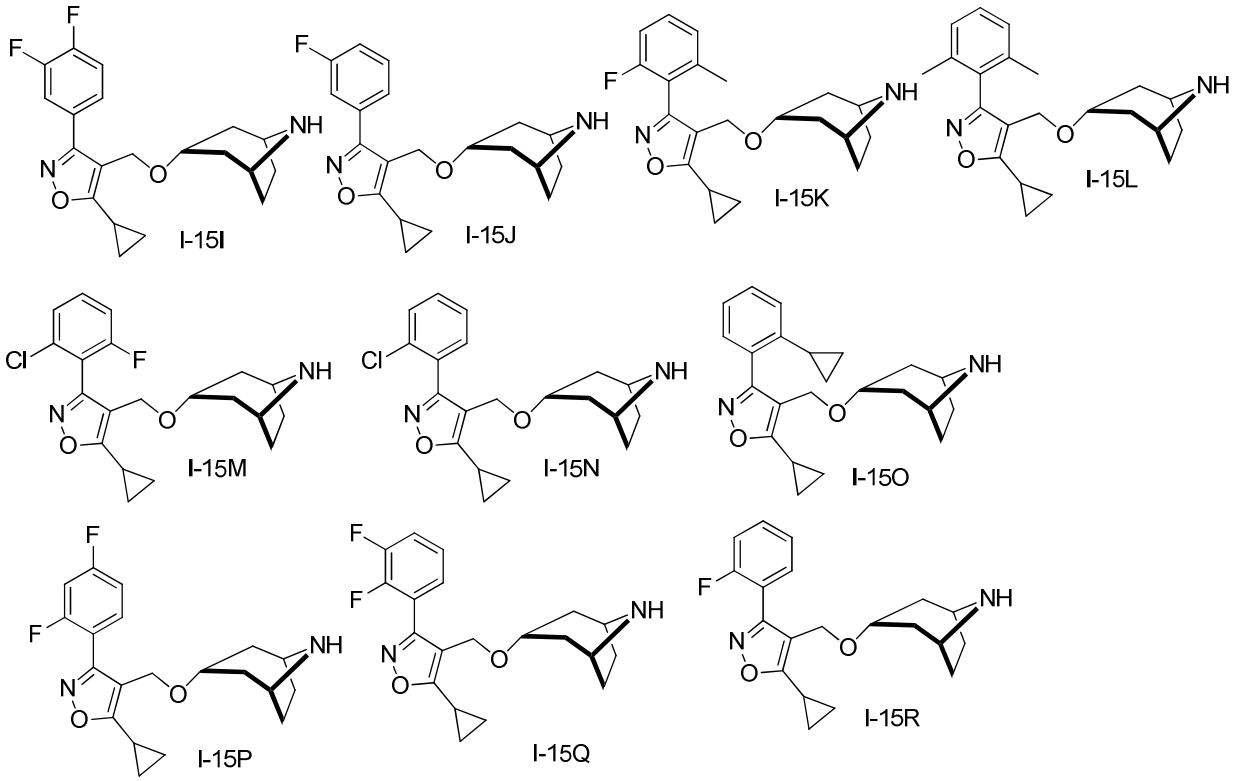
5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (I-15D). Se combinó 3-ciclopropropil-3-oxopropanoato de metilo (5,23 g, 36,8 mmol) y cloruro de (Z)-5-ciclopropil-N-hidroxi-3-(o-tolil)isoxazol-4-carbimidoilo (6,23 g, 36,8 mmol) en metanol anhidro (50 ml) y se enfrió a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota metóxido de sodio (25 % en metanol, 11,0 ml, 44,2 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (75 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El aceite se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, gradiente lineal, 0-100 % acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado. EM *m/z* 258,0 (M + 1).

(5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol-4-il)metanol (I-15-E). Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 29 ml, 29 mmol, 2,5 equiv.) a un matraz de tres cuellos seco llenado con nitrógeno y se enfrió a 0 ºC. Se disolvió 5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (3,02 g, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se añadió gota a gota al matraz, asegurando mantener la temperatura interna por debajo de-10 ºC. La mezcla se agitó durante una hora, después se añadió acetato de etilo (1,3 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 0 ºC, seguido por agua (1,3 ml), teniendo cuidado de agitar vigorosamente la mezcla en todo momento. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (3,9 ml, solución al 15 % por peso) gota a gota y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, se calentó a TA. La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®, que se lavó con acetato de etilo (120 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (75 ml) y después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO_2, gradiente lineal, 0-100 % acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto deseado. RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,41 a 7,26 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 2,34 a 2,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,19-1,15 (m, 4H), EM *m/z* 230,0 (M + 1).

4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol (I-15F). En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó (5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol-4-il)metanol (1,86 g, 8,11 mmol), trifenilfosfina (3,50 g, 12,2 mmol, 1,5 equiv.) y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente, y después se canuló lentamente gota a gota en una solución en agitación de tetrabromuro de carbono (4,00 g, 12,2 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (20 ml). La solución se agitó durante una hora y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos. El producto deseado se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM m/z 292,0/294,0 (M + 1, Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos).

3-((5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-15G). Un matraz se purgó con nitrógeno y después se cargó con N-Boc-nortropina (1,64 g, 7,20 mmol), 18-corona-6 (1,59 g, 6,00 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (60 ml). Se añadió *terc*-butóxido de potasio (1,34 g, 12,0 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió 4-(bromometil)-5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol (1,75 g, 6,00 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml, anhidro) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en nitrógeno. El disolvente se redujo al vacío y la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto deseado como un aceite de color amarillo. EM m/z 439,2 (M + 1).

4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol (I-15H). La amina anterior, se disolvió 3-((5-ciclopropil-3-(o-tolil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílato de metilo (1,60 g, 3,65 mmol) en ácido trifluoroacético en diclorometano (30 ml, solución al 20 %) a TA. La solución se agitó durante 1 hora a TA y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (125 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de 0-20 % de etanol/diclorometano para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,44 (s a, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,55 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,70 (m, 8H), 1,16-1,06 (m, 4H). EM *m/z* 339,2 (M + 1).



Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3,4-difluorofenil)isoxazol (I-15I) a partir de 3,4-difluorobenzaldehído según el mismo procedimiento descrito para (I-15H). EM *m/z* 343,1 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(3-fluorofenil)isoxazol (I-15J) a partir de 3-fluorobenzaldehído según los mismos procedimientos descrito para (I-15H). EM *m/z* 343,1 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilfenil)isoxazol (I-15K) a partir de 2-fluoro-6-metil-benzaldehído según el mismo procedimiento descrito para (I-15H). RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,54 (s a, 1H), 7,49 a 7,43 (m, 1H), 7,24 a 7,16 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,52 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,95-1,66 (m, 8H), 1,20-1,06 (m, 4H). EM *m/z* 357,2 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dimetil-fenil)isoxazol (I-15L) a partir de 2,6-dimetilbenzaldehído según el mismo procedimiento descrito para (I-15H). EM *m/z* 353,2 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-ciclopropilisoxazol (I-15 M) a partir de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído según el mismo procedimiento descrito para (I-15H). EM *m/z* 377,1, 379,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37}).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-3-(2-clorofenil)-5-ciclopropilisoxazol (I-15 N) a partir de 2 ciclopropilbenzaldehído según los mismos procedimientos que se describieron para (I-15H). EM *m/z* 359,1 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-ciclopropilfenil)isoxazol (I-15O) a partir de 2 clorobenzaldehído según los mismos procedimientos descritos por (I-15H). EM *m/z* 365,2 (M + 1).

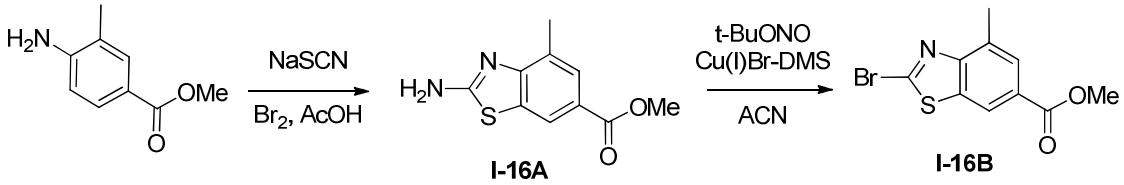
Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,4-difluorofenil)isoxazol (I-15P) a partir de 2,4-difluorobenzaldehído según los mismos procedimientos descritos para (I-15H). EM m/z 361,2 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,3-difluorofenil)isoxazol (I-15Q) a partir de 2,3-difluorobenzaldehído según los mismos procedimientos descritos para (I-15H). EM m/z 361,2 (M + 1).

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-fluorofenil)isoxazol (I-15R) a partir de 2 fluorobenzaldehído según los mismos procedimientos descritos para (I-15H). EM m/z 343,2 (M + 1).

Intermedio 16

2-bromo-4-metil-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-16B)

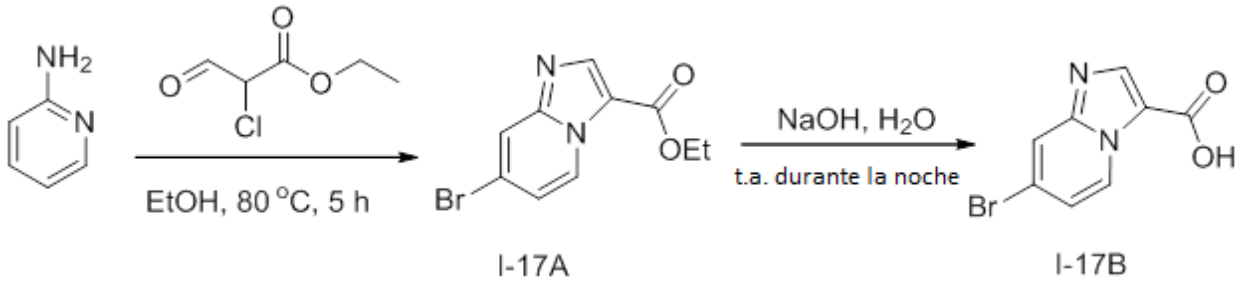


2-amino-4-metil-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-16A). En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó una solución de 4-amino-3-metilbenzoato de metilo (4,00 g, 24,2 mmol, 1,00 equiv.) y NaSCN (7,00 g, 86,4 mol, 3,57 equiv.) en AcOH (90 ml) que se enfrió a 0 ºC. Esto fue seguido mediante la adición de una solución de Br_2 (3,9 g, 25 mmol, 1,0 equiv.) en AcOH (25 ml) gota a gota, manteniendo a 0 ºC durante 20 min. La solución resultante se dejó calentar a TA por sí sola (durante aproximadamente 10 min) y se agitó durante 48 h a TA. En este momento, los sólidos de la reacción fueron filtrados. La solución resultante se diluyó con 100 ml de H_2O. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-9 con amoníaco (usando una tira de papel indicador de pH Whatman para monitorear el ajuste del pH) lo cual proporcionó una precipitación inmediata. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron una vez con MeOH frío (50 ml) para proporcionar un sólido de color amarillo. EM *m/z* 223,0 (M +1). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-*d4*) δ 8,17 (*ap.* d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (s a, 2H, NH_2), 7,68 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

2-bromo-4-metil-benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (I-16B). En un vaso de reacción de 40 ml equipado con un septum, una barra agitadora y una línea de nitrógeno y se colocó complejo de bromuro de cobre sólido (I)-DMS (824 mg, 4,00 mmol) que se diluyó con acetonitrilo seco (8 ml). La suspensión oscura resultante se enfrió a 0 ºC con un baño de hielo. A continuación, se añadió una solución concentrada comercial al 90 % de tBuONO (nitrito de *terc*-butilo, 1,0 ml, a 90 % por peso proporciona una entrega de material calculado de 7,6 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Después se añadió una suspensión de 2-amino-4-metil-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (627 mg, 2,81 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a través de una pipeta, durante de 2 min para prevenir cualquier evento exotérmico posible. El baño fue retirado y la reacción se dejó calentar a TA. Después de 3 h la reacción se calentó a 45 ºC durante 45 min. Ningún material de inicio pudo observarse en este momento según se monitoreó mediante análisis CLEM contra una solución estándar. A continuación, la reacción se enfrió a TA, se filtró para eliminar los sólidos no deseados, y el licor madre resultante se añadió al agua (20 ml) como una solución rápidamente agitada. El sólido resultante se recolectó. EM *m/z* 285,9/287,9 (M + 1, Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (*ap.* d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,93 (*ap.* dd, *J* = 1,5, 1,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Intermedio 17

Ácido 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (I-17B)

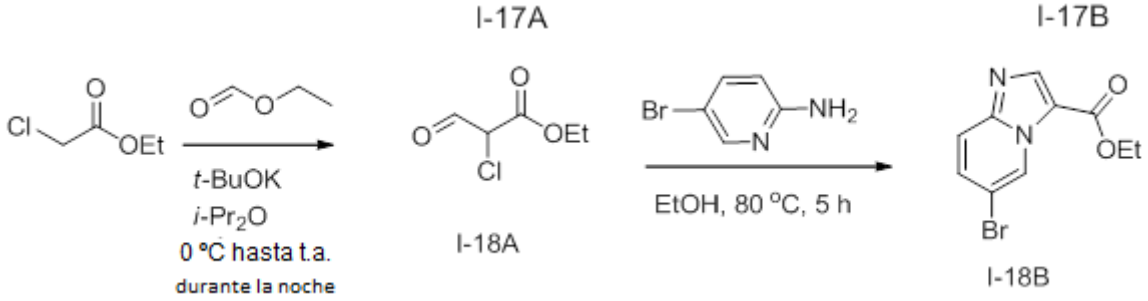


7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo(I-17A) Una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (245 g, 1,64mol) y 4-bromopiridin-2-amina (94 g, 546 mmol) en etanol (2 l) se calentó a 80 ºC durante 5 h, y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó a la columna de gel de sílice (EA/PE, 1/2) para la purificación para dar 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color blanco.

Ácido 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (I-17B). A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (67 g, 250 mmol) en metanol (500 ml), se le añadió hidróxido de sodio (2 N, 249 ml, 500 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a pH = 6 con HCl (2 N). Los sólidos se recolectaron mediante filtración para proporcionar ácido 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido de color blanco. EM [M + H] + 241/243, RMN ^{1}H: (DMSO-d_6, 300 MHz): 13,3 (a, 1H), 9,19 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H).

Intermedio 18

6-etil-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (I-18B)

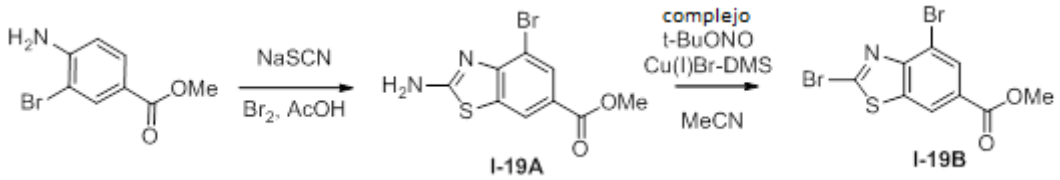


2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (I-18A). Una mezcla de ácido fórmico (385 g, 5,20mol) y el cloro acetato de etilo (640 g, 5,20mol) se añadió a una suspensión de t-butóxido potásico (583 g, 5,2mol) en diisopropiléter (5 l) a 0 ºC, y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después el pH de la solución se ajustó a un pH= 6 con ácido sulfúrico concentrado. El sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (18-A) como aceite.

6-bromoHimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (I-18B). Una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (261 g, 1,74mol) 5-bromopiridin-2-amina (100 g, 581 mmol) en etanol (2 l) se calentó a 80 ºC durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a la columna de gel de sílice (EA/PE, 1/2) para la purificación para proporcionar 6-bromoHimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color blanco.

Intermedio 19

2,4-dibromo-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-19B)



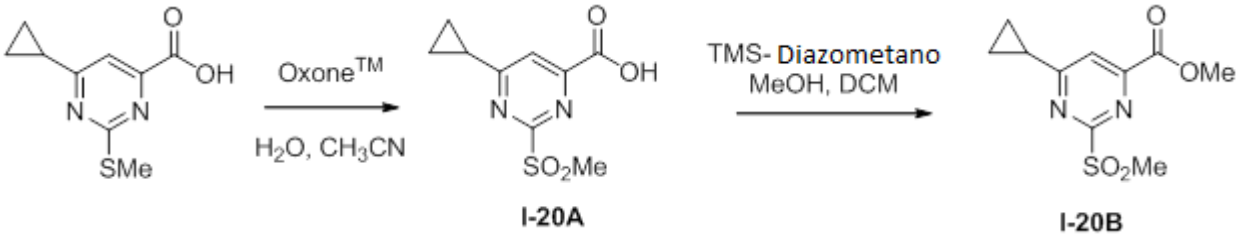
2-amino-4-bromo-benzotiazol-6-carboxilato (1-19A). En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 4-amino-3-bromobenzoato de metilo (500 mg, 2,17 mmol, 1,00 equiv.) y AcOH (9 ml) que se enfrió a 0 ºC. Esto fue seguido por la adición de una solución de Br_2 (500 mg, 3,12 mmol, 1,44 equiv.) en AcOH (2 ml) gota a gota a 0 ºC durante 20 min. La solución resultante se dejó calentar a TA por si sola (durante 10 min) una vez completado el evento de adición. A continuación, la reacción a TA se calentó suavemente a 45 ºC durante 35 min hasta la formación casi completa especie di-bromo intermedia *in situ* (M + H con un patrón de espectro de masas de doble Br, *m/z* 308/310/312, relación 1:2:1). A la reacción después se añadió NaSCN (500 mg, 6,17 mol, 2,84 equiv.) en AcOH (9 ml). Después de 4 h la reacción se calentó a 60 ºC durante 24 h. En este momento, se añadió una porción adicional de NaSCN (500 mg, 6,17 mol, 2,84 equiv.) en AcOH (9 ml) y la reacción se mantuvo a 60 ºC durante 12 h más. En este momento, la reacción se enfrió a TA y se realizó la filtración de todos los sólidos no deseados, con un lavado de MeOH (10 ml) del lecho del filtro para asegurar que todo el licor se haya extraído. Después el licor resultante se diluyó y se concentró al vacío y se redujo a un volumen final de 20 ml, el cual se sometió a cromatografía de fase inversa C-18 (30 a 100 % de acetonitrilo: agua, 0,05 % TFA modificado). La concentración de las fracciones cromatográficas fue seguida por la eliminación de cualquier TFA residual posible utilizando un cartucho de captura ácida (extracción) con polímero SPE (extracción en fase sólida) (PLHCO3 MP, parte no PL3540-C603-Varian) con MeOH (6 ml) como agente de movilización. Al concentrar el eluyente final, se obtuvo el producto como un sólido de color pardo claro. EM *m/z* 286,9/288,9 (M + 1, Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8,38 (s a, 2H, NH2), 7,96 (*ap.* d, *J* = 0,90 Hz, 1H), 7,92 (*ap.* d, *J* = 0,90 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

2,4-dibromo-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-19B). En un vaso de reacción de 40 ml equipado con un septum, una barra agitadora y una línea de nitrógeno se colocó complejo de bromuro de cobre sólido (I) - DMS (70,0 mg, 0,341 mmol) que se diluyó con acetonitrilo seco (2 ml). La suspensión oscura resultante se enfrió a 0 ºC con un baño de hielo. A continuación, se añadió una solución concentrada al 90 % comercial de tBuONO (nitrito de *terc*-butilo, 1,0 ml, a 90 % por peso proporciona una entrega de material calculado de 7,6 mmol) gota a gota durante 5 minutos.

Después se añadió una suspensión de 2-amino-4-metil-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,175 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a través de una pipeta, durante de 2 min para prevenir cualquier evento exotérmico posible. El baño se retiró y la reacción se dejó calentar a TA. Después de 3 h, ningún material de inicio pudo observarse en este momento según se monitoreó mediante análisis CLEM contra una solución estándar. A continuación, la reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El extracto orgánico se lavó adicionalmente con salmuera (1 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar un sólido que se utilizó sin purificación adicional. EM *m/z* principal observable: 249,9/251,9/253,9 (M + 1 patrón de isotopos Br_{79}/Br_{81} para el compuesto con dos átomos Br.

Intermedio 20

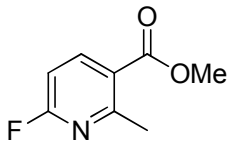
6-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (I-20B)



ácido 6-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-carboxílico (I-20A). En un vaso de 40 ml se añadió ácido 6-ciclopropil-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico (disponible en el mercado, Enamine Ltd, número de catálogo EN300-422 464, 250 mg, 1,19 mmol) y acetonitrilo (12,5 ml). Esta solución resultante se añadió gota a gota, a TA durante 5 min a un recipiente de reacción por separado de 40 ml que se cargó con una suspensión agitada rápidamente de Oxone™ (usando Oxone de Aldrich que es una mezcla de sal triple multi-componente que contiene monopersulfato de potasio, $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K2SO_4$, 2,50 g, 4,10 mmol) y agua (15 ml). Después de completar la adición de la tiopirimidina de metilo, la suspensión resultante se calentó a 65 ºC durante 20 min y posteriormente se enfrió a TA. La suspensión de color amarillo resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para facilitar la metil-sulfonil pirimidina como un residuo que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin aislamiento. EM *m/z* 243,1 (M +1).

6-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (I-20B). Una suspensión de ácido 6-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-carboxílico (200 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (2 ml) y metanol (0,5 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió diazometano de trimetilsililo (2,0 M en éter dietílico, 1,0 ml, 2,0 mmol) gota a gota para no incrementar la temperatura interna de la reacción. Después de completar la adición, la suspensión se convirtió en una solución de color amarillo que se dejó calentar a TA y se mantuvo durante 1 h a esa temperatura. En este momento, se añadió el ácido acético gota a gota, hasta que la mezcla se tornó incolora (aprox. 2 gotas, 12 M) y la solución resultante se concentró al vacío a un residuo. El sólido de color amarillo aceitoso resultante se disolvió en escaso acetonitrilo helado (0,5 ml) y se dejó precipitar para proporcionar un sólido ceroso de color blanco. EM *m/z* 257,1 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,20 a 1,15 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H).

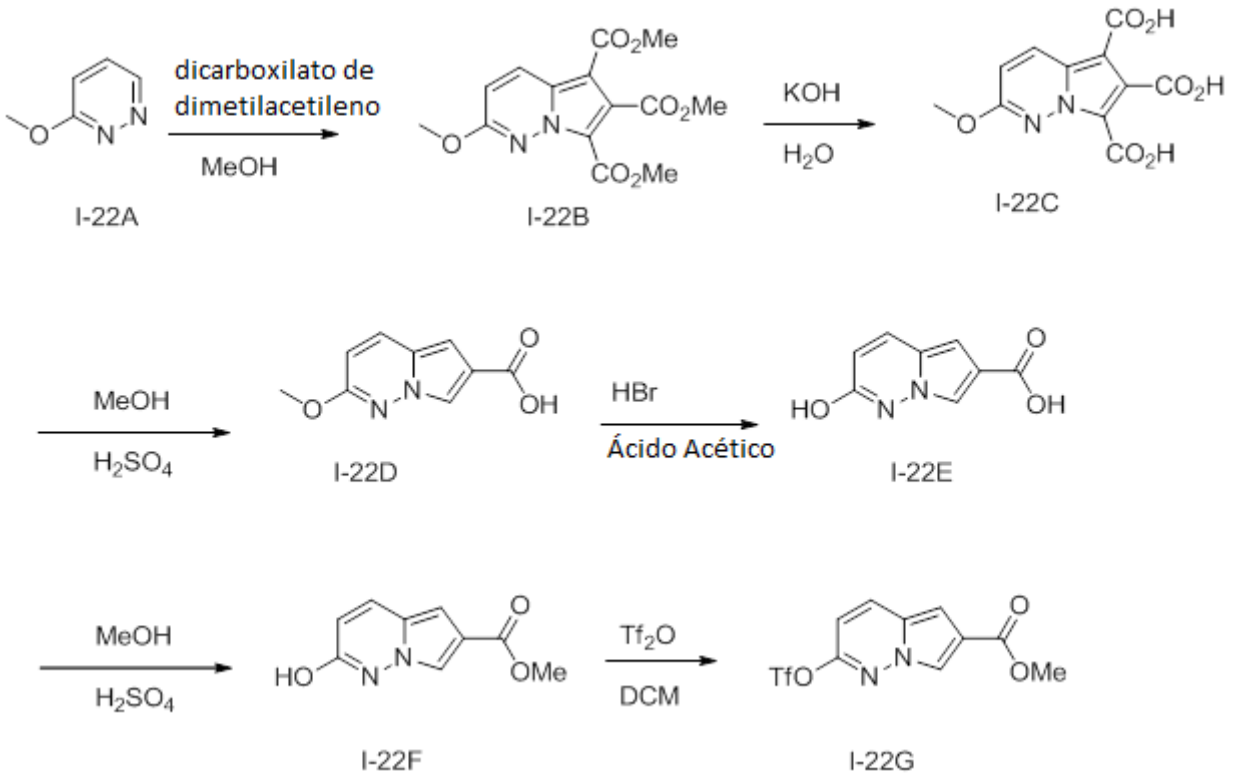
Intermedio 21



I-21

Se preparó metil-6-fluoro-2-metilnicotinato (I-21) a partir de ácido 6-fluoro-2-metilnicotínico disponible en el mercado utilizando el procedimiento análogo descrito previamente para la preparación del Intermedio I-20b.

Intermedio 22



2-metoxipirrolo[1,2-b]piridazin-5,6,7-tricarboxilato de trimetilo (I-22B). Se disolvió 3-metoxipiridazina (3,00 g, 27,3 mmol) disponible en el mercado en metanol (60 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió dicarboxilato de dimetilacetileno (4,00 ml, 32,8 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota, mientras que la reacción se agitó rápidamente. La mezcla se mantuvo a -20 ºC durante dos días. Durante este tiempo se formó un sólido de color amarillo pálido, el cual se recuperó mediante filtración y se lavó con metanol frío (2 ml) para proporcionar un sólido de color blanquecino. EM *m/z* 323,1 (M + 1).

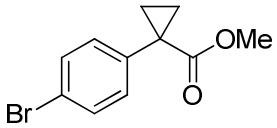
Acido 2-metoxipirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (I-22D). Se suspendió 2 metoxipirrolo[1,2-b]piridazin-5,6,7-tricarboxilato de trimetilo (1,84 g, 5,72 mmol) en una solución de hidróxido de potasio (1,60 g, 28,6 mmol, 5 equiv.) en agua (5 ml) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 1 h tiempo en el cual todos los sólidos se disolvieron en una solución de color amarillo. La solución se acidificó con HCl concentrado (12 N, 5 ml) hasta que se logró un pH = 1, y la mezcla se calentó a 90 ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y se recuperó un sólido oscuro por filtración. EM *m/z* 193,1 (M + 1).

Ácido 2-hidroxipirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (I-22E). Se suspendió ácido 2-metoxipirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (1,06 g, 5,50 mmol) en HBr (10 ml, solución al 33 % en ácido acético) y se calentó a 50 ºC durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío y se utilizó directamente (500 mg). Un estándar analítico se preparó utilizando HPLC de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo/agua y TFA al 0,05 % como modificador. EM *m/z* 179,1 (M + 1). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,29 (s a, 1H), 11,60 (s a, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 6,76 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

2-hidroxipirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (I-22F). El material semi-crudo a partir del anterior, ácido 2-hidroxipirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (100 mg, 0,56 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas). La solución se calentó a 80 ºC durante 4 horas, y después se evaporó el disolvente al vacío. El material en auto se utilizó directamente en el siguiente paso. EM *m/z* 193,1 (M + 1).

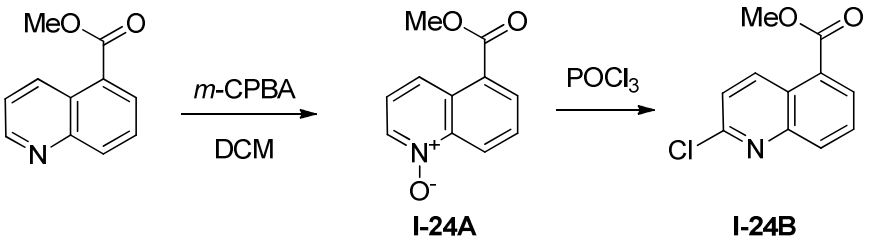
2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (I-22G). Se combinó 2-hidroxipirrolo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,26 mmol) y diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,78 mmol, 3 equiv.) en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió anhídrido tríflico (0,09 ml, 0,52 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y solución de bicarbonato de sodio (5 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se secaron, después se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía rápida (0-100 % acetato de etilo/hexanos) para producir un sólido de color pardo pálido. EM *m/z* 325,0 (M + 1).

Intermedio 23



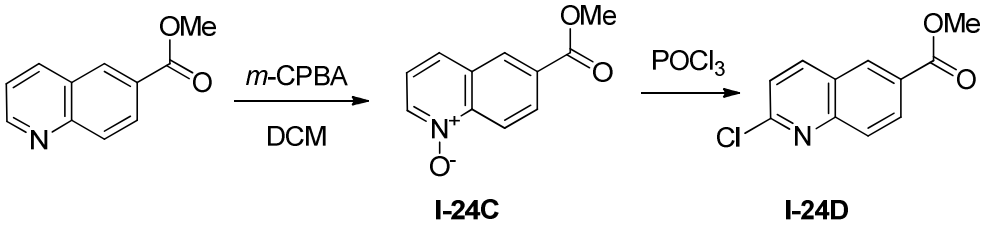
Se preparó 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (I-23) a partir de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico disponible en el mercado utilizando el protocolo de esterificación análogo previamente descrito para la preparación del Intermedio I-20b. EM *m/z* 255,1/257,1 (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/BR_{81}). RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,42 (d, *J* =9,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* =9,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H).

Intermedio 24



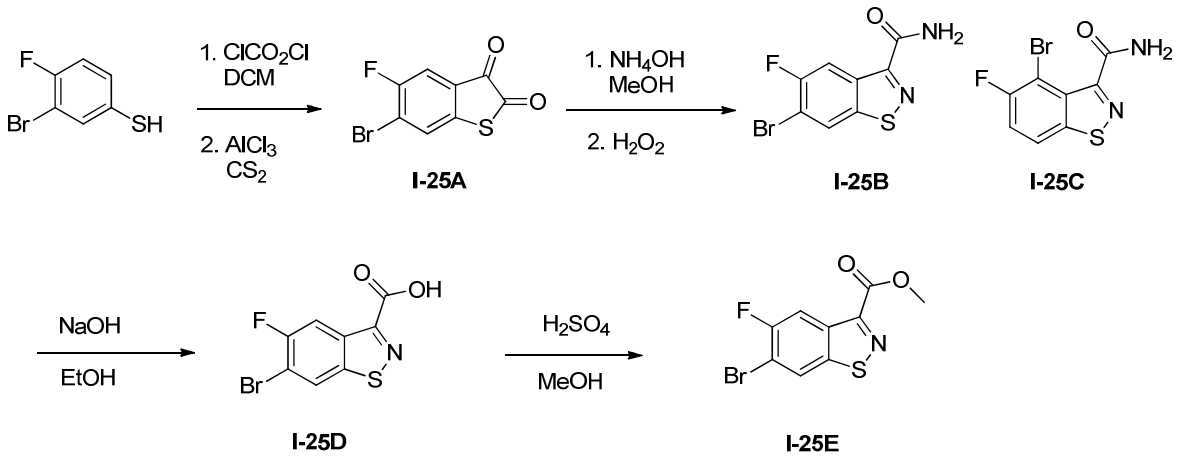
óxido de 5-(metoxicarbonil)quinolina (I-24A). En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de quinolin-5-carboxilato de metilo (94 mg, 0,50 mmol) y cloruro de metileno (2 ml) que se enfrió a 0 ºC. Esto fue seguido mediante la adición de un *m*-CPBA sólido (comercial 65 %, utilizando 200 mg da el reactivo efectivo calculado a 0,70 mmol) por porciones. La suspensión resultante se dejó calentar a TA por si sola y se mantuvo durante 20 min. En este momento la reacción se diluyó con MeOH (2 ml), se filtró para retirar los sólidos no deseados, y después se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa utilizando un sistema eluyente de 30 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco. EM *m/z* 204,0 (M + 1). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-*d4*): δ 9,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,92 (ap. t, *J* = 8,6 Hz, 1H). 7,60 (dd, *J*= 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H).

2,4-dibromo-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (I-24B). En un vaso de reacción de 2 ml equipado con un septum, una barra agitadora y una línea de nitrógeno y se colocó 1-óxido de 5-(metoxicarbonil)quinolina (70,0 mg, 0,345 mmol) y $POCl_3$. La solución rojiza resultante se calentó a 80 ºC durante 10 min, se dejó enfriar a TA, y se concentró directamente a un residuo sólido al vacío (1 mm Hg) a 50 ºC. El sólido resultante se enjuagó con acetonitrilo helado (0,5 ml) para proporcionar un sólido de color blanquecino. EM *m/z* 222,0/224,0 (M + 1, Cl_{35}/Cl_{37} patrón de isótopos). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 9,24 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).



Se preparó 2-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo (I-24D) a partir de quinolin-6-carboxilato de metilo según el procedimiento análogo descrito anteriormente para la preparación del Intermedio I-24B.

Intermedio 25



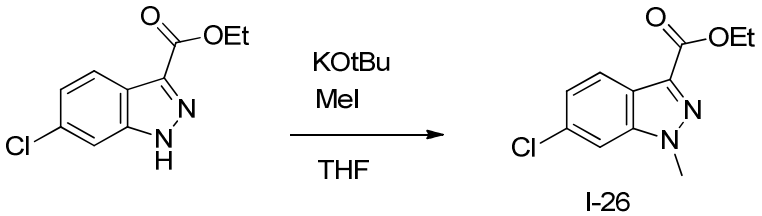
6-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2,3-diona (I-25A). Una solución de 3-bromo-4-fluorobenzenotiol (1 g, 4,8 mmol) disponible en el mercado en diclorometano seco (3 ml) se añadió gota a gota a cloruro de oxalilo puro (2,1 ml, 24,1 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción amarilla se calentó a reflujo durante 14 horas. Los volátiles se removieron al vacío para proporcionar un residuo semi-sólido de color amarillo que se suspendió en disulfuro de carbono seco (2 ml) y se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio muy lentamente (2,1 g, 21,6 mmol) en disulfuro de carbono seco (2 ml) a temperatura ambiente. Una vez completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 45 ºC durante 3 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y muy lentamente se vertió en agua helada (10 ml), el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para producir 6-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2,3-diona como un sólido rojo naranja. EM m/z 260,8 y 262,9 (M + 1; Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos.

6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (I-25B). A una solución de 6-bromo-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2,3-diona (I-25A) (0,3 g, 1,1 mmol) en metanol (2 ml) enfriada a 10 º se le añadió gota a gota hidróxido de amonio (3 ml, 26,4 mmol, de una solución acuosa al 28 %) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el matraz de reacción se enfrió de nuevo a 10 ºC y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (0,3 ml de una solución acuosa al 30 %) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (I-25B) y 4-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (I-25 C) en una mezcla 1:1, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. EM 274,9 276,9 y (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/BR_{81}).

Ácido 6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico (I-25D). Una suspensión de 6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (I-25B) y 4-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (I-25C) (93 mg, 0,34 mmol) en etanol (1,5 ml) y 6 N de hidróxido de sodio (0,22 ml, 1,35 mmol) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con HCl 2 N. El sólido se removió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico (I-25D). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H). EM 275,9 y 277,9 y (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/BR_{81}).

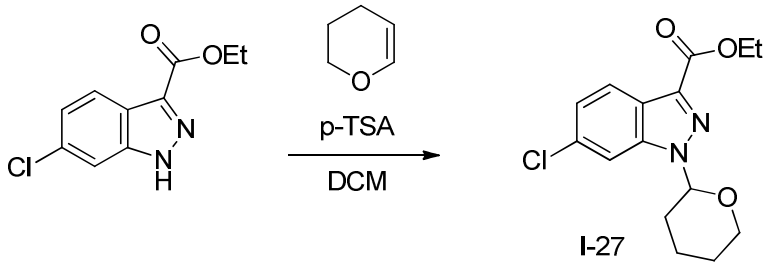
6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (I-25E). Se suspendió ácido 6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico (I-25D) (57 mg, 0,21 mmol) en metanol seco (5 ml) y H_2SO_4 (0,2 ml) y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml) y se neutralizó con 5 %de Na_2CO_3 acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y concentró al vacío para producir 6-bromo-5-fluorobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (I-25E). EM 289,9 y 291,9 y (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/BR_{81}).

Intermedio 26



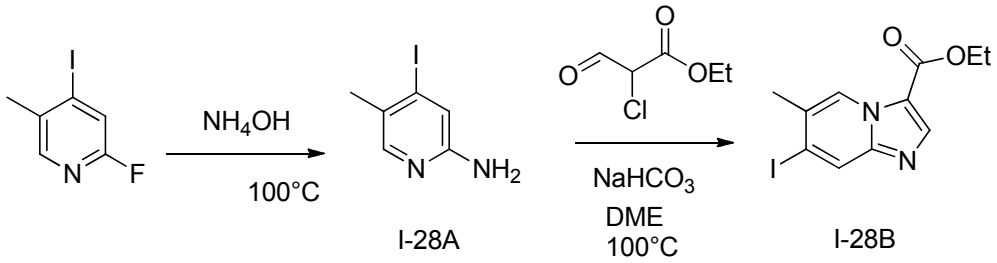
6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (I-26). Se añadió una solución de *terc*-butóxido de potasio (0,46 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) gota a gota a una solución de 6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,9 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se enfrió a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió una solución de yodometano (10 ml, 4,45 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se diluye con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del volátil al vacío proporcionó un sólido de color amarillo que mediante trituración con éter dietílico proporcionó 6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (I-26) como un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8 y 1,6 Hz, 1H), 4,51 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM m/z 283,0 y 285,0 ((M + 1; Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos).

Intermedio 27



6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (I-27). A una suspensión de 6-cloro-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,43 g, 1,6 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió gota a gota ácido *p*-toluenosulfónico (27 mg, 0,16 mmol) seguido por 2,3-dihidropiranilo puro (0,28 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se diluyó con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con 5 % de Na_2CO_3, agua, salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio. La retirada del disolvente al vacío proporcionó un residuo amarillo el cual trituró con un 9: 1 hexano-mezcla de acetato de etilo para proporcionar 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (I-27) como un polvo de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (dd, *J* = 8,4 y 0,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 1,6 y 0,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8 y 1,6 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 9,6 y 2,8 Hz, 1H), 4,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4-10-4,14 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM m/z 353,0 y 355,1 (M + 1; Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos.

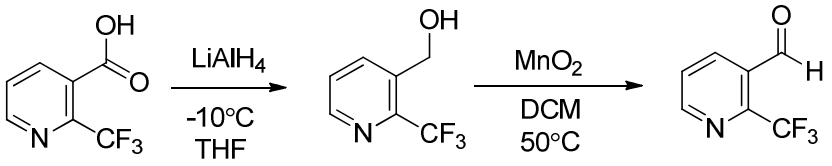
Intermedio 28



4-yodo-5-metilpiridin-2-amina (I-28A). En un tubo sellado de 500 ml se calentó 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (4,0 g, 16,81 mmol) en 12 N hidróxido de amonio (300 ml) a 110 ºC durante 72 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se separó un sólido de color blanco. El sólido se recolectó, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 4-yodo-5-metilpiridin-2-amina (I-28A) como un sólido de color blanco el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,27 (s a, 2H), 2,24 (s, 3H). EM m/z 235,0 (M + 1).

7-yodo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo(I-28B). A una suspensión de 4-yodo-5-metilpiridin-2-amina (I-28A) (1,55 g, 6,6 mmol), bicarbonato de sodio (0,67 g, 7,9 mmol) en dimetoxietano seco (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo(1 g, 6,41 mmol) en dimetoxietano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 1 h y después se enfrío a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La petróleo marrón en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 0-15 % de acetato de etilo/hexanos para producir 7-yodo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (I-28B) como un sólido de color canela claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 4,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM m/z 331,0 (M + 1).

Intermedio 29

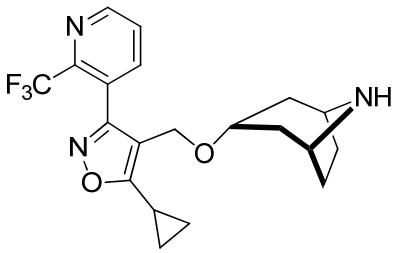


I-29A **I-29B**

(2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (I-29A). Una solución de ácido 2-(trifluorometil)nicotínico (5 g, 26,2 mml) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se enfrió a -10 ºC y después se trató con $LiAlH_4$ (39 ml, de una solución 1 M en THF) mediante la adición muy lenta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después la reacción se enfrió a -10 ºC y se detuvo con una adición muy lenta gota a gota de agua (2 ml) y HCl 6 N (1,2 ml). La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con éter dietilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo aceitoso en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo-diclorometano para producir (2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (I-29A) como un aceite de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,0, y 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,0 y 4,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H). EM m/z 178,0 (M + 1).

2-(trifluorometil)nicotinaldehído (I-29B). Se añadió MnO_2 (6,10 g, 70,6 mmol) en porciones a una solución de (2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (I-29A) (2,5 g, 14,1 mmol) anterior en diclorometano seco (300 ml), y la suspensión resultante se calentó a 50 ºC durante 72 horas. Después de este tiempo la mezcla se filtró a través de CELITE® y el filtrado concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón. Este aceite en auto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo-hexano para proporcionar 2-(trifluorometil) nicotinaldehído (I-29B) como aceite transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,4 (m, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,8 y 1,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 8,0, y 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,0 y 4,8 Hz, 1H). EM m/z 176,0 (M + 1).

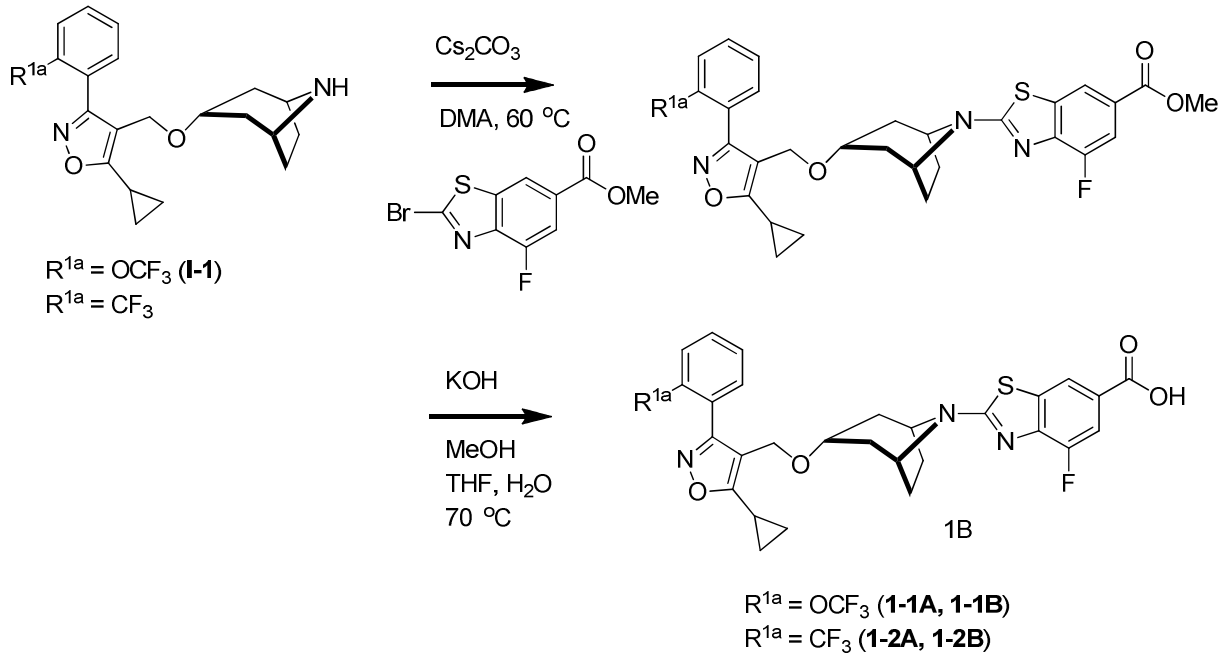
Intermedio I-30



I-30

Se preparó 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)methyl)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol (I-30) a partir Intermedio I-29 según los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los Intermedios I-15.

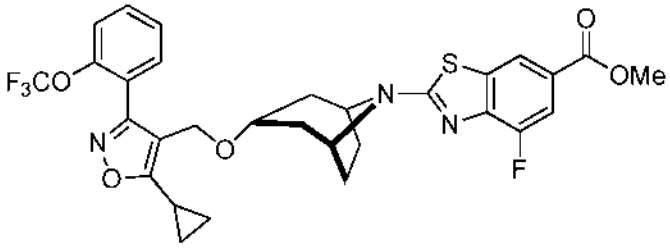
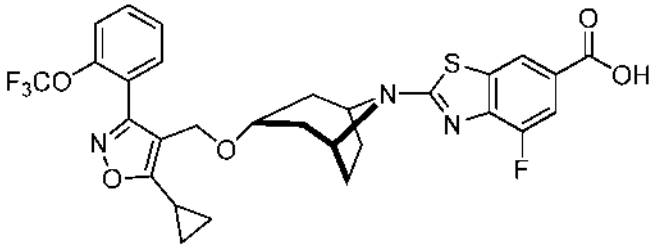
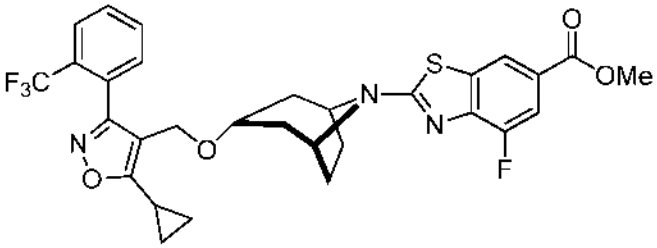
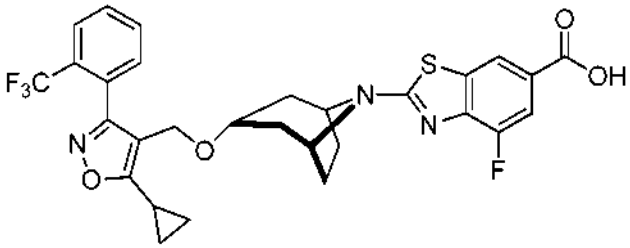
Ejemplo 1



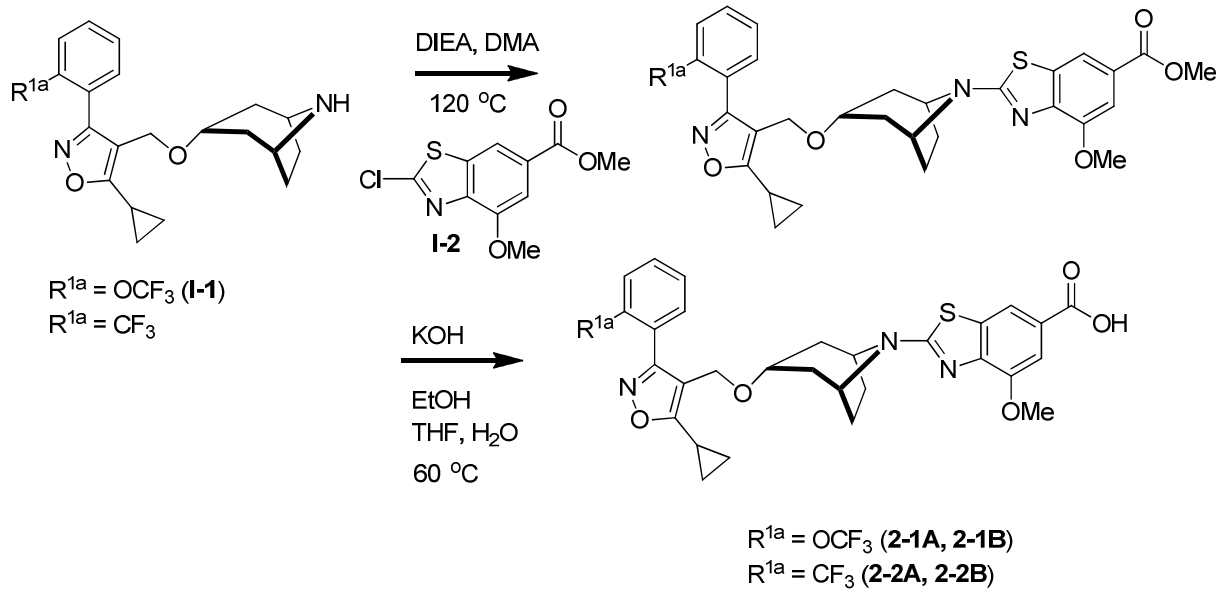
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (1-1A). En una matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra agitadora se añadieron secuencialmente 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1H) (0,525 g, 1,29 mmol), 3,6 ml de N, N-dimetilacetamida, carbonato de cesio (1,08 g, 3,31 mmol), y 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6 -carboxilato de metilo (1,12 g, 3,87 mmol). Después de agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, después la mezcla se calentó a 60 ºC y se agitó durante 1 h. La suspensión de reacción se dejó enfriar a TA, y se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y se purificaron directamente utilizando cromatografía de gel de sílice de fase normal (columna de sílice de 40 g) con un gradiente de 15 minutos de 10 % a 60 % de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío, y el residuo resultante se cristalizó al sentarse para dar el producto deseado como un sólido cristalino de color blanco.

Ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (1-1B). A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra agitadora se le añadieron secuencialmente 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (0,55 g, 0,89 mmol), 4,0 ml de THF, 2,0 ml de MeOH y solución acuosa de KOH 3 N (1 ml, 3 mmol). La solución homogénea resultante se agitó durante 1 hora a 70 ºC, se enfrío a TA, y después se inactivó con AcOH (0,2 ml aproximadamente acético glacial, 3 mmol) hasta pH = 6 (tira de papel indicador de pH Whatman). En este momento la reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml). La fracción de acetato de etilo se concentró al vacío para dar un residuo aceitoso. Al aceite resultante se añadió 6 ml de MeOH. El aceite se disolvió rápidamente, después empezó inmediatamente cristalizarse. Al sentar durante 2,5 h el licor madre se retiró y los cristales se lavaron (3 x 2 ml de MeOH helado). Los cristales se secaron al vacío (10 mm Hg de presión a 45 ºC durante la noche) y después se recristalizaron a partir de acetonitrilo, se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico

Ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (1-2B). Los ejemplos 1-2A y el ácido correspondiente 1-2B se pueden preparar siguiendo los mismos procedimientos, a partir de la reacción del intermedio 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
1-1A		EM m/z 618,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO D_6, 400 MHz) δ 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,31 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,10 (ap. dt, *J* =14,8, 4 Hz, 2H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,83 (ap. d, *J* =14,8 Hz, 2H), 1,19-1,15 (m, 4H).
1-1B		Análisis elemental ($CO_{30}H_{29}F_4N_3O_6S$): C 56,69, H 4,60, N 6,61; Encontrado: C 56,79, H 4,61, N 6,65. EM m/z 604,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,03 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 2H), 7,41 (ap. t, *J* =7,6, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,22 (s ancho, 2H), 3,50 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,00 (ap. dt, *J* = 14,8, 4,0 Hz, 2H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,75 (d, *J* =14,4, 2H), 1,10-1,05 (m, 4H).
1-2A		EM m/z 602,3 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* =8 Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 4,26 (s a, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (t, *J* =4 Hz, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 6H), 1,18-1,06 (m, 4H).
1-2B		EM m/z 588,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 4,26 (s a, 4H), 3,52 (t, *J* =4 Hz, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 6H), 1,19-1,07 (m, 4H).

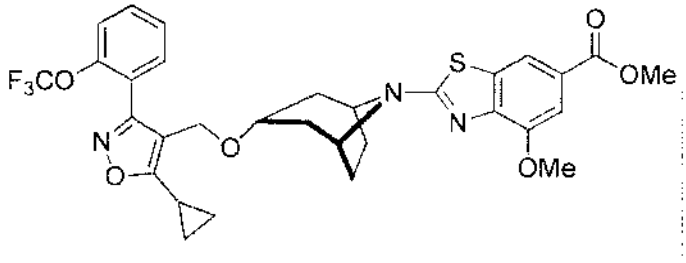
Ejemplo 2

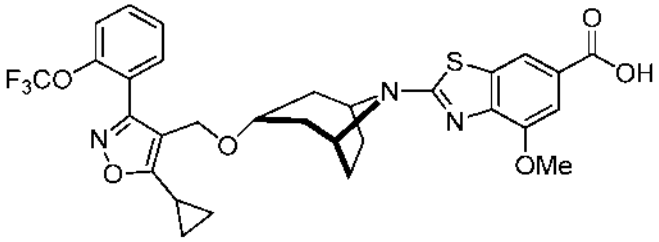
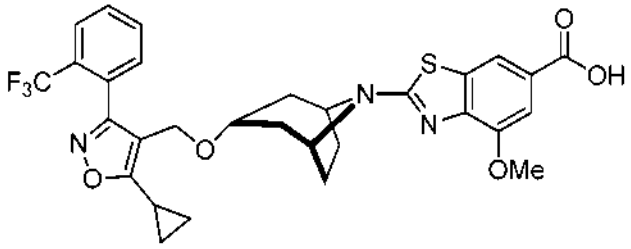


2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (2-1A). El éster, 2-cloro-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (124 mg, 0,48 mmol) y 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (200 mg, 0,48 mmol) y diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,7 mmol) se disolvieron secuencialmente en dimetilacetamida (1 ml) y se calentó a 120 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se separaron, la capa acuosa se sometió a un lavado adicional con acetato de etilo, y los compuestos orgánicos se combinaron y se secaron ($MgSO_4$) después se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos para proporcionar 161 mg de un aceite transparente que se utilizó directamente en la siguiente transformación sin manipulación adicional.

Ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxílico (2-2B). Se disolvió el éster, 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (161 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) y se sometió a una solución acuosa de hidróxido de potasio (100 mg, 2,5 mmol 2 ml de agua). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 2 h y después el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con 5 % de solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) después se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía rápida con un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos para dar ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxílico.

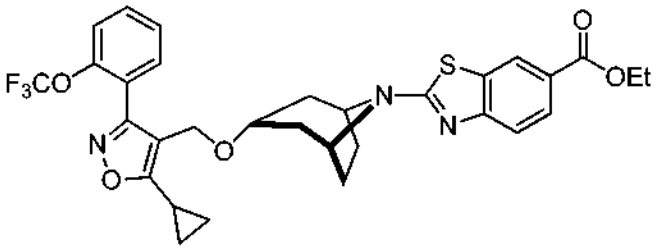
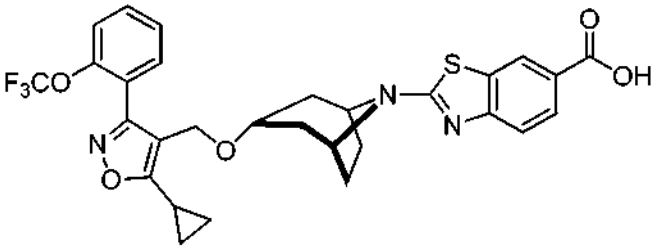
Los ejemplos 2-2A y el ácido correspondiente 2-2B se pueden preparar siguiendo los mismos procedimientos, a partir de la reacción del intermedio 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol, el cual se preparó siguiendo los procedimientos para la preparación del intermedio 1.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
2-1A		EM m/z 630,1 (M + 1)

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
2-1B		EM m/z 616,1 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,77 (s, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,51 (ap. t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,63 (s a, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,55 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,76 (d, *J* =14,0 Hz, 2H), 1,19-1,15 (m, 4H).
2-2B		EM m/z 600,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 7,90 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* =24, 7,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,11 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,30-2,23(m, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,76-1,72(m, 3H), 1,67 (t, *J* = 13,6 Hz, 3H), 1,10-0,99 (m, 4H).

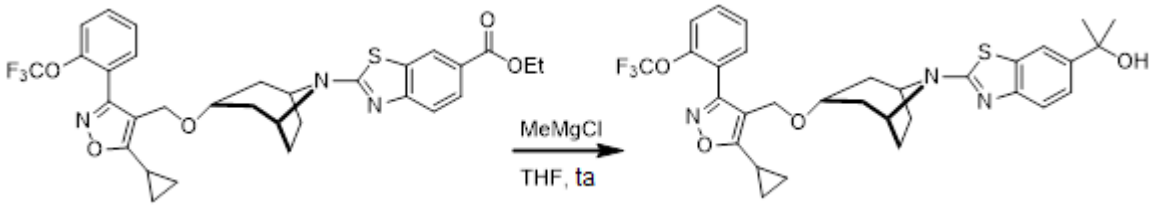
Ejemplo 3

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1) y 2-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo disponible en el mercado según los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 1 o 2.

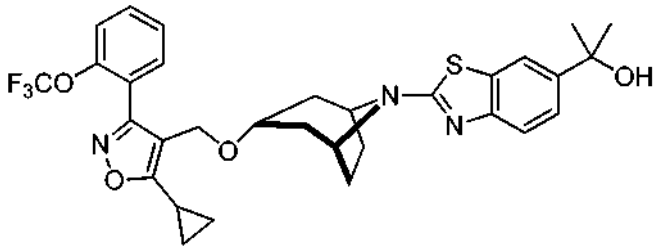
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
3A		EM m/z 614,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* =8,8, 2 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,47 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,29 (ap. c *J* =7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,56 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,98 (dt, *J* =14,8, 4 Hz, 2H), 1,85-1,80 (m, 4H), 1,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,06 (m, 4H).
3B		EM m/z 586,2 (M + 1) RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz); δ 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* =8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,42(d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,54 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 1,98 (dt, *J* = 14,8, 4 Hz, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,73 (ap. d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 1,17-1,04 (m, 4H).

Ejemplo 4

2-(2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ol



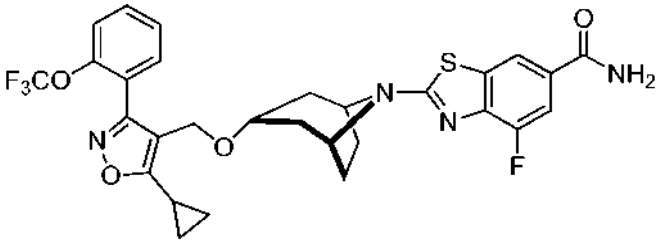
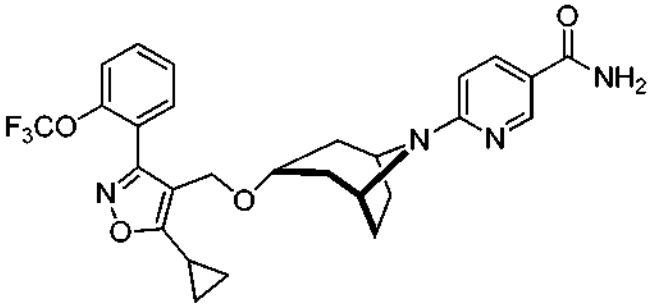
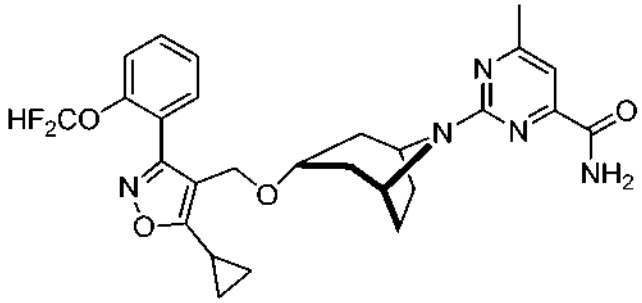
El éster etílico del ejemplo 3-A, 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (20 mg, 0,033 mmol) se disolvió en THF (1,0 ml), y se cargó a TA con una solución de cloruro de metilo de magnesio (0,4 ml, 3,0 M de THF, 1,2 mmol) gota a gota durante pocos minutos, lo suficientemente lento como para no permitir que la temperatura interna de la reacción supere los 30 ºC. Después de 1 h la reacción se enfrió a 0 ºC y se trató con MeOH (3 ml) gota a gota (la rápida evolución de gas, la temperatura interna no superó los 10 ºC). La reacción se dejó calentar por sí sola a TA y se diluyó con acetato de etilo (9 ml) y la suspensión turbia se lavó con 2 x 1 ml de HCl 1 N. Los extractos orgánicos se secaron al vacío y el residuo resultante se purificó utilizando HPLC de fase inversa dirigida a masa utilizando una gradiente de 30 a 90 % de acetonitrilo/agua con 0,05 % TFA como modificador. El producto resultante se concentró al vacío en frío y se obtuvo la base libre utilizando un cartucho SPE y disolvente de movilización MeOH (2 ml) (producto SPE $PLHCO_3$ parte n.º MP-C603 PL3540). Todo el efluente resultante de metanol se concentró para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blanco.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
4		EM m/z 600,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7,98 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,52 (ap. t, J =8,4 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (s a, 2H), 3,62 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,09 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,06 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,02-1,96 (m, 4H), 1,82 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,60 (s a, 6H), 1,21-1,15 (m, 4H).

Ejemplo 5

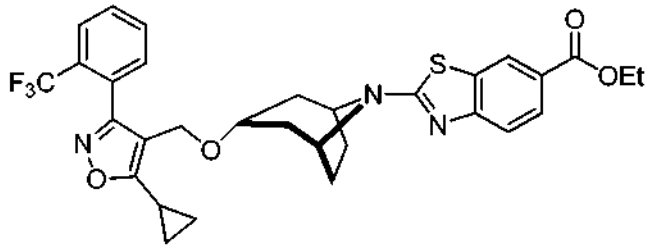
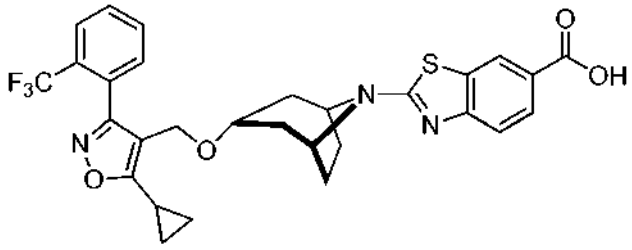
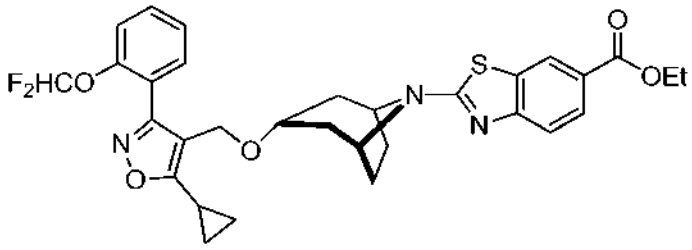
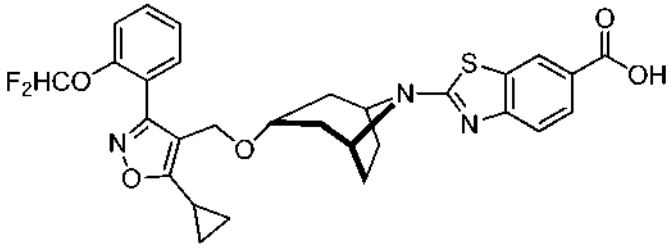
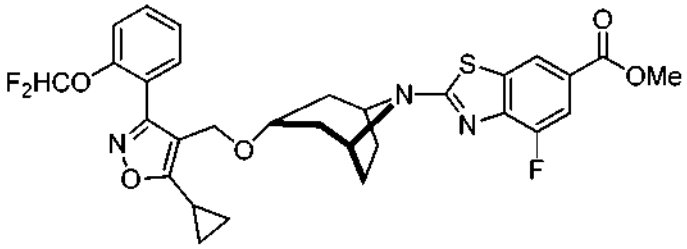
El ejemplo descrito anteriormente 1-1B, ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (20 mg, 0,033 mmol), se suspendió en cloruro de metileno (0,6 ml), se enfrió a 0 ºC y se trató con N, N-diisopropiletilamina (aprox. 10 ul, 0,07 mmol) y cloruro de oxalilo (10 ul, 0,10 mmol). Después de 20 minutos la reacción se concentró al vacío a un residuo de color rojizo, se suspendió en THF (0,5 ml) y después se trató con 10 N de hidróxido de amonio. Después de 1 h de agitación, la reacción se diluyó con acetato de etilo (1 ml), agua y se lavó con agua (2 x 0,5 ml). Los extractos orgánicos resultantes se concentraron hasta sequedad, se diluyeron con MeOH (2 ml), y se purificaron directamente utilizando HPLC de fase inversa dirigida a masa utilizando un gradiente de 30 a 90 % de acetonitrilo/agua, y el TFA al 0,05 % como modificador. Todas las fracciones del producto se concentraron al vacío en frío y se obtuvo la base libre utilizando un cartucho SPE y disolvente de movilización MeOH (2 ml) (producto SPE PLHCO3 parte n.º MP-C603 PL3540). Todo el efluente resultante de metanol se concentró para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blanco, 14 mg (70 %). EM m/z 603,1 (M + 1).

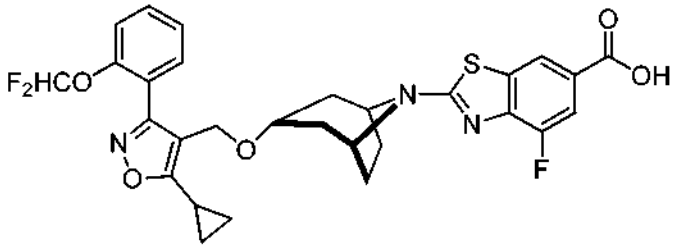
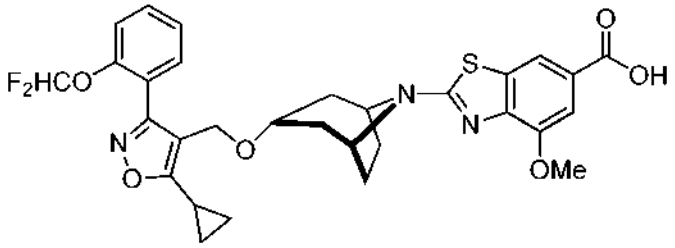
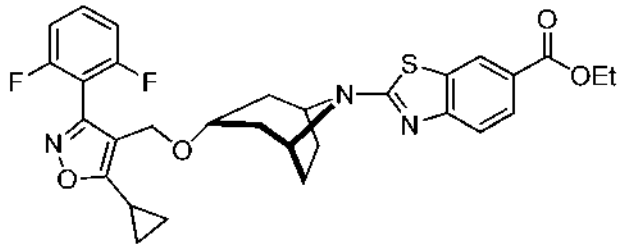
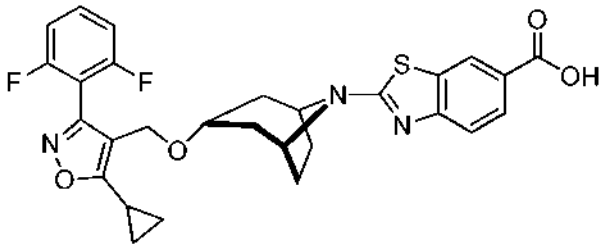
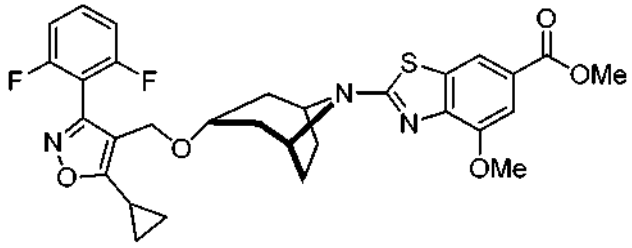
Los ejemplos 5-2 y 5-3 se prepararon siguiendo procedimientos análogos.

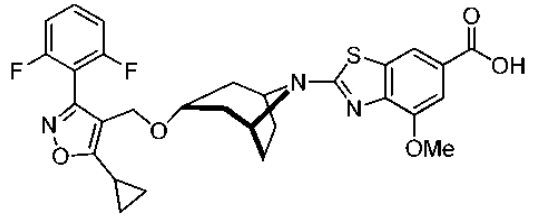
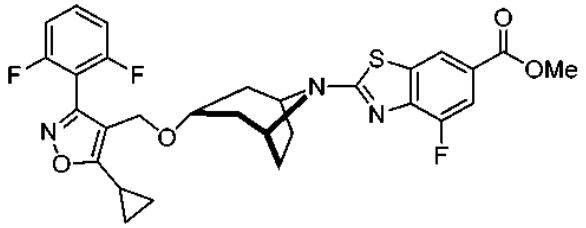
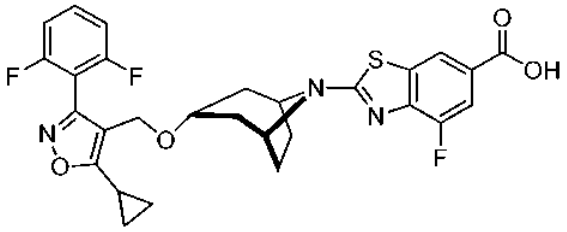
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
5-1		EM m/z 603,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO- D_6, 400 MHz) δ 8,04 (ap. d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,92(d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* =8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,03 (s a, 1H), 6,96 (s a, 1H), 3,95 (s a, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,00 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,80-2,55 (m, 9H), 1,50-1,33 (m, 4H).
5-2		EM m/z 529,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH- d_4, 400 MHz) δ 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* =9,6, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (ap. dt, *J* =8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (ap. d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* =8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,61 (ap. t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 8H), 1,18-1,12 (m, 4H). NH_2 de la amida es detectable por RMN en DMSO-d_6, apareciendo entre 7,50 y 7,20 ppm, dependiendo del contendido de agua residual.
5-3		EM m/z 526,2 (M + 1)

Ejemplo 6

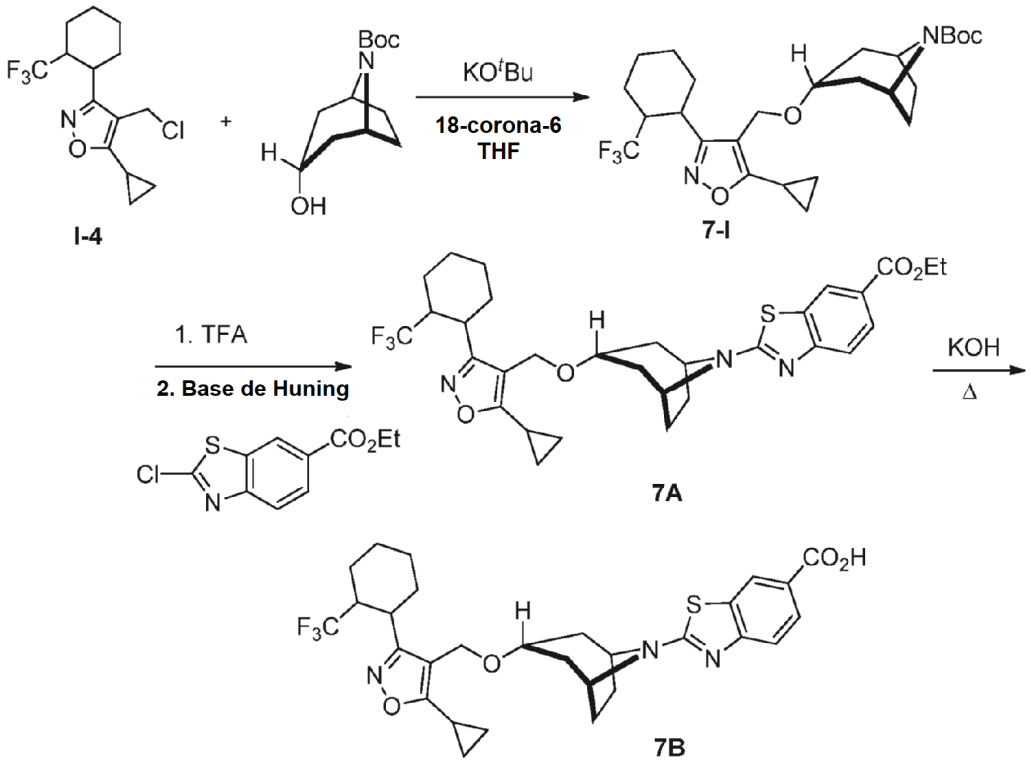
Los intermedios 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol, 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol o 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol se prepararon como se describió anteriormente para la preparación del intermedio 1. Después los siguientes compuestos se prepararon a partir de los intermedios amina correspondientes y benzotiazoles correspondientes según los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los ejemplos 1 y 2.

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
6-1A		EM m/z 598,2 (M + 1)
6-1B		EM m/z 570,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (ap. d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,68 (ap. t, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,12 (s a, 2H), 3,44 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* =14,8, 3,6 Hz, 2H), 1,80-1,63 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 4H).
6-2A		EM m/z 596,2 (M + 1)
6-2B		EM m/z 568,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,22 (d, *J* =2 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* =8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* =8 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* =11,5, 3,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* =73 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,11 (s a, 2H), 3,46 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,90 (dt, *J* =15,2, 4 Hz, 2H), 1,77-1,74 (m, 4H), 1,64 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,08-0,98 (m, 4H).
6-3A		EM m/z 600,2 (M + 1),

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
6-3B		EM m/z 586,1 (M + 1).
6-4		EM m/z 598,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (td, *J* =6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* =8, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,25 (t, *J* =73 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,71 (d, *J* =14,4, 2H), 1,15-1,05 (m, 4H).
6-5A		EM m/z 566,2 (M + 1)
6-5B		EM m/z 538,1 (M + 1)
6-6A		EM m/z 582,2 (M + 1)

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
6-6B		EM m/z 568,1 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,11 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (t, *J* =4 Hz, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 4H), 1,60 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,10-1,00 (m, 4H).
6-7A		EM m/z 570,2 (M + 1)
6-7B		EM m/z 556,1 (M + 1)

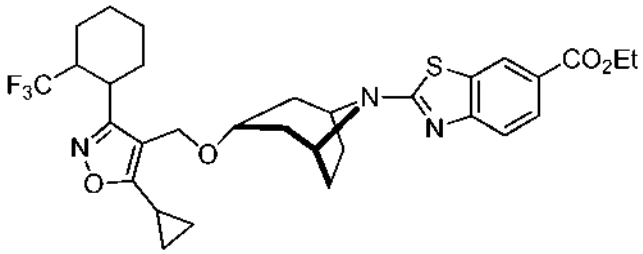
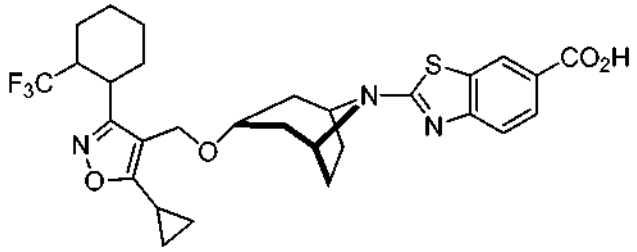
Ejemplo 7



3-((5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (7-I). Una solución de N-Boc-nortropina (579 mg, 2,55 mmol) y 18-corona-6 (808 mg, 3,06 mmol) en THF (8,5 ml) se trató con el *terc*-butóxido de potasio (343 mg, 3,06 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)isoxazol (784 mg, 2,55 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 horas y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se recolectaron, se secaron ($MgSO_4$), filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-60 % EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,28 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,66 (dd, *J*= 4,8, 4,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 25,2, 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,00-1,77 (m, 13H), 1,69 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,03 (m, 2H) 4; EM m/z 443,2 (M-^{t}Bu + 1).

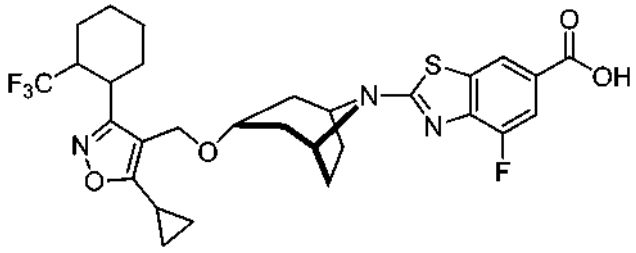
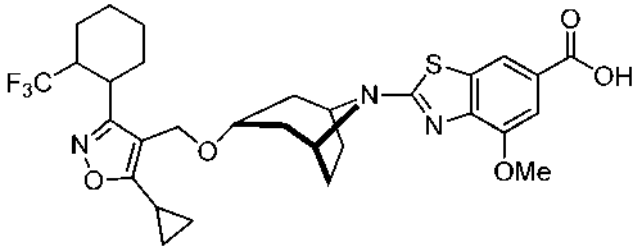
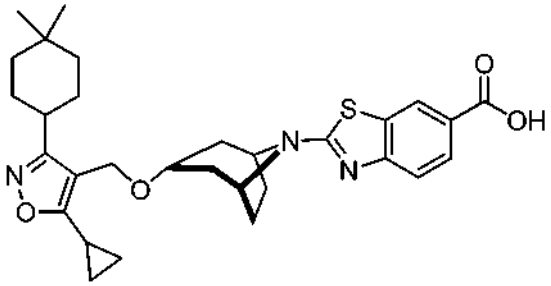
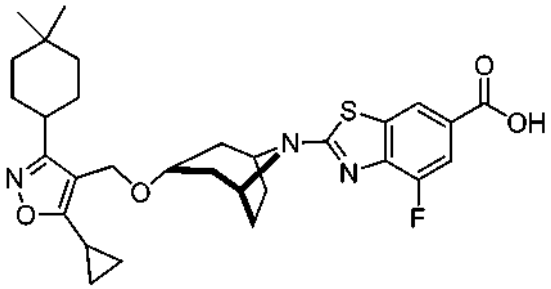
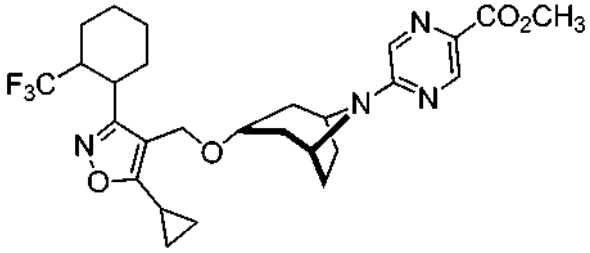
2-(3-((5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (7A). Una solución de 3-((5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexilo)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico de *terc*-butilo (67 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con TFA (500 µl) y se agitó durante 1 h a ta. La reacción se concentró al vacío y después se diluyó con NMP (1 ml) y después se trató con base de Hunig (110 µl, 0,67 mmol), seguido por 2-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (33 mg, 0,13 mmol). Después de calentar durante la noche a 120 ºC, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo en auto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, gradiente lineal, 0-60 %, acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

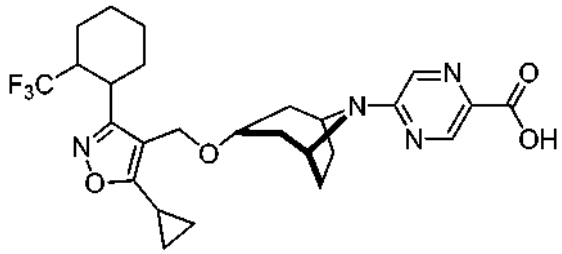
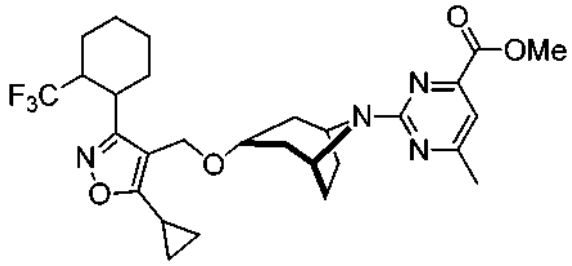
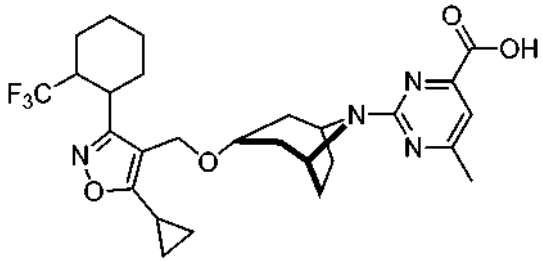
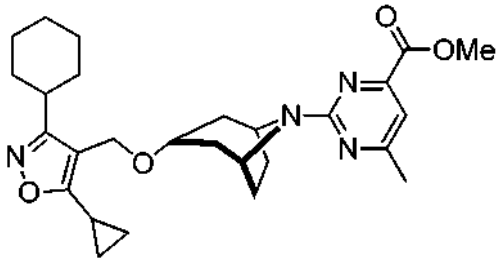
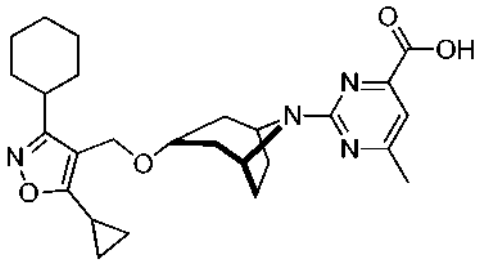
Acido 2-(3-((5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (7B). Una solución de etil 2-(3-((5-ciclopropil-3-((*trans*)-2-(trifluorometil)ciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (16 mg, 0,03 mmol) en etanol (1 ml) se trató con hidróxido de potasio (4,5 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 60 ºC durante 2 horas. La reacción se enfrío a TA, se concentró al vacío y después se trató con 10 % de ácido cítrico (acuoso.) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se recolectaron y se concentraron. El material en auto se purificó vía HPLC de fase inversa dirigida a la masa.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
7A		EM m/z 604,2 (M + 1).
7B		EM m/z 576,3 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 33,5, 12,0 Hz, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,64 (m, 1H) 2,30-2,12 (m, 6H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,91-1,74 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,07 (m, 4H).

Ejemplo 8

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 3-((3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8 carboxilato de *terc*-butilo, 3-((5-ciclopropil-3-(4,4-dimetilciclohexil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo o 3-((3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y los derivados de benzotiazol, pirimidilo y pirazina correspondientes siguiendo los procedimientos descritos análogos para la preparación del ejemplo 7.

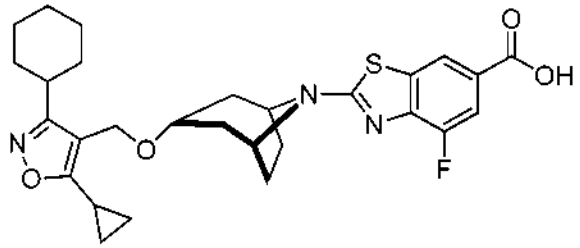
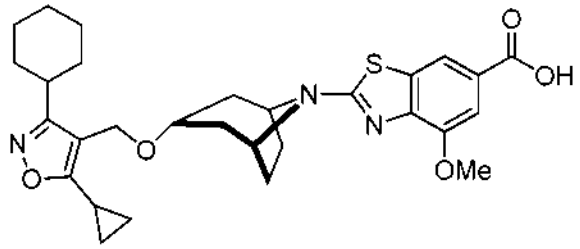
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
8-1		EM m/z 594,3 (M + 1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 11,2, 1,5 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,22 (m, 5H), 2,09 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).
8-2		EM m/z 606,3 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 7H), 2,11-2,01 (m, 5H), 1,91-1,75 (m, 5H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,09 (m, 4H).
8-3		EM m/z 536,3 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,7 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 5H), 2,02- 1,95 (m, 5H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,26 (ddd, *J* = 26,0, 13,2, 4,0 Hz, 2H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,94-0,92 (m, 8H). EM *m/z* 536,1 (M+1).
8-4		EM m/z 554,3 (M + 1);
8-5A		EM m/z 535,3 (M + 1)

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
8-5B		EM m/z 521,3 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, d_4-MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,39 (dd, *J* = 33,5, 12,0 Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,83 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 1,07 (m, 4H); EM m/z 521,3 (M + 1)
8-6A		EM m/z 549,3 (M + 1)
8-6B		EM m/z 535,3 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, d_4-MeOD) δ 6,95 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 35,5, 12,0 Hz, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 9H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,06 (m, 4H); EM m/z 535,3 (M + 1)
8-7A		EM m/z 481,3 (M + 1)
8-7B		EM m/z 538,3 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, d_4-MeOD) δ 6,99 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,76 (tt, *J* = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,59-1,29 (m, 5H), 1,10-1,02 (m, 4H); EM m/z 467,3 (M + 1

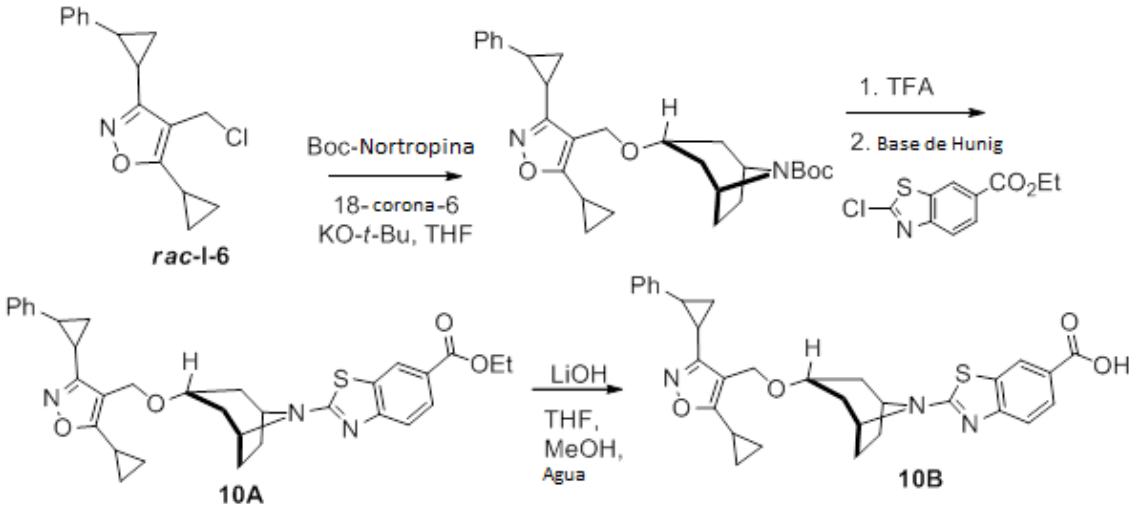
Ejemplo 9

Los siguientes ejemplos pueden prepararse a partir de Intermedio 8, 3-((3-ciclohexil-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8 carboxilato de *terc*-butilo y el benzotiazol correspondiente siguiendo los procedimientos

análogos se describen para la preparación del ejemplo 7.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
9-1		EM m/z 526,3 (M + 1)
9-2		EM m/z 538,3 (M + 1)

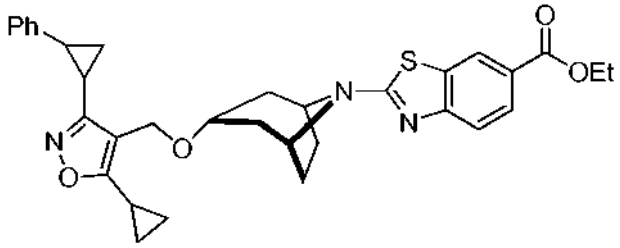
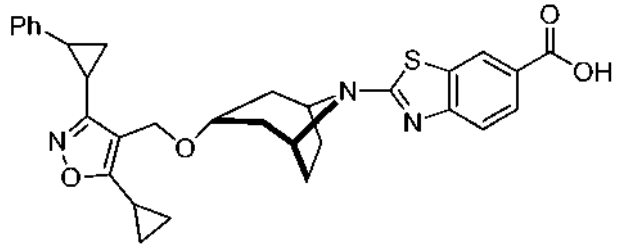
Ejemplo 10



3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de N-Boc-nortropina (80 mg, 0,35 mmol) y 18-corona-6 (125 mg, 0,5 mmol) en THF (2,5 ml) se enfrió a 0 ºC, se trató con *terc*-butóxido de potasio (59 mg, 0,53 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol (80 mg, 0,29 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y después se vertió en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró para producir 3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo EM m/z 409,1 (M -56+1).

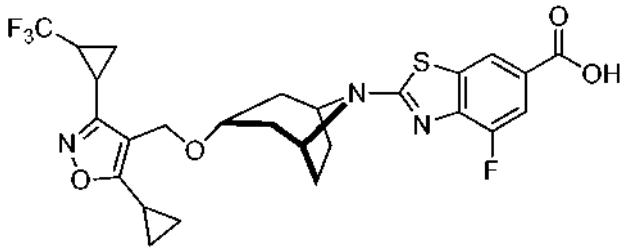
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (10A) se preparó a partir de 3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y 2-clorobenzotiazol-6-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 7. El producto en auto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo 20 % isocrático como eluyente para producir el compuesto del título.

Ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (10B). Una suspensión 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (0,03 g, 0,05 mmol) en THF: MeOH: H_2O = 3: 2: 1 solución (0,6 ml) se trató con LiOH 6 N (0,05 ml) a ta durante 14 h. Los volátiles se retiraron al vacío, El residuo se diluyo con agua (1 ml), y se añadió HCl 6 N para ajustar el pH a 2. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-fenilciclopropil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico como la sal de clorhidrato.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
10A		EM m/z 571,1 (M + 1).
10B		EM m/z 542,0 (M +1). RMN ^{1}H (400 MHz, D_4MeOH) δ 8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 8,4 y 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 4,19 (s a, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 3H), 2,01-1,93 (m, 6H), 1,86-1,78 (m a, 6H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,49-1,48 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 3H), 0,97-0,93 (m, 2H).

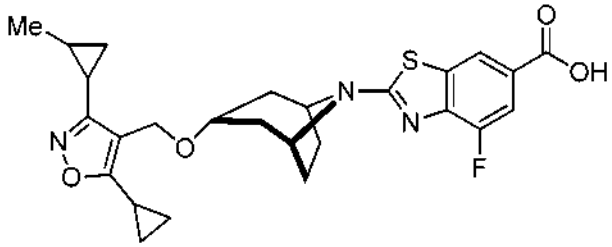
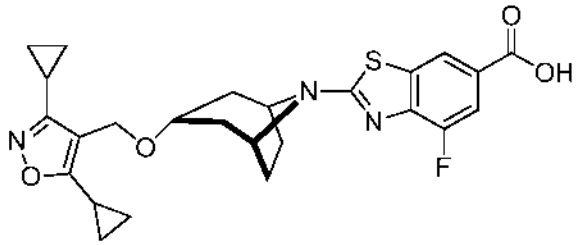
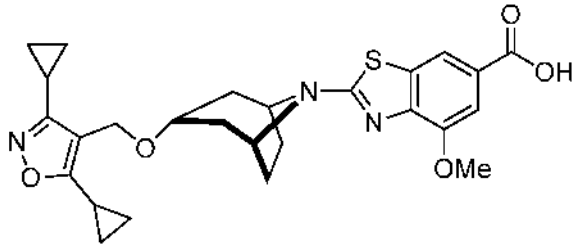
Ejemplo 11

El siguiente compuesto se preparó a partir de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol (rac-9) y el benzotiazol correspondiente siguiendo los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 7.

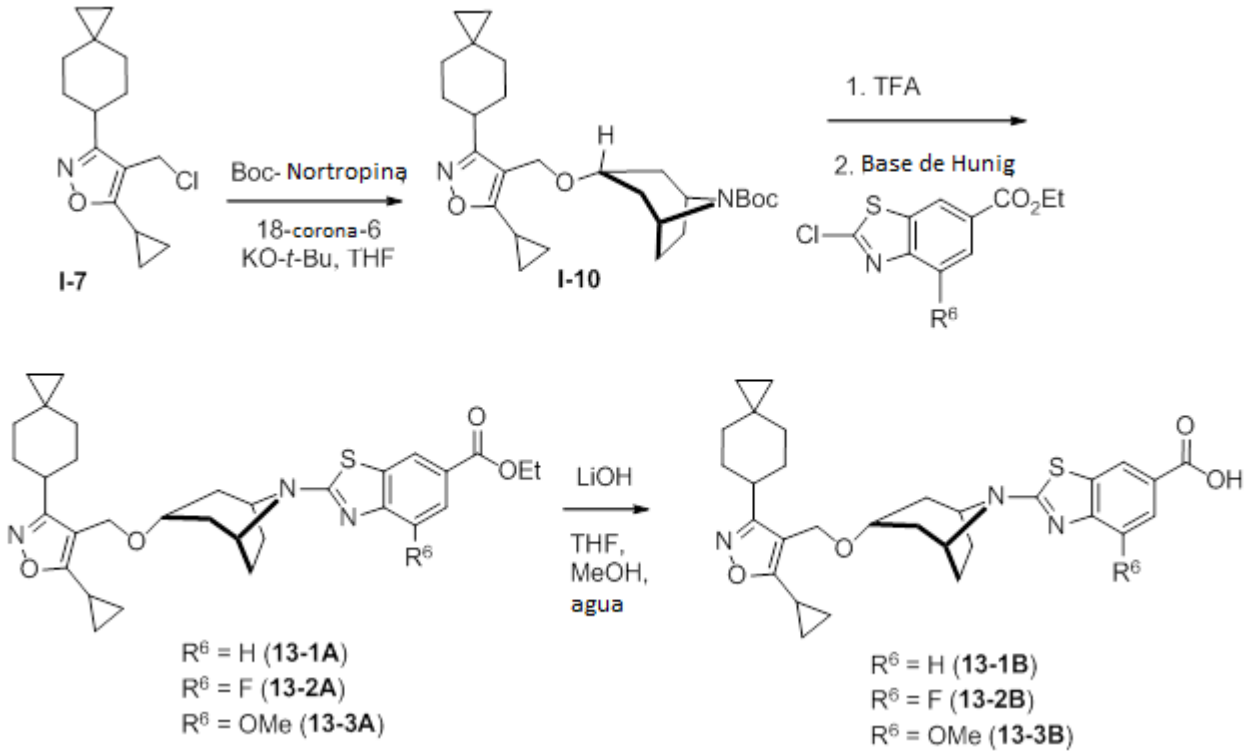
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
11		EM m/z 552,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,13 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 11,6, 0,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 5H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 2H).

Ejemplo 12

Los siguientes compuestos pueden prepararse a partir de 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(2-metilciclopropil)isoxazol o 4-(clorometil)-5-ciclopropil-3-(ciclopropilo)isoxazol y el benzotiazol correspondiente siguiendo los procedimientos análogos descritos para la preparación del ejemplo 7.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
12-1		EM m/z 498,2 (M + 1)
12-2		EM m/z 484,2 (M + 1)
12-3		EM m/z 496,2 (M + 1)

Ejemplo 13

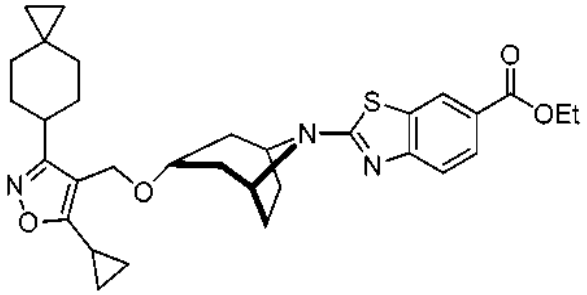


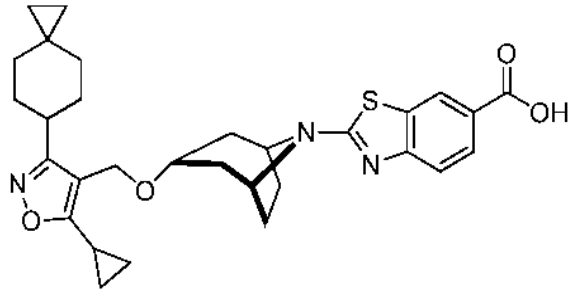
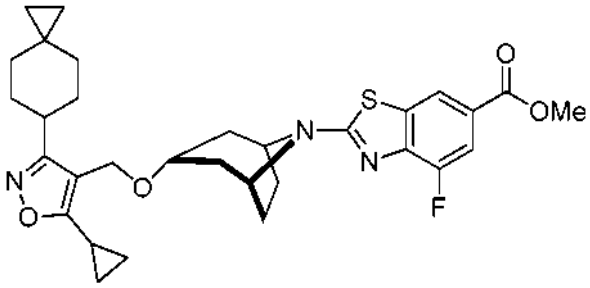
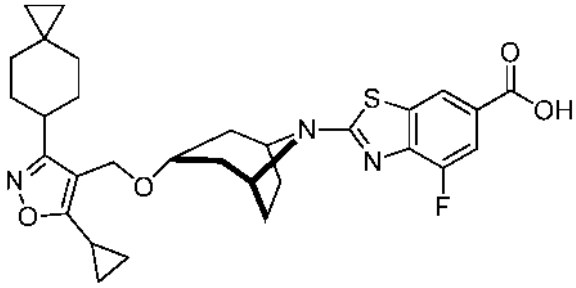
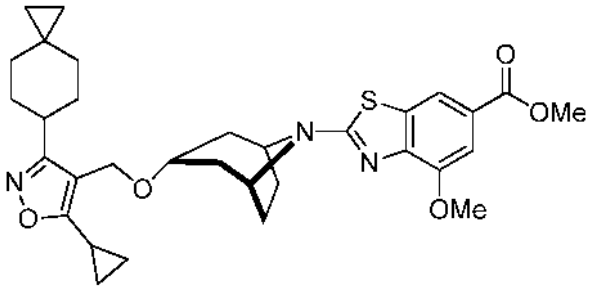
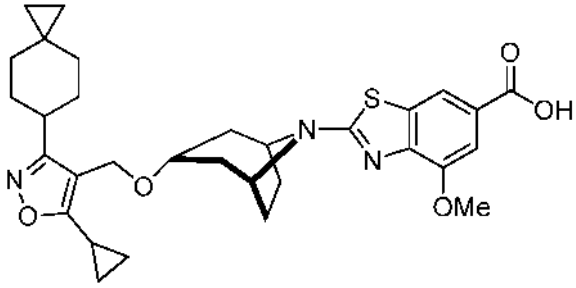
Se preparó 3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxylate de *terc*-butilo (I-10) siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 7-I (Ejemplo 7) y se utilizó sin purificación en el siguiente paso. EM m/z 401,0 (M + 1-56).

Se preparó 2-(3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (13-1A) utilizando el mismo procedimiento descrito para el 7A en el ejemplo 7. El producto en auto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-acetato de etilo 20 % isocrático como eluyente.

2-(3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etílico (13-1B) se hidrolizó con el mismo protocolo descrito para el Ejemplo 7. El residuo en auto se diluyó con agua (1 ml) y se añadió HCl 6 N hasta un pH = 6. El sólido formado se recolectó por filtración para proporcionar un polvo de color blanco.

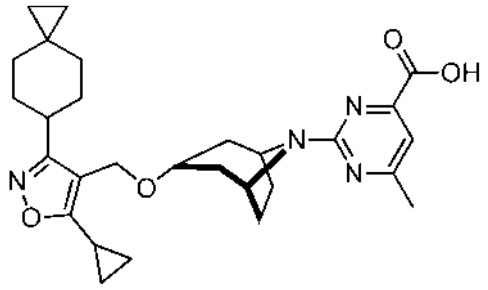
Los ejemplos 13-2A y 13-3A y sus correspondientes ácidos 13-2B y 3B-13 se prepararon siguiendo los mismos procedimientos, a partir de la reacción de 3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-10) y el benzotiazol correspondiente.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
13-1A		EM m/z 562,0 (M + 1).

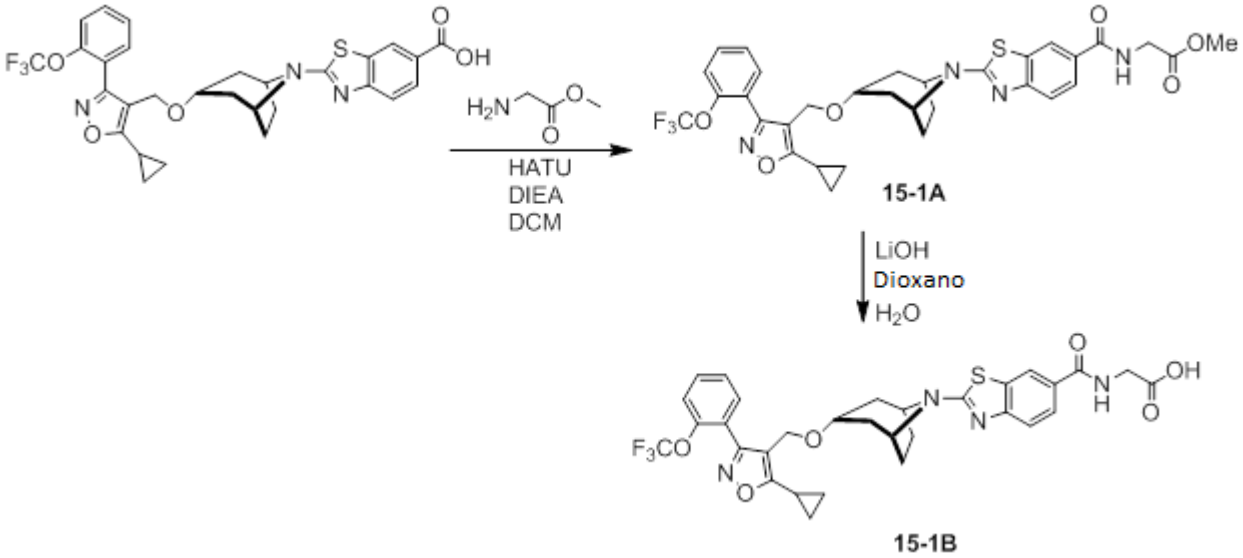
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
13-1B		EM m/z 534,1 (M + 1). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4 y 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 4H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H) 1,78-1,74 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,04-0,93 (m, 8H), 0,3-0,2 (m, 4H).
13-2A		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 11,2 y 1,6 Hz, 1H),4,38 (s a, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 4H), 2,03-1,99 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,67-1,58(m, 2H), 1,04-0,93 (m, 7H), 0,32-0,20 (m, 4H). EM m/z 566,0 (M + 1).
13-2B		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,58 (d, J = 11,2 Hz, 1H),4,38 (s a, 3H), 3,84 3,73 (s a, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 5H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,04-0,95 (m, 6H), 0,30-0,21 (m, 4H). EM m/z 552,2 (M + 1).
13-3A		EM m/z 578,0 (M + 1)
13-3B		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H),4,37 (s, 2H), 4,29, s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (ap. J = 4,4 Hz, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 5H), 2,01-1,95 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,78 (dt, J = 12,4 y 2,4 Hz, 2H), 1,63 (ddd, J = 25,2, 12,4, y 3,2 Hz, 2H), 1,04-1,02 (m, 2H), 0,95-0,94 (m, 5H), 0,32-0,29 (m, 2H), 0,21-0,20 (m, 2H). EM m/z 564,2 (M + 1).

Ejemplo 14

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 3-((5-ciclopropil-3-(espiro[2,5]octan-6-il)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (I-15) y los derivados correspondientes de benzotiazol, piridilo o pirimidilo siguiendo los procedimientos análogos descritos para la preparación del ejemplo 13.

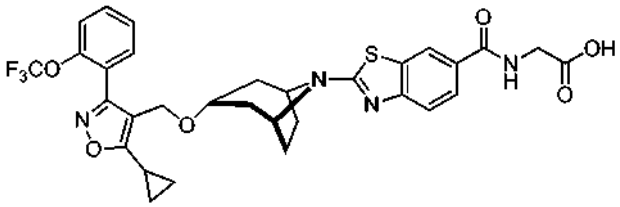
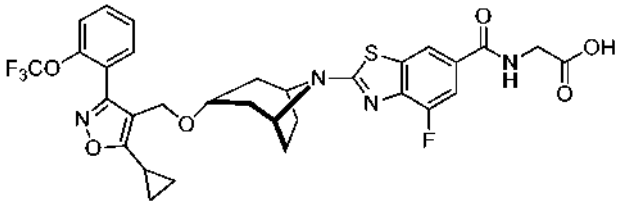
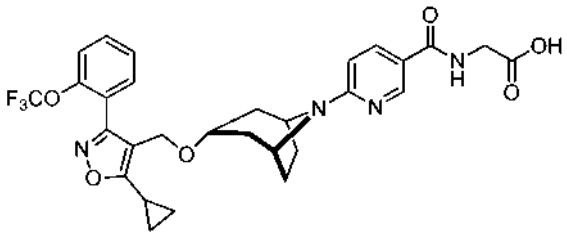
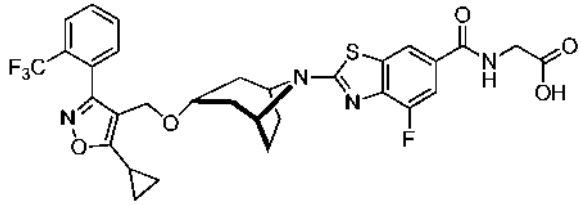
		Datos físicos EM *(m/z),* RMN ^{1}H
14		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (s, 1H), 4,76-4,64 (s a, 2H), 4,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,65 (bs 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 9H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,25-1,24 (m, 3H), 1,12-1,10 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 4H), 0,34-0,23 (m, 2H). EM *m/z* 493,2 (M + 1).

Ejemplo 15

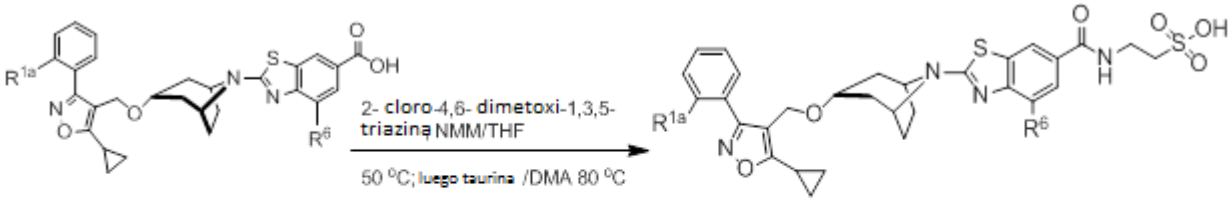


2-(2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamido)acetato de metilo(15-1A). Se combinaron ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (34 mg, 0,06 mmol) con clorhidrato del éster metílico de glicina (8 mg, 0,06 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (25 mg, 0,065 mmol), diisopropiletilacetato (0,05 ml) y diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se removió el disolvente al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio (5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron ($MgSO_4$) después se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía rápida con 0 a 100 % acetato de etilo en hexanos y se utilizó directamente en el siguiente procedimiento.

Ácido 2-(2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamido)acetico (15-1B). Se sometió a 2-(2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamido)acetato de metilo a una solución de LiOH 4 N en el agua (2 ml) y dioxano (2 ml) y se agitó durante 2 horas. El disolvente se redujo al vacío y la mezcla diluyó con un 5 % de ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron ($MgSO_4$) después se evaporó al vacío. El producto se purificó con cromatografía rápida con metanol/diclorometano con un gradiente de 0-40 % para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
15-1B		EM m/z 643,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* =8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,41 (ap. t, *J* =7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,16 (s a, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,50 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,00 (dt, *J* = 14,8, 4 Hz, 2H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,72 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 1,09-1,05 (m, 4H).
15-2		EM m/z 661,2 (M + 1)
15-3		EM m/z 587,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* =9,6, 3,0 Hz, 1H), 7,64 (ap. dt, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (ap. dd, *J* =8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,28 (d, *J* =9,6 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,61 (ap. t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 8H), 1,19-1,15 (m, 4H).
15-4		EM m/z 645,1 (M + 1);

Ejemplo 16

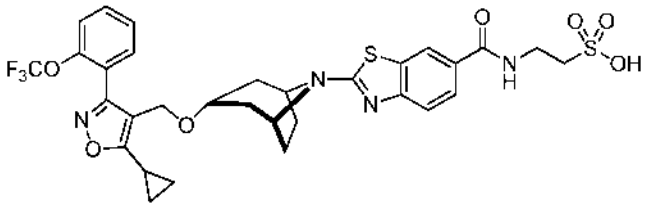
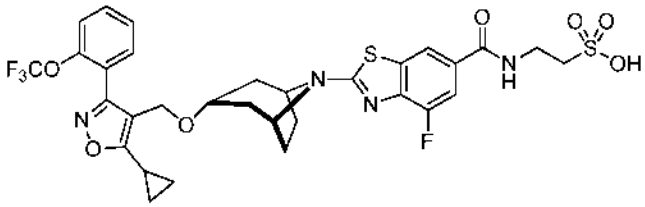
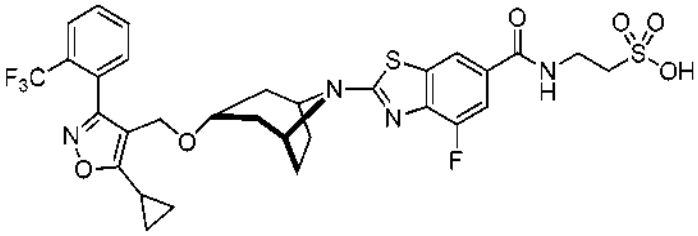
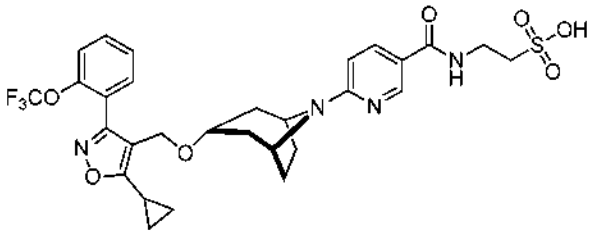


R^{1a} = OCF_3; R^6 = H (**16-1**)
R^{1a} = OCF_3; R^6 = F (**16-2**)
R^{1a} = CF_3; R^6 = F (**16-3**)

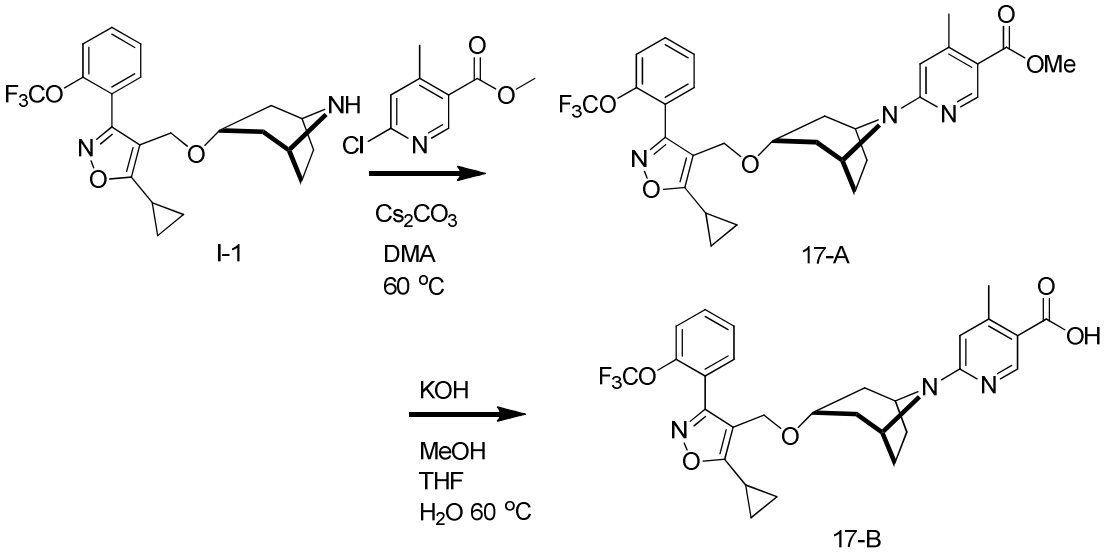
Ácido2-(2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamido)etanosulfonico (16-1). Se cargó en un recipiente resellable y tolerable a la presión, en orden secuencial: ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-

il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (58,3 mg, 0,1 mmol), tetrahidrofurano (1,0 ml), N-metilmorfolina (aproximadamente 0,1 ml, 0,7 mmol). La suspensión se agitó a TA durante pocos minutos hasta completar disolución del ácido inicial. A continuación, se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (27 mg, 0,15 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 ºC durante 20 minutos hasta la formación de un precipitado fino. Este precipitado se agitó físicamente para asegurar que todos los materiales fueran completamente mezclados. A continuación, se añadió, taurina (50 mg, 0,40 mmol) como una suspensión de acetamida de dimetilo (4 ml). La suspensión resultante fue sellada en el recipiente y se calentó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y 20 ml de agua se lavó (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se secaron al vacío a un residuo, el residuo resultante se diluyó con 3 ml de MeOH, y el líquido se purificó directamente utilizando HPLC de fase inversa dirigida a masa con gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo/agua con acetato de amonio (0,05 %) como modificador. El producto resultante se concentró al vacío en frío para dar el compuesto del título como un polvo de color blanco.

Los ejemplos 16-2 y 16-3 se prepararon siguiendo los mismos procedimientos.

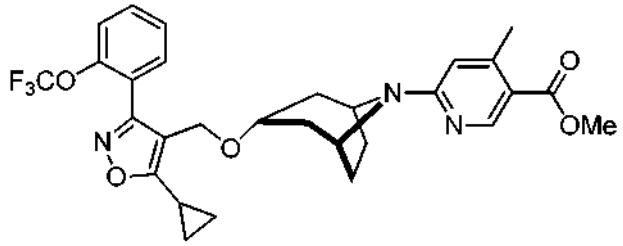
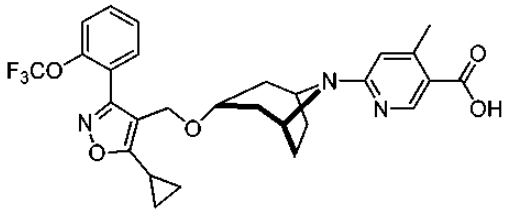
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
16-1		EM m/z 693,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* =8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,42 (ap. t, *J* =7,8 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,42 (s a, 4H), 3,81 (t, *J* =6,4 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* =6,4 Hz, 2H), 2,18-1,93 (m, 8H), 1,72 (d, *J* =14,8 Hz, 2H), 1,29-1,15 (m, 4H).
16-2		EM m/z 711,2 (M + 1);
16-3		EM m/z 695,3 (M + 1);
16-4		EM m/z 637,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* =9,6 Hz, 1H), 7,66 (ap. dt, J = 7,6,2,0 Hz, 1H), 7,61 (ap. dd, *J* =8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* =9,4, 1,8 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,78 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,60 (ap. t, *J* =4,4 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* =8,4 Hz, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 8H), 1,21-1,16 (m, 4H).

Ejemplo 17

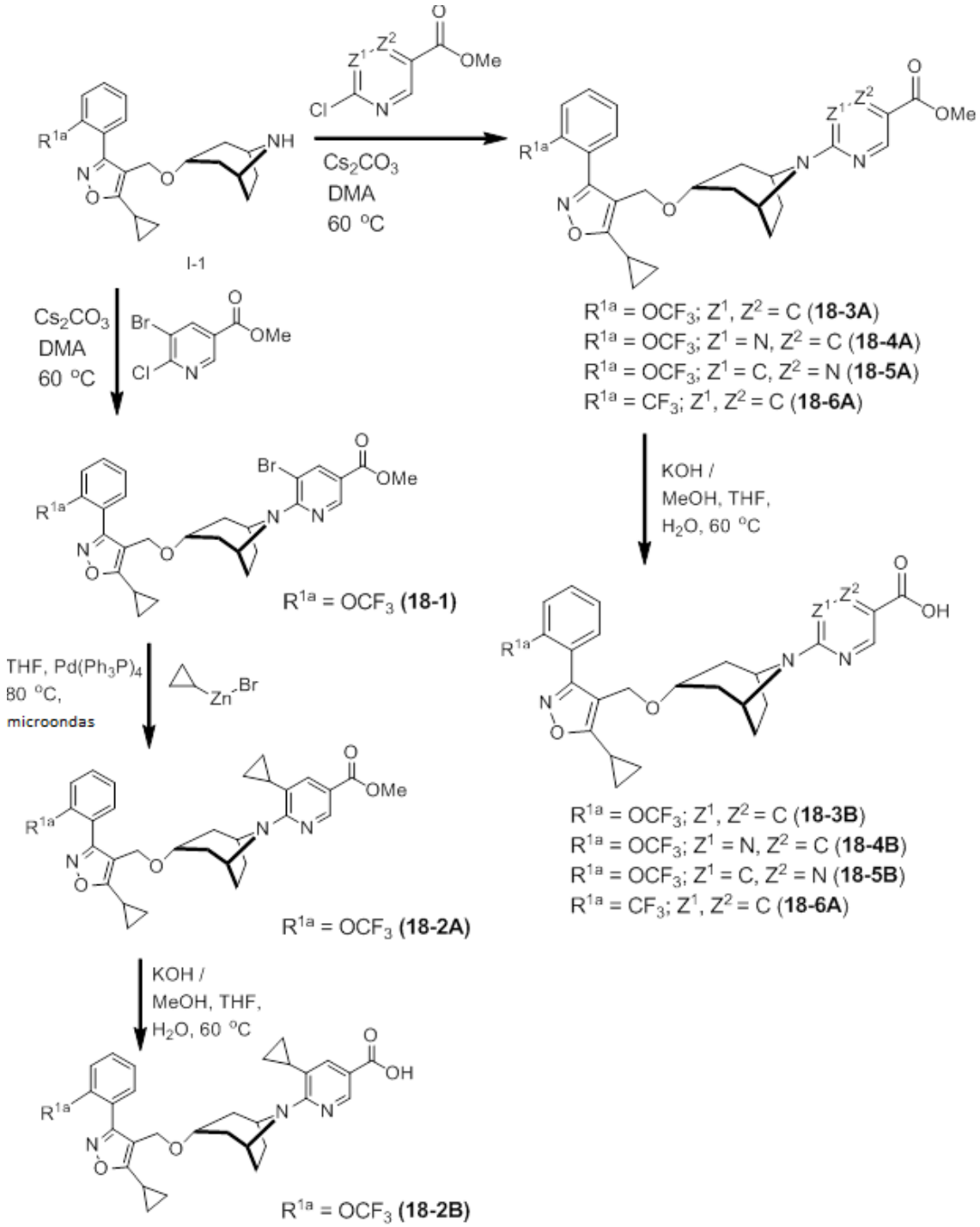


2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (17A). La amina, 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)-isoxazol (125 mg, 0,31 mmol), dimetilacetamida (1,5 ml), 6-cloro-4-metilnicotinato de metilo (157 mg, 0,93 mmol) y carbonato de cesio (303 mg, 0,93 mmol) se combinaron de forma secuencial y se calentaron a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) después se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía rápida con un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto deseado como un aceite transparente.

Ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (17B). El éster anterior, 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) y se sometió a una solución acuosa de hidróxido de potasio (solución acuosa 1 N, 2 ml, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 2 horas, después el disolvente redujo al vacío. La mezcla se diluyó con 5 % de ácido cítrico en agua (8 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) después se evaporó al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía rápida con un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
17A		EM m/z 558,2 (M + 1); δ RMN ^{1}H (DMSO D_6, 400 MHz) 8,55 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,75-7,52 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 6H), 1,60 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,19-1,03 (m, 4H).
17B		EM m/z 544,1 (M + 1). δ RMN ^{1}H (DMSO D_6, 400 MHz) 12,24 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 6H), 1,60 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,15-1,06 (m, 4H).

Ejemplo 18



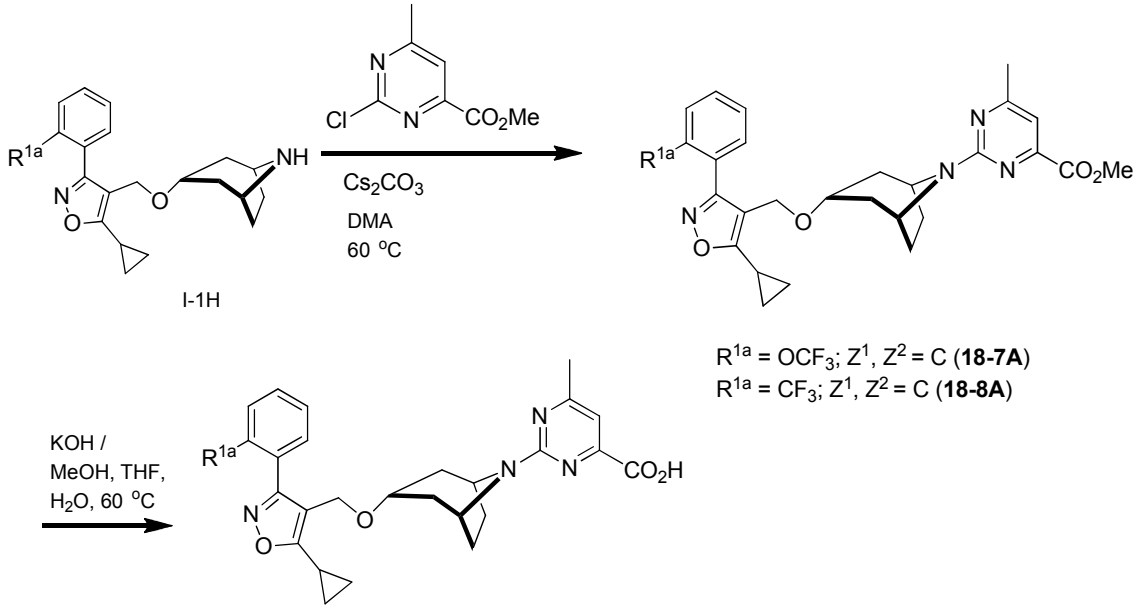
5-bromo-6-((1S,3R)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinato de metilo (18-1). La amina, 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (83 mg, 0,20 mmol), N, N dimetilacetamida (0,6 ml), 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (75 mg, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (108 mg, 0,33 mmol) se combinaron secuencialmente y se calentaron a 60 ºC durante 3 horas aproximadamente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo 20 ml y se lavó con agua (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se secaron al vacío a un residuo y se sometieron a sílice rápido con un gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un aceite denso claro. EM m/z 622,2/624 (M + 1, Br_{79}/BR_{81} patrón de isótopos).

5-ciclopropil-6-((1S,3R)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinato de metilo (18-2A). El éster anterior, 5-bromo-6-((1S,3R)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinato de metilo (80 mg, 0,13 mmol) se cargaron en un recipiente de microondas de 8 ml y disolvió en tetrahidrofurano anhidro (0,5 ml) bajo una presión positiva de Ar, y se trató con Pd $(PPh_3)_4$, (45 mg, 0,039 mmol, Número de Catalogo Strem 46-2150. Código de lote A2890118). Después la suspensión resultante se trató con una solución de bromuro de ciclopropil zinc (THF, 0,5 M, 4 ml, 2 mmol, Reactivos Rieke de organozinc de Lincoln NE, Cat no 2259 lote JEB10-17). La suspensión resultante se desgasificó con Ar (tasa de flujo aproximada de 1 cc, en 1 min de tiempo de purga). Después la reacción fue sometida a afecciones de microondas (35 minutos en un sistema de instrumentos CEM Discover, un máximo de 10 W de energía, con agitación). Después que se completó el evento de microondas y la reacción se enfrío, la reacción se concentró a sequedad y se suspendió nuevamente en acetato de etilo (4 ml) y se cargó en la cromatografía de fase normal de sílice con 10-100 % de acetato de etilo hexanos/para dar el compuesto del título como un aceite viscoso claro.

Ácido 5-ciclopropil-6-((1S,3R)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinico (18-2B). El éster anterior, 5-ciclopropil-6-((1S,3R)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinato de metilo (60 mg, 0,103 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) y se sometieron a una solución acuosa de hidróxido de potasio (solución acuosa de 6 N, 0,5 ml, 3,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 2 horas y después se enfrío a TA. El pH de la solución se ajustó a pH = 6 con AcOH acuoso (0,5 ml de 6 M). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se extrajo y lavó con agua (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos se secaron $(MgSO_4)$ y después se evaporaron al vacío. El producto cristalizado sobre la concentración del licor madre de acetato de etilo, se lavó con escaso acetato de etilo helado/hexanos (1:1) (0,5 ml) y el sólido de color blanco se secó para dar el compuesto del título.

Ácido 6-[(1R,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico (18-3B) y ácido 6-[(1R,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometyi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico (18-6B) se prepararon a partir de ejemplos 18-3A y 6B-18, a partir de la reacción de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1) o 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol y el derivado de piridilo correspondiente.

Los ejemplos 18-4A y 18-5A y sus correspondientes ácidos 18-4B y 18-6B se prepararon siguiendo los mismos procedimientos, a partir de la reacción de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1) y los correspondientes derivados de pirimidinilo o pirazinilo.

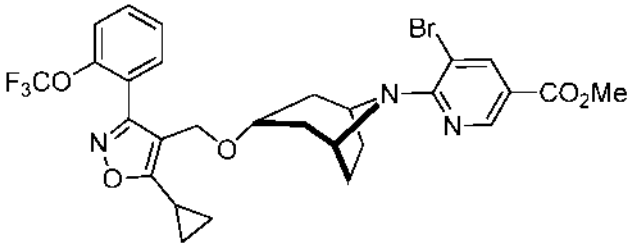
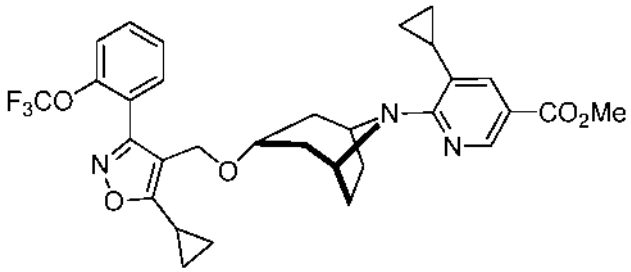
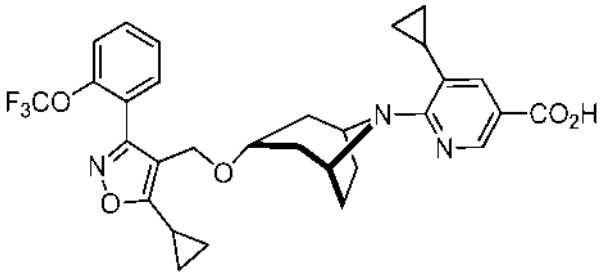
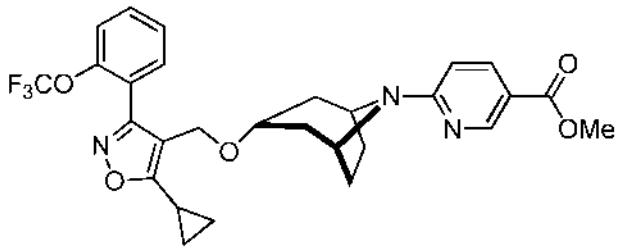
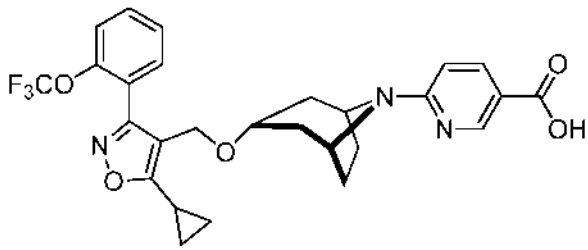


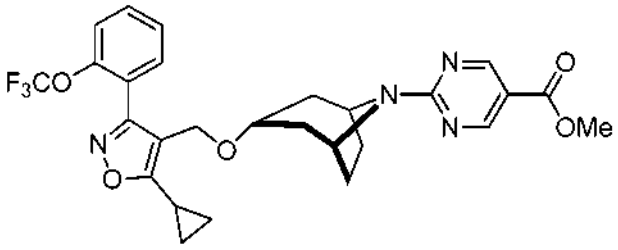
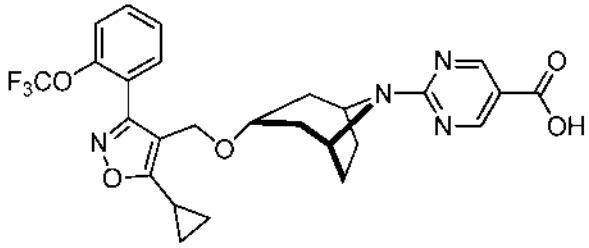
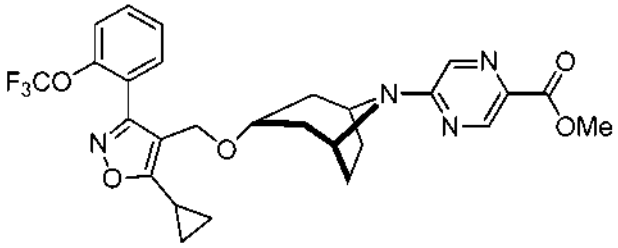
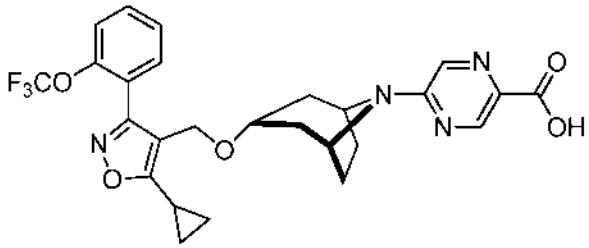
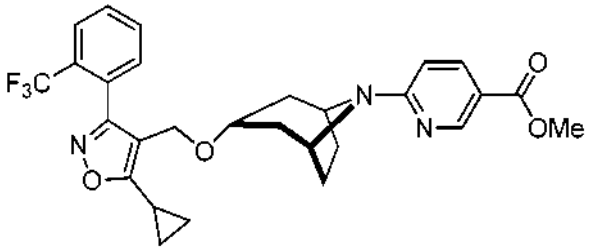
R^{1a} = OCF_3; Z^1, Z^2 = C (**18-7A**)
R^{1a} = CF_3; Z^1, Z^2 = C (**18-8A**)

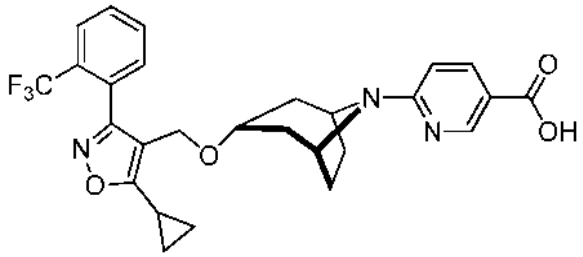
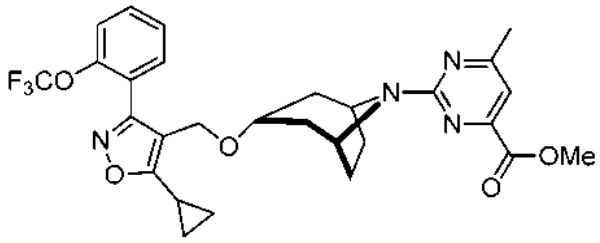
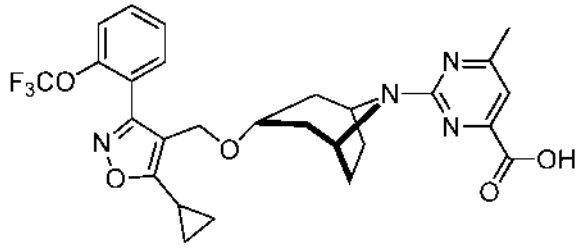
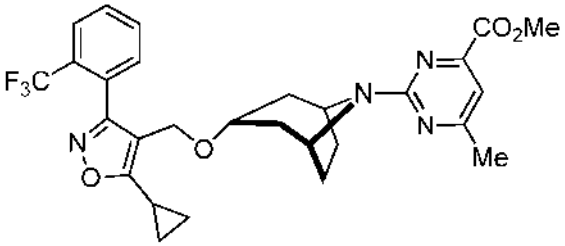
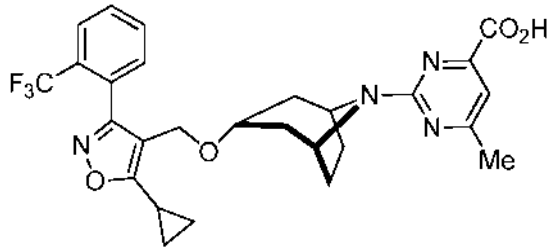
R^{1a} = OCF_3; Z^1, Z^2 = C (**18-7B**)
R^{1a} = CF_3; Z^1, Z^2 = C (**18-8B**)

Los ejemplos 18-7A y 18-8A y sus correspondientes ácidos 18-7B y 8B-18 se prepararon siguiendo los mismos procedimientos, a partir de la reacción de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1)-o 4 ((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-

(trifluorometil)fenil)isoxazol y los derivados correspondiente de pirimidinilo.

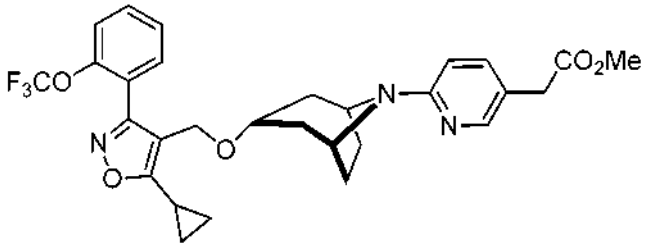
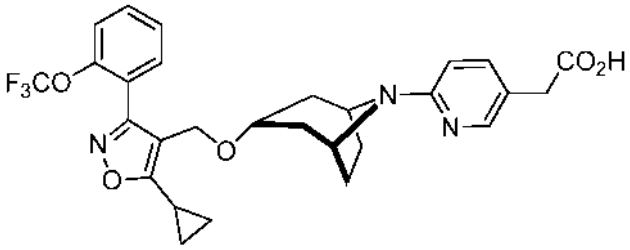
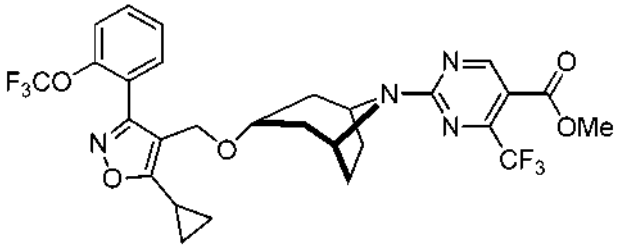
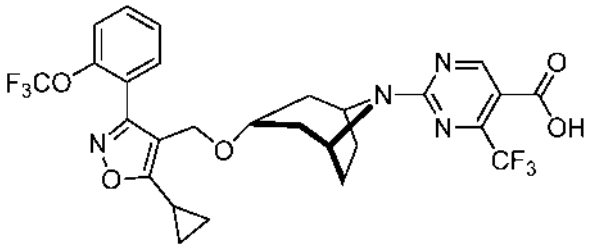
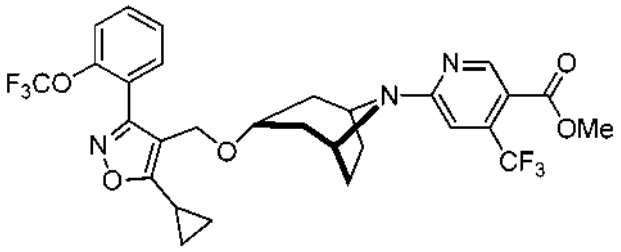
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
18-1		EM m/z 622,2/624 (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/Br_{81})
18-2A		EM m/z 584,2 (M + 1).
18-2B		EM m/z 570,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,51 (ap. dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 2H), 4,81 (s a, 2H, parcialmente oscurecido por la resonancia del agua en D_4-MeOH), 4,40 (s, 2H), 3,60 (ap. t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,10 (ap. t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,07 (ap. t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,08-1,80 (m, 7H), 1,21-1,14 (m, 4H), 1,07 (ap. c, *J* = 6,5, 2H), 0,78 (ap. c, *J* = 6,2, 2H).
18-3A		EM m/z 544,2 (M + 1)
18-3B		EM m/z 530,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,64 (d, *J* =2 Hz, 1H),7,98 (dd, *J* =8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,64 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 4,43 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,52 (t, *J* =4,4 Hz, 1H),2,31-2,24 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 6H), 1,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H).

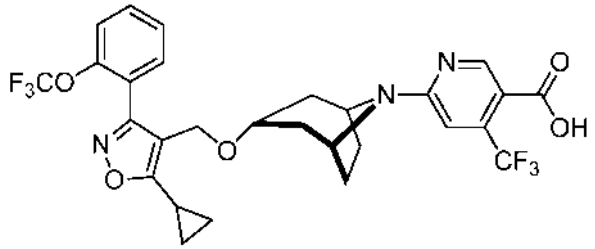
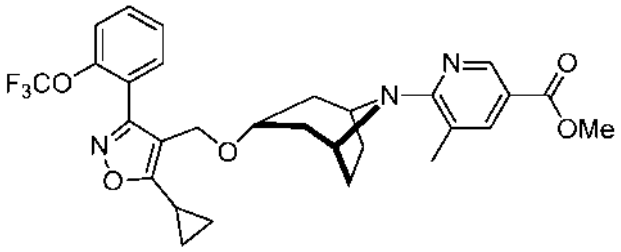
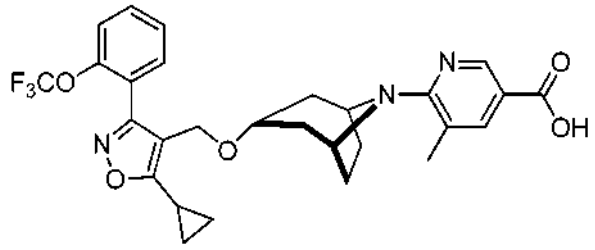
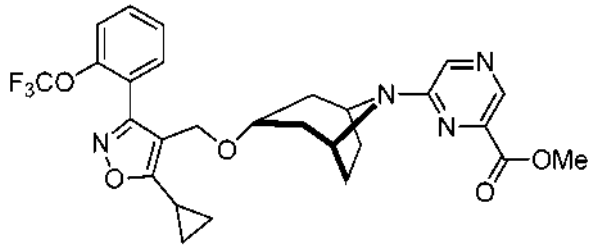
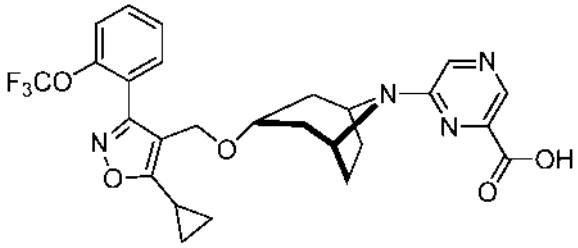
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
18-4A		EM m/z 545,2 (M + 1),
18-4B		EM m/z 531,1 (M + 1),
18-5A		EM m/z 545,2 (M + 1),
18-5B		EM m/z 531,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,40 (t, *J* =4 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 6H), 1,57 (d, *J* =14,8 Hz, 2H), 1,09-0,97 (m, 4H).
18-6A		EM m/z 528,2 (M + 1)

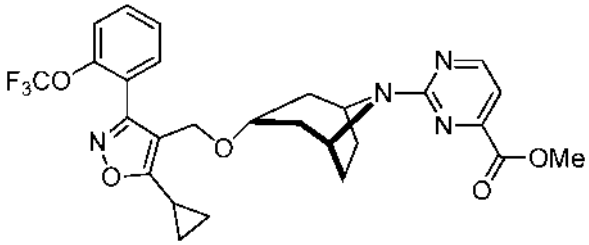
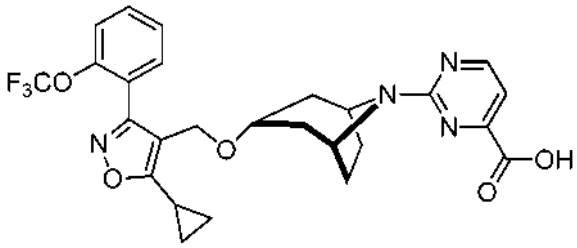
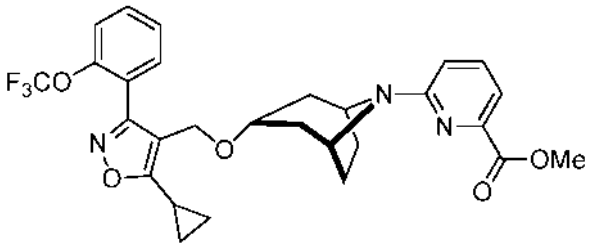
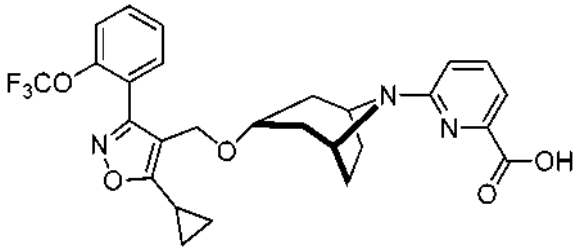
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
18-6B		EM m/z 514,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,54 (d, *J* =2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 6H), 1,63 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,08-1,04 (m, 4H).
18-7A		EM m/z 559,2 (M + 1),
18-7B		EM m/z 545,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,52-7,48(m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,52 (t, *J* =4,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H).
18-8A		EM m/z 515,3 (M + 1);
18-8B		EM m/z 529,3 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO D_6, 400 MHz) δ 7,92 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,60 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,47-3,40(m, 1H), 2,38-2,29 (m, 4H), 1,81-1,61 (m, 8H), 1,16-1,04 (m, 4H).

Ejemplo 19

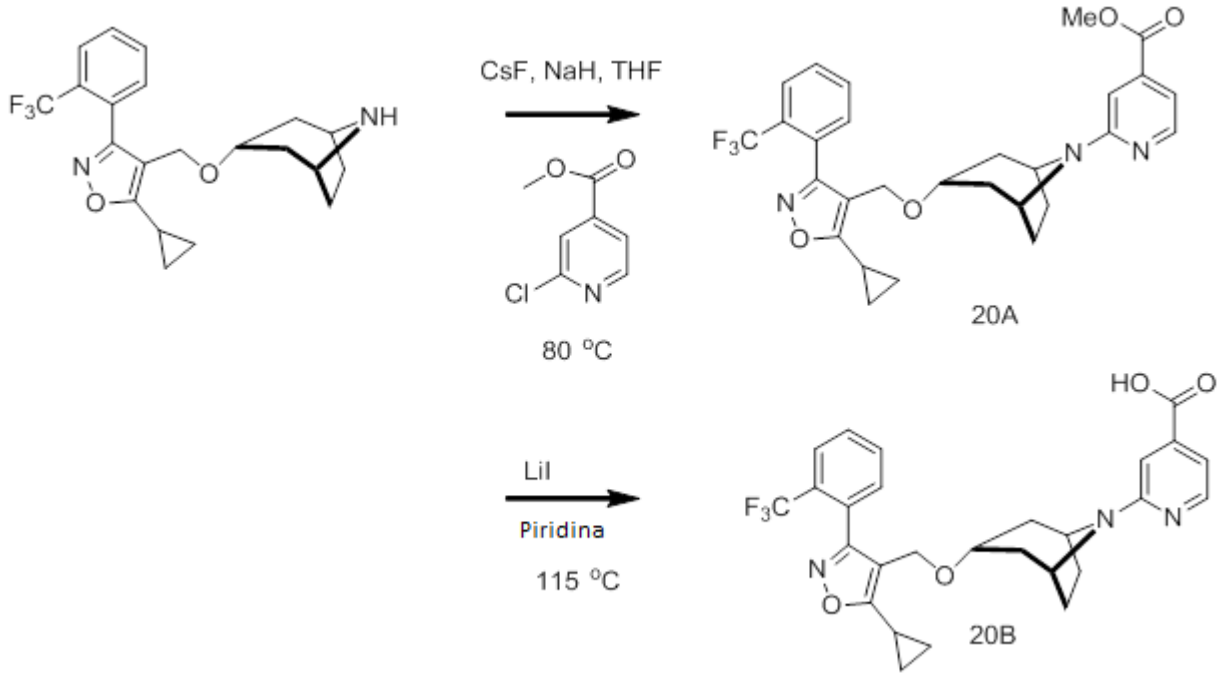
Los siguientes ejemplos se preparan a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1) y los derivados correspondientes de piridilo, pirimidinilo o pirazinilo según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 18.

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
19-1A		EM m/z 558,2 (M + 1)
19-1B		EM m/z 544,2(M + 1)
19-2A		EM m/z 613,2 (M + 1),
19-2B		EM m/z 599,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 4,44 (s a, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,44 (t, *J* =4 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 8H), 1,09-0,99 (m, 4H).
19-3A		EM m/z 612,2 (M + 1),

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
19-3B		EM m/z 598,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,53 (s a, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,65 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,15-1,05 (m, 4H).
19-4A		EM m/z 558,2 (M + 1), RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,75-7,52 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,46(t, J = 4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 6H), 1,60 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,19-1,03 (m, 4H).
19-4B		EM m/z 544,3 (M + 1),
19-5A		EM m/z 545,3 (M + 1),
19-5B		EM m/z 531,2 (M + 1),

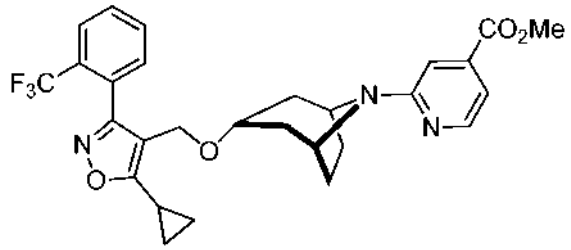
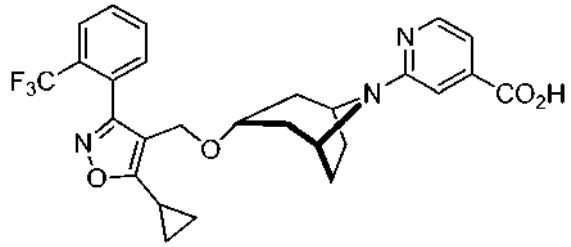
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
19-6A		EM m/z 545,2 (M + 1),
19-6B		EM m/z 531,2 (M + 1),
19-7A		EM m/z 544,2 (M + 1); RMN ^{1}H ($DMSOd_6$, 400 MHz) δ 7,70-7,52 (m, 5H), 7,21 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,37 (s a, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (t, *J* =8,4 Hz, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 6H), 1,58 (d, 14,4 Hz, 2H), 1,17-1,04 (m, 4H).
19-7B		EM m/z 530,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 7,56-7,58 (m, 3H), 7,50 (ap. t, *J* =8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,50 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,70 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 20



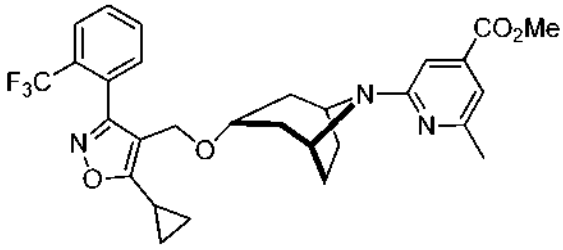
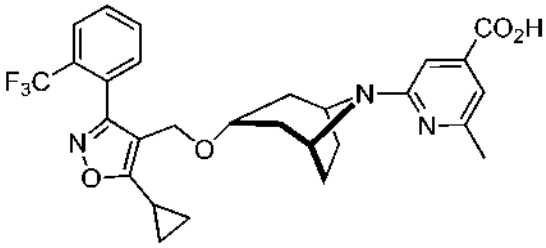
2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotinato de metilo (20A). Se añadió la amina, 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol (40 mg, 0,102 mmol) en un recipiente de 10 ml resellable tolerable a presión y se cargó con 0,6 ml de THF seco y el aceite se dejó disolver completamente con calentamiento suave (40 ºC, a 5 minutos). Después la solución se enfrió a TA, la solución se trató con 75 mg de NaH-aceite mineral al 60 % peso/peso (cantidad efectiva de 45 mg, 1,9 mmol). Se observó un cambio de color a amarillo y la solución de burbujeó dramáticamente. Después de 1 min, se añadió 0,4 ml de THF anhidro adicional. La solución se calentó a 50 ºC durante 3 minutos y en ese momento se añadió secuencialmente 2-cloroisonicotinato de metilo (60 mg, 0,35 mmol) y CsF (51 mg, 0,33 mmol). La reacción se mantuvo ventilación durante 4 minutos hasta que la mayoría del burbujeó se detuvo. La reacción se selló y se calentó a 80 ºC con agitación rápida de la suspensión densa resultante. Después de 3 h la reacción se dejó enfriar a TA y se ventiló. La suspensión resultante se diluyó con 3 ml de MeOH y el líquido se purificó mediante cromatografía de fase inversa C-18 compatible, utilizando un instrumento equipado con un dispositivo de recolección activado mediante masas y un gradiente de 30 a 90 % de acetonitrilo/agua que fue modificado por TFA (0,05 %). El producto resultante se concentró al vacío en frío y obtenida la base libre usando un cartucho SPE y el disolvente de fase móvil MeOH (2 ml) (producto SPE PLHCO3 MP parte n.º PL3540-C603). Todo el efluente resultante de metanol se concentró para proporcionar el éster intermedio de base libre como un aceite viscoso.

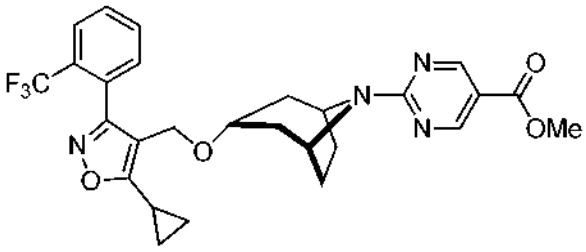
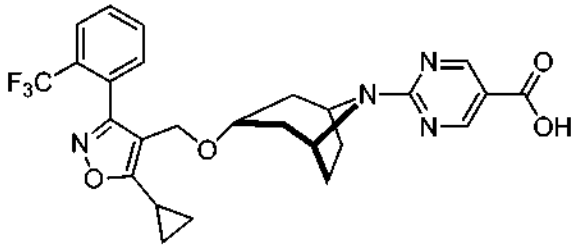
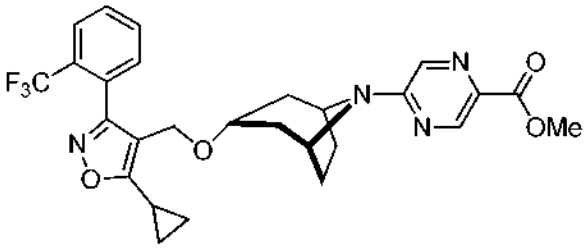
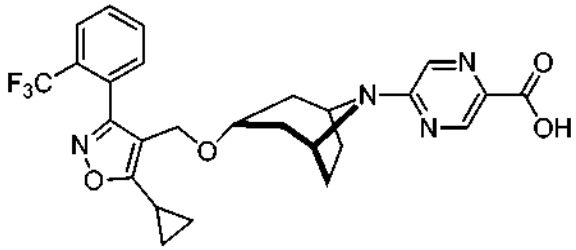
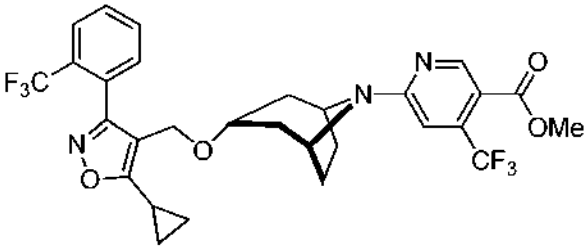
Ácido 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotinico(20B). El éster anterior, 2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxy)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)isonicotinato de metilo (10,5 mg, 0,02 mmol), se disolvió en piridina anhidra (2 ml), y se trató con LiI (65 mg, 0,5 mmol). La suspensión se agitó durante 10 min a TA y se calentó a 115 ºC durante 14 horas. La reacción se enfrió y se trata con 0,3 ml de AcOH, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos resultantes se concentraron a sequedad, se diluyeron nuevamente con MeOH (2 ml), y se purificaron directamente utilizando cromatografía de fase inversa dirigida a masa bajo un gradiente de 30 a 90 % de acetonitrilo/agua que se modificó con acetato de amonio (0,05 %). Todas las fracciones del producto se concentraron al vacío en frío para proporcionar el producto de ácido carboxílico como un sólido de color blanco.

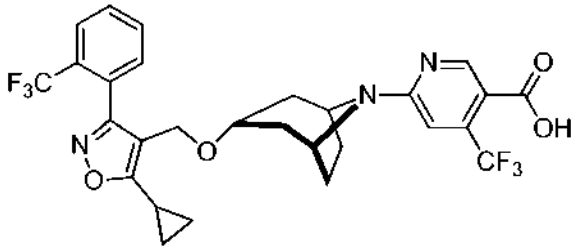
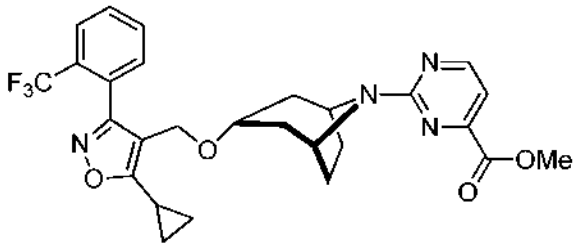
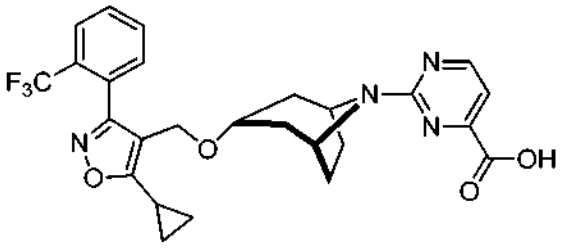
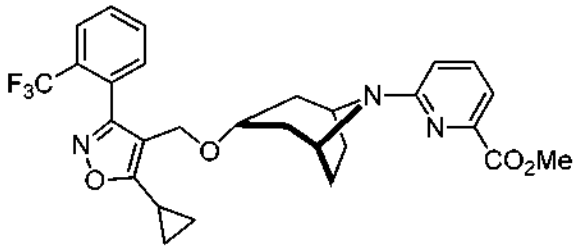
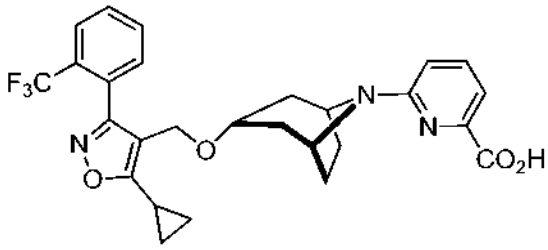
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
20A		EM m/z 528,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 8,26 (a dd, *J* = 6,0. 0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (ap. dc, *J* = 16,0, 7,2 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 6,4, 1,8 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,25 (ap. c_{ab}, J = 12,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,63 (ap. t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,98-1,74 (m, 6H), 1,63 (a ap. d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 1,15-1,09 (m, 4H).
20B		EM m/z 514,1 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7,82 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (ap. dc, *J* = 9,2, 4,5 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (ap. dd, *J* = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H) 4,51 (s, 1H), 4,24 (ap. dd, *J* = 15,5, 11,2 Hz, 2H), 3,89 (s a, 1H), 3,59 (ap. t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,15-1,67 (m, 8H), 1,15-1,09 (m, 4H).

Ejemplo 21

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol y los derivados correspondientes de piridilo, pirimidinilo o pirazinilo según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 18.

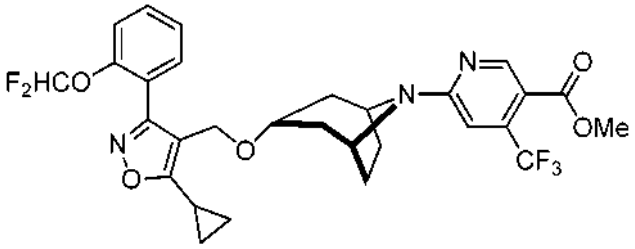
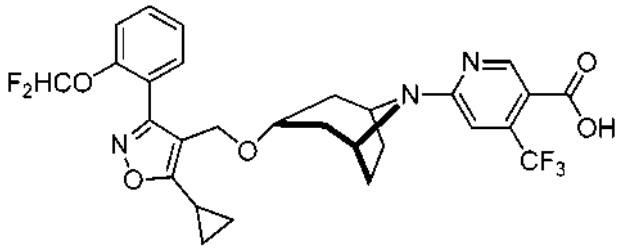
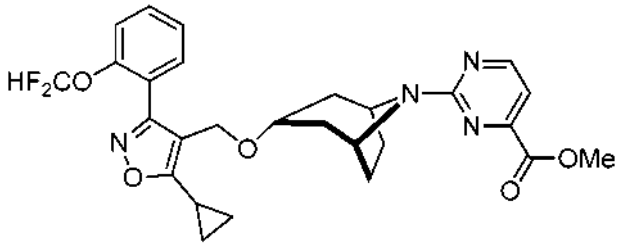
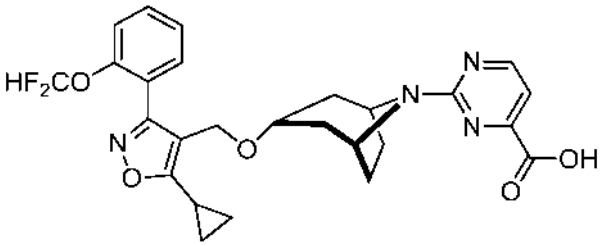
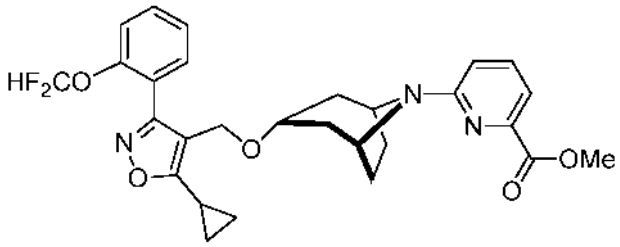
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
21-1A		EM m/z 542,2 (M + 1)
21-1B		EM m/z 528,2 (M + 1)

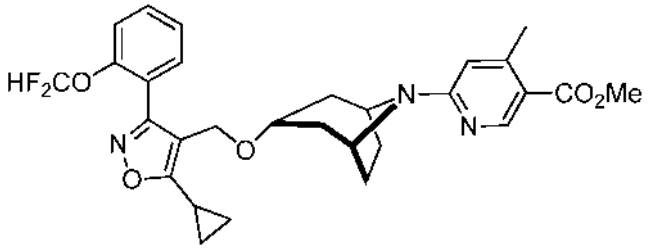
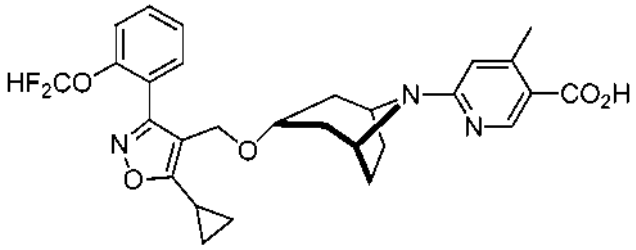
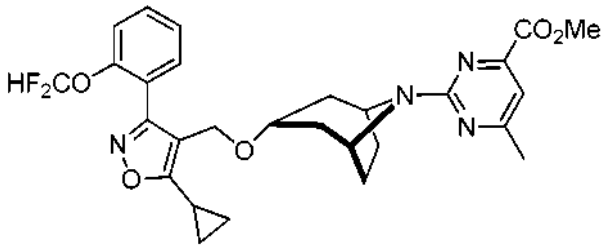
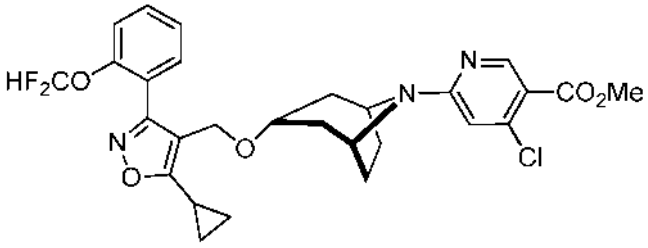
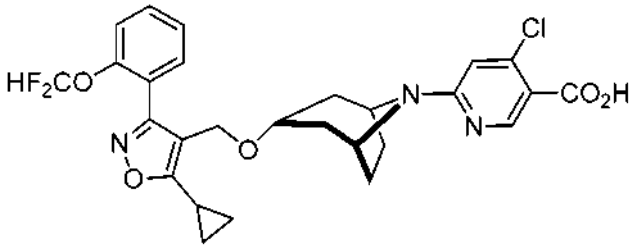
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
21-2A		EM m/z 529,3 (M + 1)
21-2B		EM m/z 515,2 (M + 1) ; RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,68 (s, 2H), 7,78 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,42 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 8H), 1,09-1,05 (m, 4H).
21-3A		EM m/z 529,2 (M + 1)
21-3B		EM m/z 515,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,57 (d, *J* =0,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (ap. d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,40-3,38 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 4H), 1,67 (d, *J* =14,8 Hz, 2H), 1,08-1,05 (m, 4H).
21-4A		EM m/z 596,2 (M + 1)

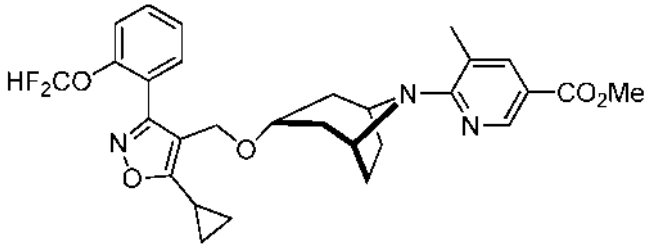
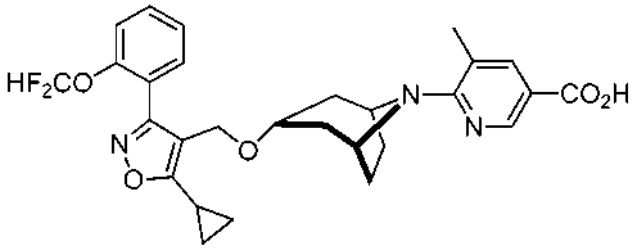
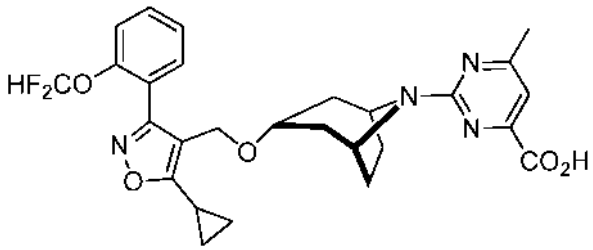
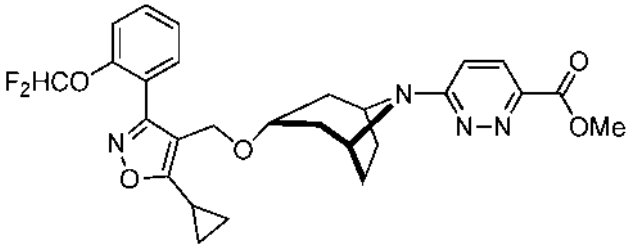
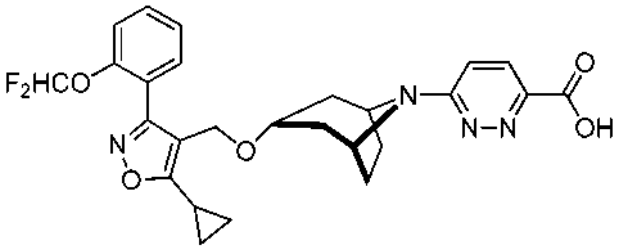
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
21-4B		EM m/z 582,2 (M + 1)
21-5A		EM m/z 529,2 (M + 1)
21-5B		EM m/z 515,3 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,42 (d, *J* =4,8 Hz, 1H), 7,87 (ap. d, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,54 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* =5,2 Hz, 1H), 4,64 (s a, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 6H), 1,73 (d, *J* =14,8 Hz, 2H), 1,19-1,15 (m, 4H).
21-6A		EM m/z 528,2 (M + 1)
21-6B		EM m/z 514,2 (M + 1)

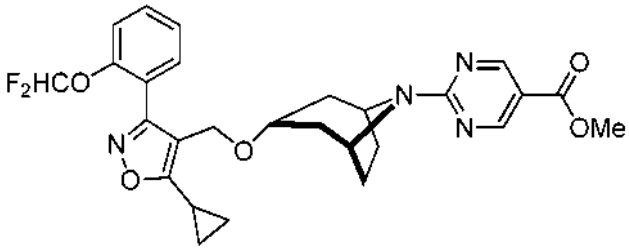
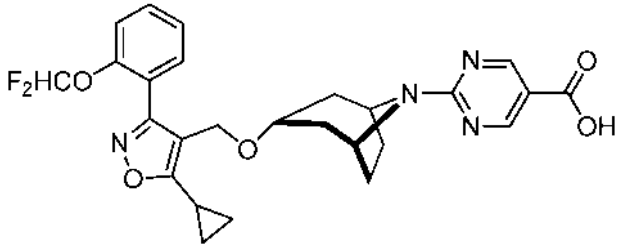
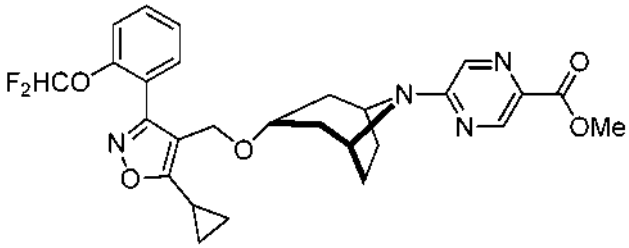
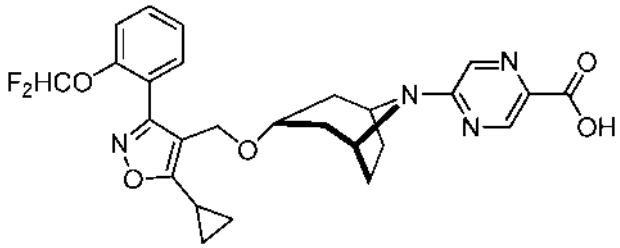
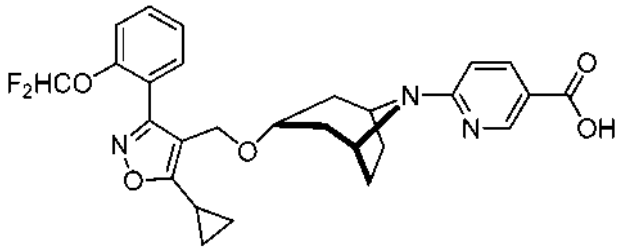
Ejemplo 22

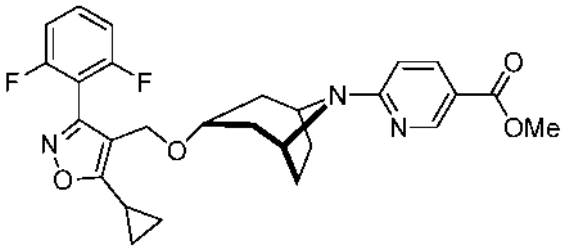
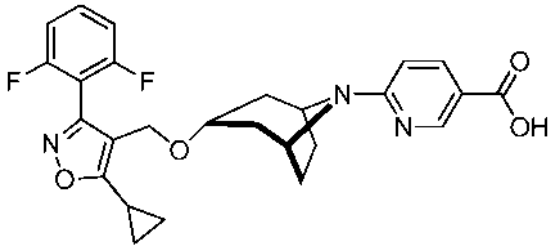
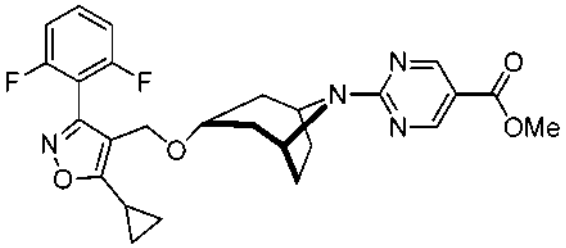
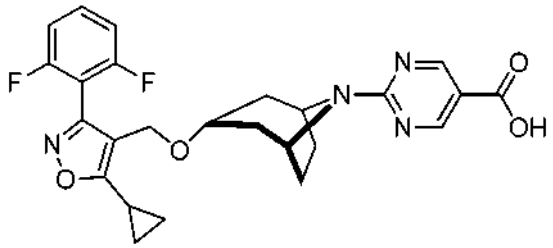
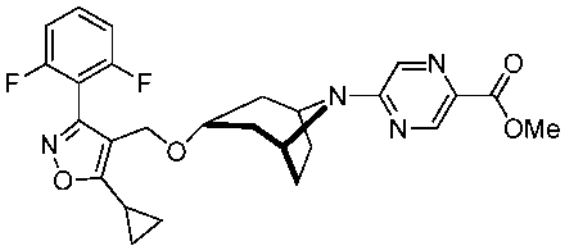
Los siguientes ejemplos se preparan a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol o 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil) y los derivados correspondiente de piridilo pirimidinilo o pirazinilo según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 18.

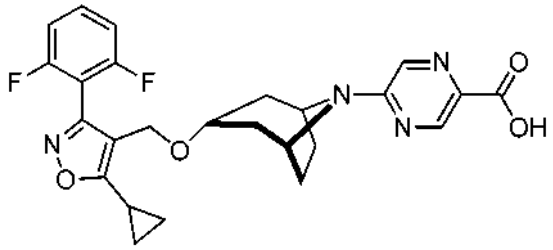
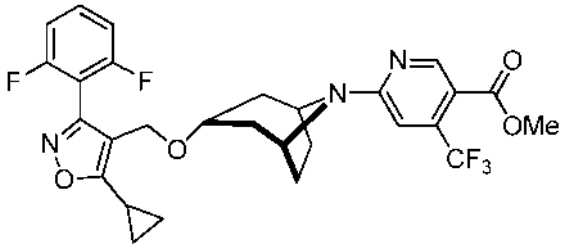
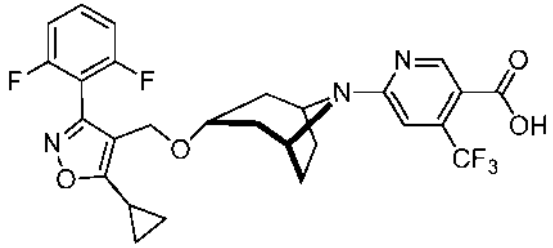
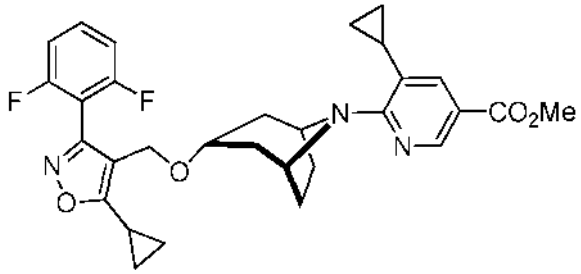
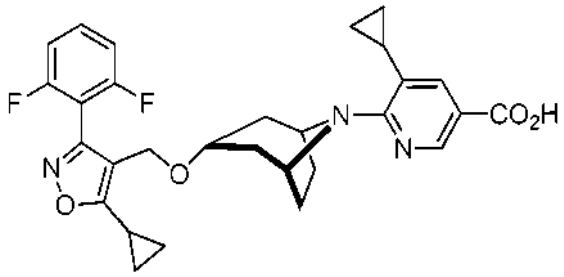
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
22-1 A		EM m/z 594,3 (M + 1)
22-1B		EM m/z 580,1 (M + 1),
22-2A		EM m/z 527,2 (M + 1),
22-2B		EM m/z 513,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,38 (d, *J* =4,8 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,01 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* =74, 1H), 4,63(s a, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,52 (t, *J* =4,8 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,71 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H).
22-3		EM m/z 526,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 7,64-7,57 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,43-7,05 (m, 4H), 6,89 (d, *J* =8,4 Hz, 1H), 4,36 (s a, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,81-1,54 (m, 8H), 1,15-1,04 (m, 4H).

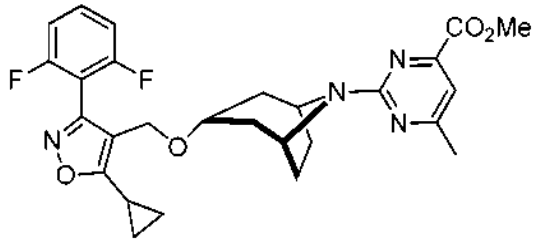
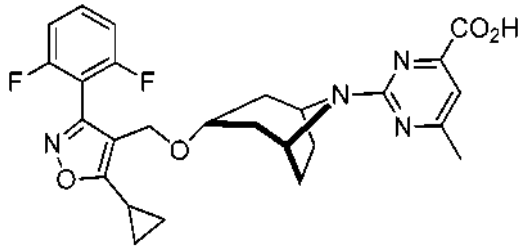
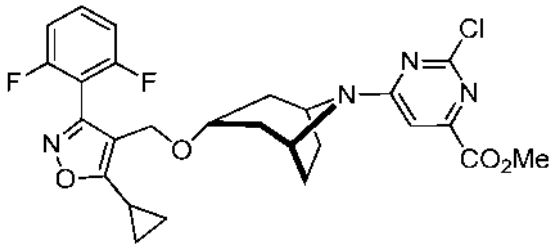
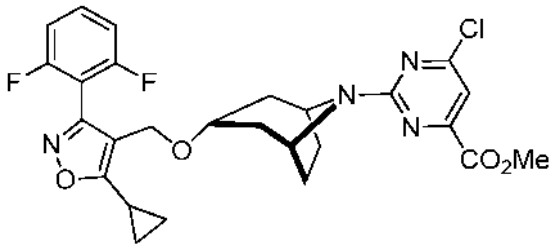
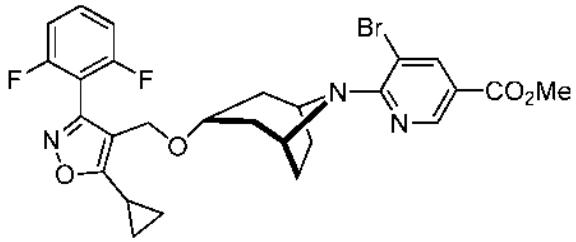
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
22-4A		EM m/z 540,2 (M + 1)
22-4B		EM m/z 526,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 7,56 (dt, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,82 (t, *J* = 76,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,39 (s a, 2H), 3,51 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 6H), 1,72 (ap. a d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 1,18-1,11 (m, 4H).
22-5		EM m/z 541,2 (M + 1)
22-6A		EM m/z 560,2/562,2 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})
22-6B		EM m/z 547,1/549,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
22-7A		EM m/z 540,2 (M + 1)
22-7B		EM m/z 526,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 8,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dt, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H); 7,40-7,34 (m, 2H), 6,68 (t, *J* = 72,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (s a, 2H), 3,64 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,18-1,13 (m, 4H).
22-8		EM m/z 527,2 (M + 1)
22-9A		EM m/z 527,2 (M + 1),
22-9B		EM m/z 513,2 (M + 1),

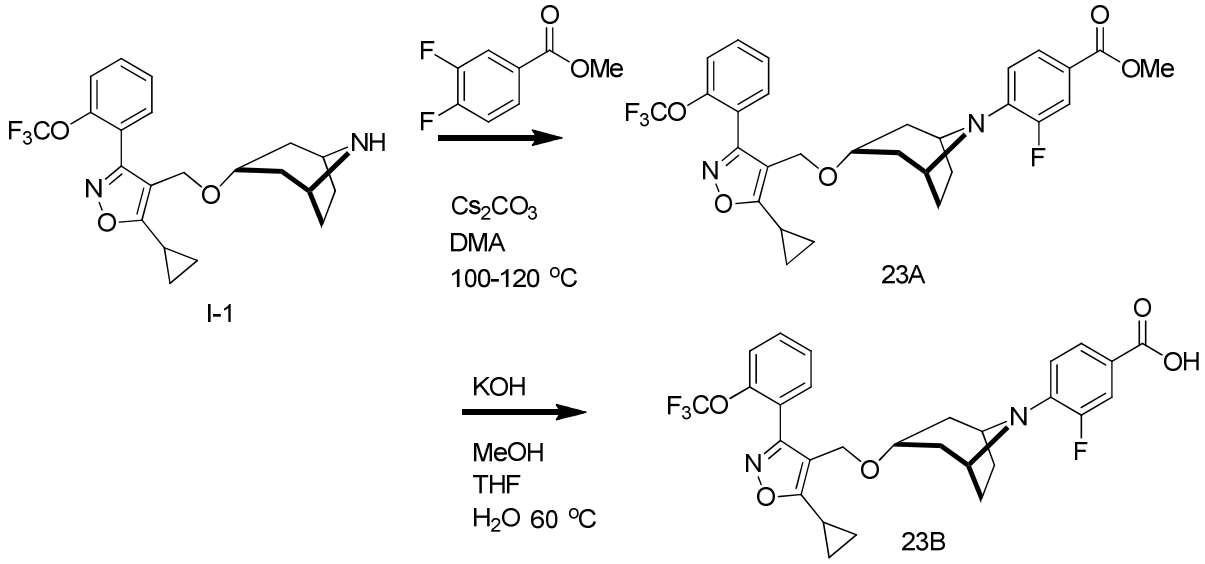
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
22-10A		EM m/z 527,2 (M + 1),
22-10B		EM m/z 513,2 (M + 1),
22-11A		EM m/z 527,2 (M + 1),
22-11B		EM m/z 513,2 (M + 1),
22-12		EM m/z 512,2 (M + 1),

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
22-13A		EM m/z 496,2 (M + 1),
22-13B		EM m/z 482,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,64 (d, J =2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J =9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,65 (d, J =9,2 Hz, 1H, 4,43 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,50 (t, J =4,8 Hz, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 6H), 1,70 (d, J =14,4 Hz, 2H), 1,19-1,15 (m, 4H).
22-14A		EM m/z 497,2 (M + 1),
22-14B		EM m/z 483,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,77 (s, 2H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,60 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,53 (t, J =4,4 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 6H), 1,73 (d, J =14,4 Hz, 2H), 1,19-1,16 (m, 4H).
22-15A		EM m/z 497,2 (M + 1),

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
22-15B		EM m/z 483,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 8,38 (d, J =0,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,51 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,51 (t, J =4,4 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 6H), 1,73 (d, J =14,4 Hz, 2H), 1,19-1,14 (m, 4H).
22-16A		EM m/z 564,2 (M + 1),
22-16B		EM m/z 550,2 (M + 1),
22-17A		EM m/z 536,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (ap. dt, *J* = 7,4, 6,2 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 4,72 (s a, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (ap. t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,07 (ap. t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,04 (ap. t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 7H), 1,23-1,20 (m, 4H), 1,07 -1,02 (m, 2H), 0,74-0,71 (m, 2H).
22-17B		EM m/z 522,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 8,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63(ap. dt, *J* = 7,2, 6,5 Hz, 1H), 7,21-7,05 (m, 2H), 4,68 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,63 (ap. t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,09 (ap. t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,06 (ap. t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 7H), 1,25-1,20 (m, 4H), 1,06 -1,00 (m, 2H), 0,74-0,71 (m, 2H).

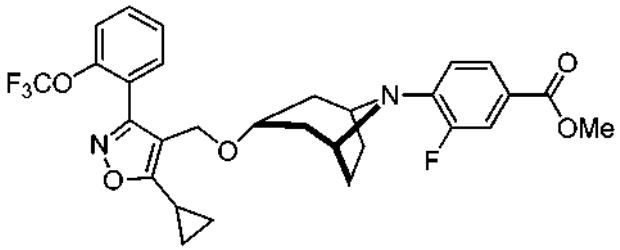
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
22-18A		EM m/z 511,2 (M + 1)
22-18B		EM m/z 497,2 (M + 1)
22-19		EM m/z 531,2/533,2 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})
22-20		EM m/z 531,2/533,2 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})
22-21		EM m/z 574,2/576,2 (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/Br_{81})

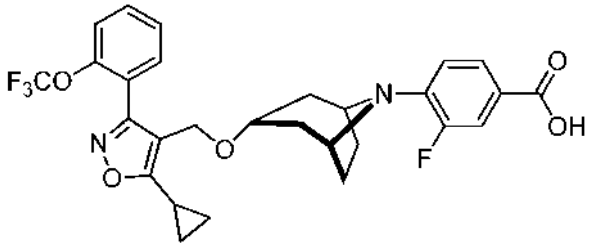
Ejemplo 23



4-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzoato de metilo (23A). La amina, 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (41,5 mg, 0,102 mmol), dimetilacetamida (0,6 ml), 3,4 difluorobenzoato de metilo(510 mg, 3,0 mmol) y carbonato de cesio (108 mg, 0,33 mmol) se combinaron secuencialmente y se calentó a 100 ºC durante unos 20 minutos y después 120 ºC durante 1 hora aproximadamente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo 20 ml y se lavó con agua (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos se secaron al vacío a un residuo, el residuo resultante se diluyó con 3 ml de metanol, y el líquido se purificó directamente utilizando HPLC de fase inversa dirigida a masa bajo un gradiente de 30 a 90 % de acetonitrilo/agua que fue modificado por TFA (0,05 %). El producto resultante se concentró al vacío en frío y se obtuvo la base libre utilizando un cartucho SPE y disolvente de movilización MeOH (5 ml) (producto SPE PLHCO3 parte n.º PL3540MP-C603). Todo el efluente resultante de metanol se concentró para dar el éster intermedio de base libre como un aceite denso.

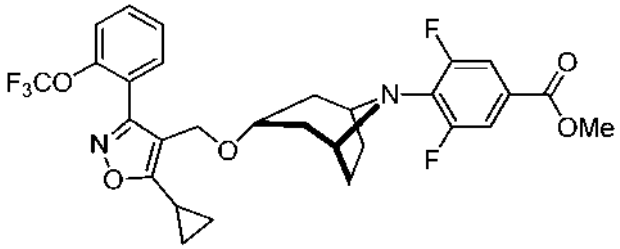
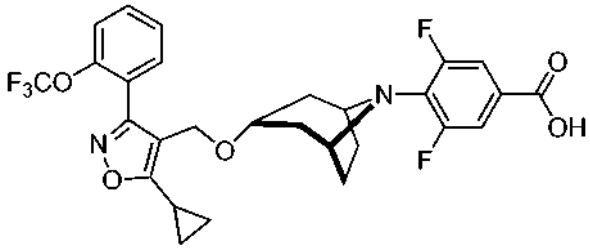
Ácido 4-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzoico (23B). El éster anterior, 4-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzoato de metilo (24 mg, 0,043 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) y se sometió a una solución acuosa de hidróxido de potasio (6 N solución acuosa, 0,5 ml, 3,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 2 horas y después se enfrío a TA. El pH de la solución se ajustó a 6 con HCl acuoso (0,5 ml de 6 N). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se extrajo y se lavó con agua (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) después se evaporaron al vacío. El producto cristalizó mediante la concentración del licor madre de acetato de etilo, se lavó con acetato de etilo frio (0,5 ml), y el sólido de color blanco se secó para dar el compuesto del título.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
23A		EM m/z 561,2 (M + 1)); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7,69-7,46 (m, 6H), 6,91 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (ap. t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,00-1,76 (m, 6H), 1,68 (a ap. d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 1,19-1,14 (m, 4H).

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
23B		EM m/z 547,2 (M + 1). RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (ap. t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,42 (ap. t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 6H), 1,56 (a ap. d, J = 15,1 Hz, 2H), 1,21-1,14 (m, 4H).

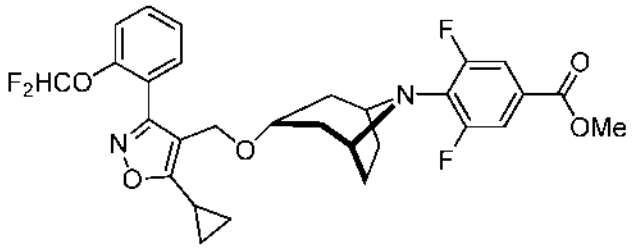
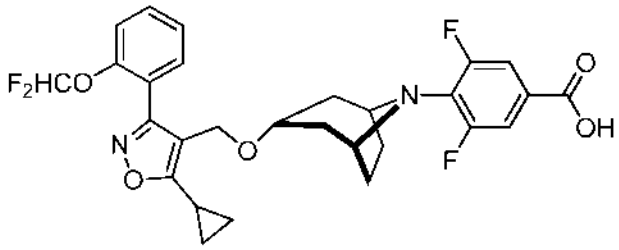
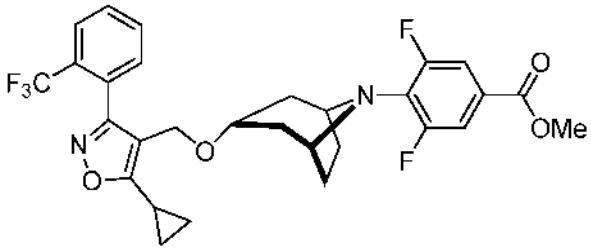
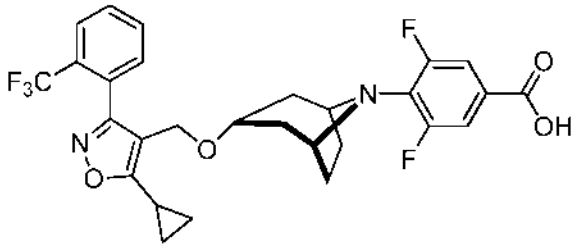
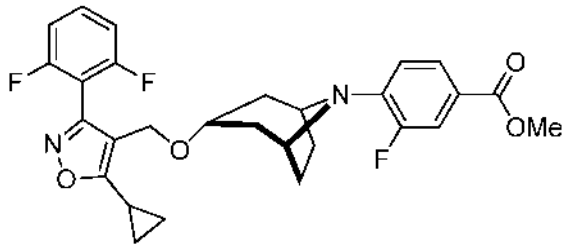
Ejemplo 24

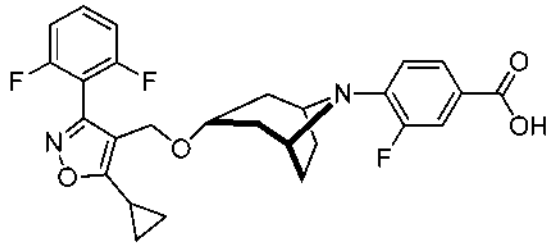
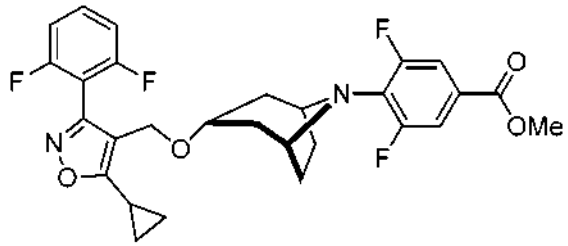
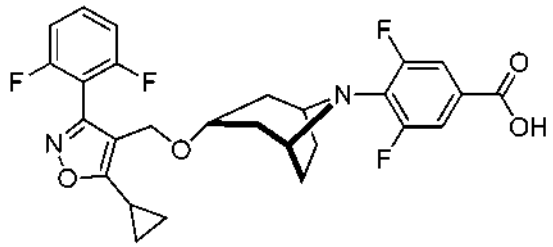
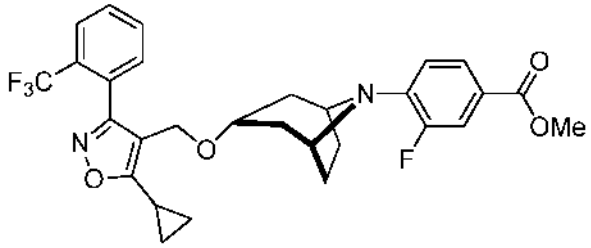
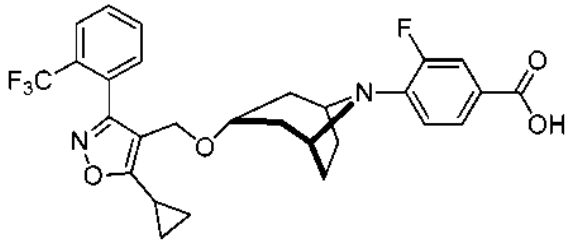
Los siguientes ejemplos se preparan a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1) y el correspondiente metilbenzoato fluoroado según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 23.

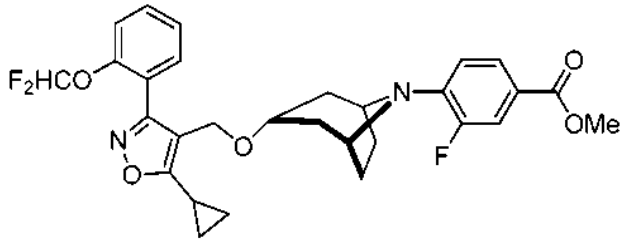
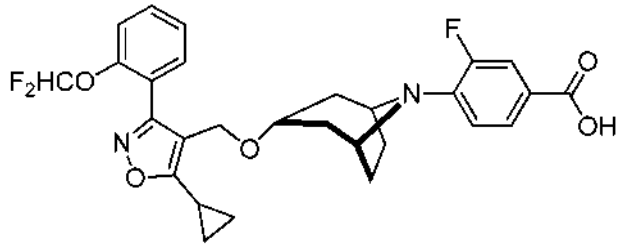
Ej.		**Datos físicos** EM *(mlz),* RMN ^{1}H
24-1A		EM m/z 579,2 (M + 1)
24-1B		EM m/z 565,3 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7,70-7,60 (m, 2H), 7,51 (ap. dt, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 2H), 7,39 (ap. a d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (s a, 2H), 3,58 (ap. t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,06 (ap. t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,00 (ap. t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,92-1,68 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 25

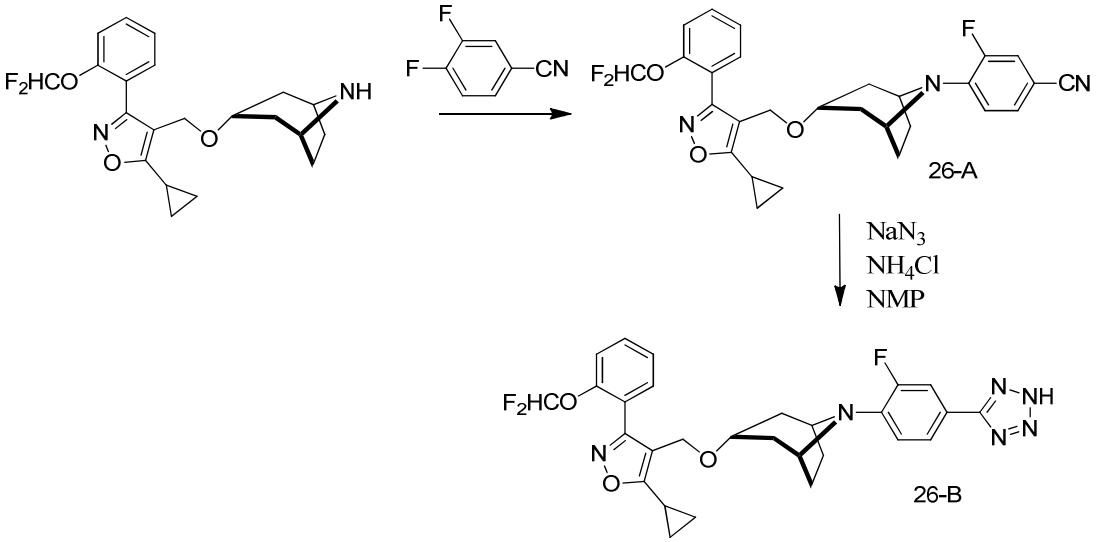
Los siguientes ejemplos se preparan a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol, 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol, y 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-difluorofenil)isoxazol, y el metilbenzoato fluorado correspondiente según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 23.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
25-1A		EM m/z 561,2 (M + 1),
25-1B		EM m/z 547,2 (M + 1)
25-2A		EM m/z 563,2 (M + 1)
25-2B		EM m/z 549,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7. 87(dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (ap. dc, *J* = 12,0, 7,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,15 (s a, 2H), 3,54 (ap. t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,03 (ap. t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 1,99 (ap. t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,93-1,72 (m, 6H), 1,19-1,13 (m, 4H).
25-3A		EM m/z 513,2 (M + 1),

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
25-3B		EM m/z 499,2 (M + 1),
25-4A		EM m/z 531,2 (M + 1),
25-4B		EM m/z 517,2 (M + 1),
25-5A		EM m/z 545,2 (M + 1); RMN ^{1}H (D_4-MeOH, 400 MHz) δ 7,89 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (ap. dc, *J* = 11,3, 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 8,9, 1H), 4,29 (s a, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (ap. t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 6H), 1,67 (a ap. d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 1,21-1,15 (m, 4H).
25-5B		EM m/z 531,2 (M + 1)

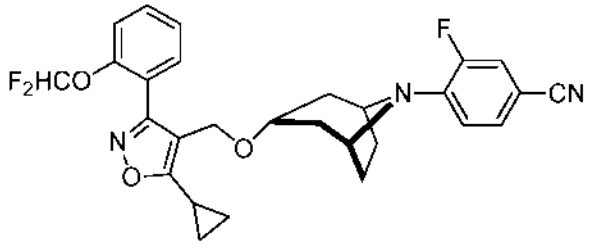
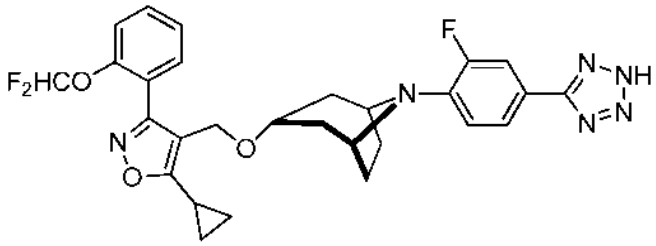
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
25-6A		EM m/z 543,2 (M + 1)
25-6B		EM m/z 529,2 (M + 1)

Ejemplo 26



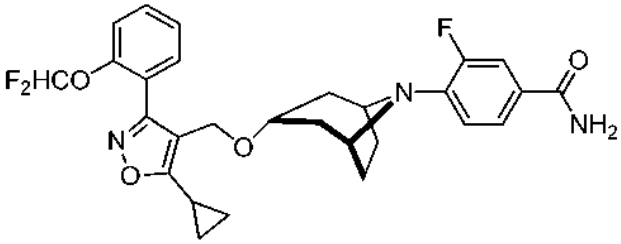
Se preparó 4-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzonitrilo (26-A) a partir de 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol y 3,4 difluorobenzonitrilo según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 23.

5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-(((8-(2-fluoro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)metil)isoxazolo (26-B). Se disolvió 4-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(difluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobenzonitrilo (70 mg, 0,14 mmol) en N, N-dimetilacetamida (2 ml), se añadió azida de sodio (91 mg, 10 equiv., 1,40 mmol) y cloruro de amonio (75 mg, 10 equiv., 1,40 mmol), y la mezcla se agitó a 120 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se separaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El producto se purificó por masa HPLC de fase inversa dirigida a masa para dar un sólido de color blanco.

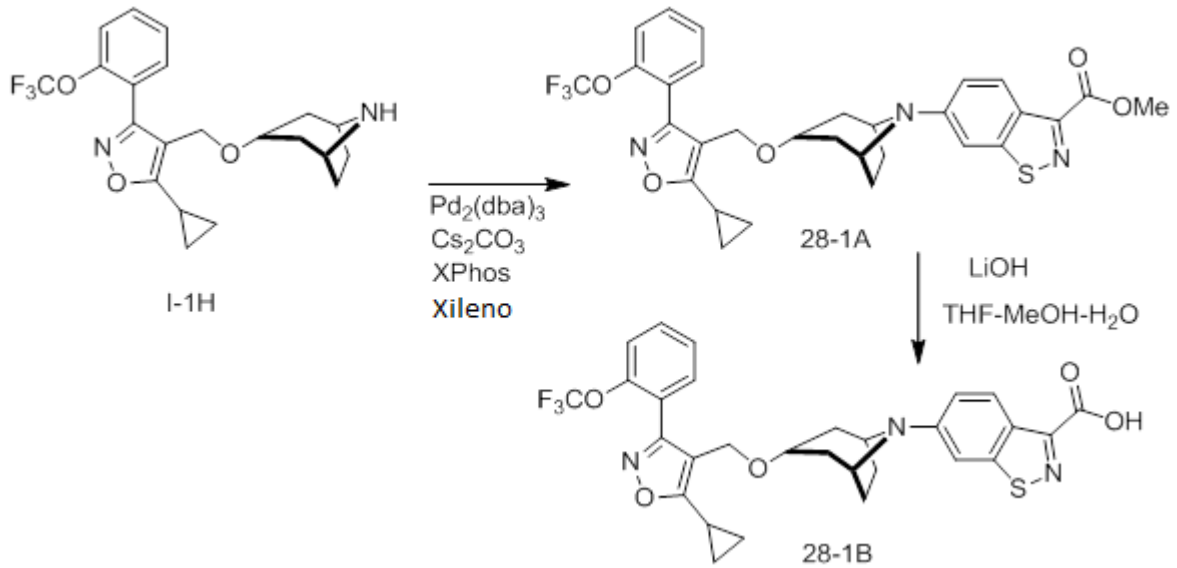
Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
26A		EM m/z 510,2 (M + 1)
26B		EM m/z 553,2 (M + 1)

Ejemplo 27

El Ejemplo 27 se preparó a partir del ejemplo 25-6B según el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del ejemplo 5.

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
27		EM m/z 528,2 (M + 1)

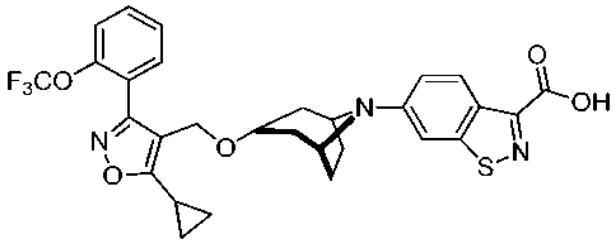
Ejemplo 28

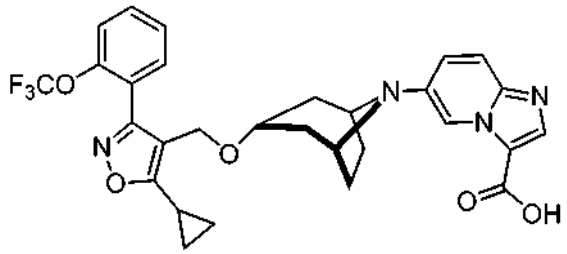
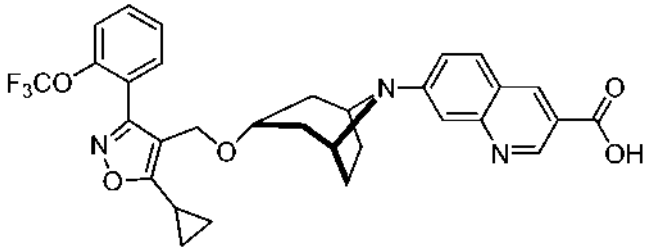
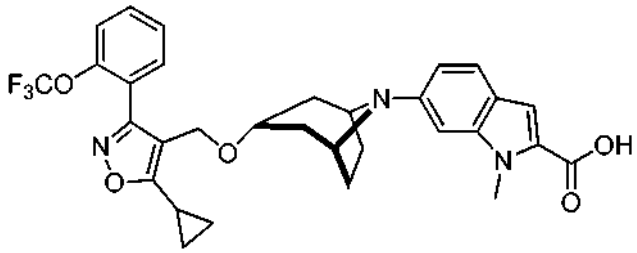
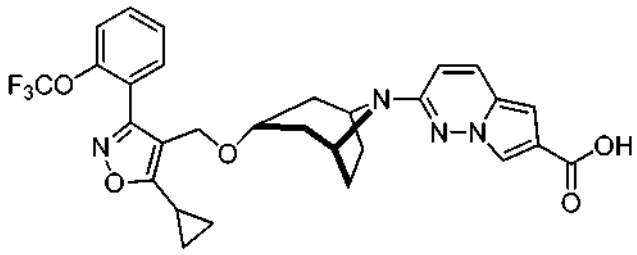
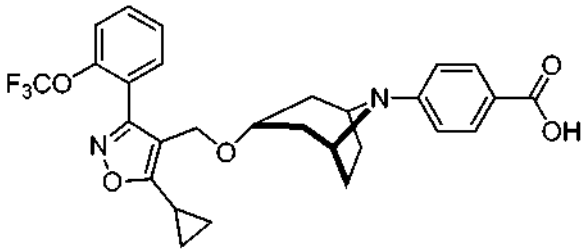


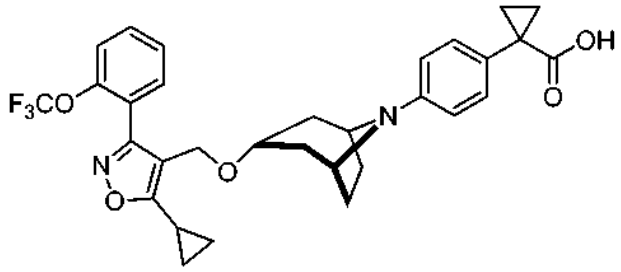
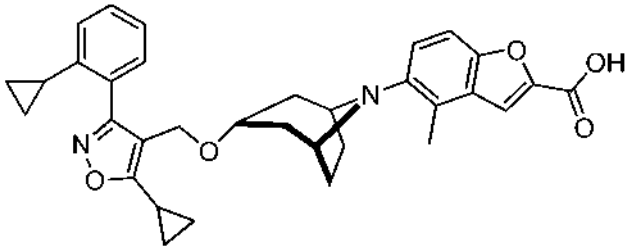
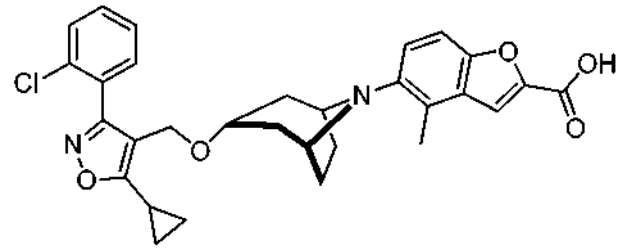
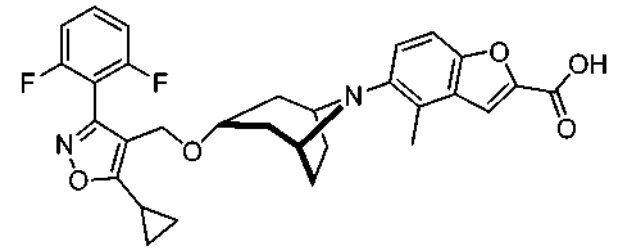
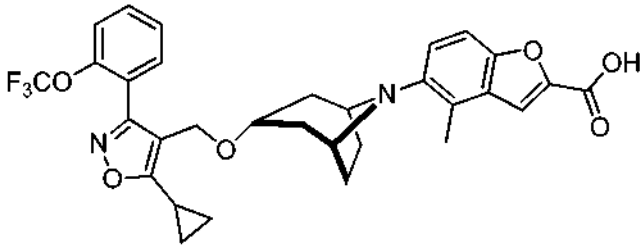
6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (28-1A). Un vial microondas se cargó con 6 bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (WO07056582, 85 mg, 0,31 mmol), carbonato de cesio (220 mg, 0,68 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (13 mg, 0,014 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) (14 mg, mmol 0,028), y el xileno desgasificado (1,5 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos y después se añadió 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1H) (115 mg, 0,28 mmol) en xileno (1 ml). El matraz de reacción se evacuó y se rellenó con argón tres veces y después se calentó a 120 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de CELITE®, el filtrado se concentró, y se sometió a cromatografía en sílice utilizando gradiente lineal, 20-80 %, acetato de etilo en hexanos) para dar el éster deseado como un sólido de color amarillo. EM *m/z* 600,2 (M + 1), 622,2. (M + 23).

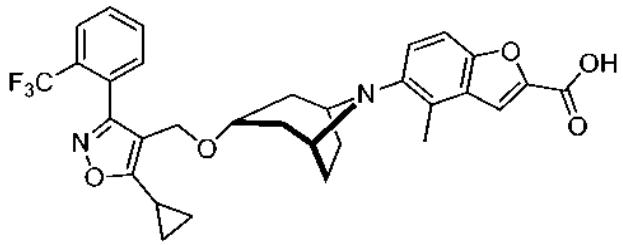
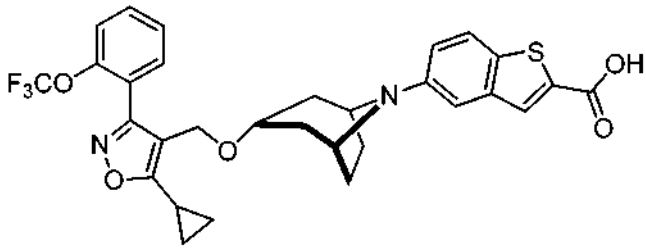
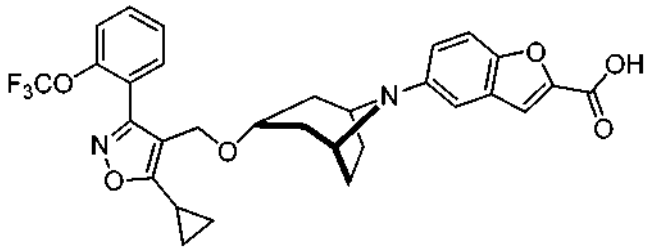
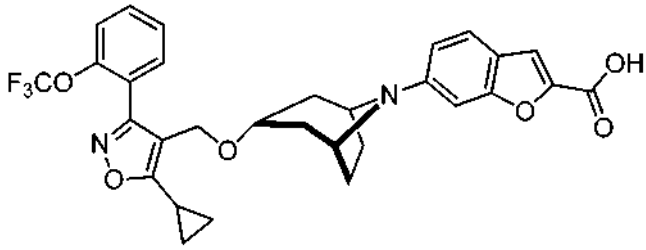
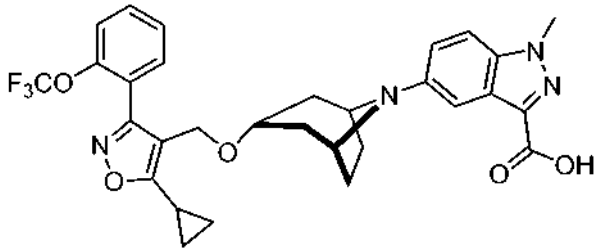
Acido 6-(3-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico 28-1B). 6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxylato de metilo (37 mg, 0,062 mg) en una solución de 3:2:1 THF-MeOH-H_2O (1 ml) se trató con una solución 6 N LiOH (85 µl, 0,49 mmol) a ta durante 12 horas. Después de este tiempo, el orgánico se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua (1 ml.) y se enfrió en hielo. Se añadió 3 N NaOH gota a gota hasta que el pH 7. El sólido que se separó se recolectó por filtración, se lavó con agua adicional y se secó al vacío para proporcionar el ácido 6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico como de sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,80 (1,78 (m, 4H), 1,53 a 1,49 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 5H). EM *m/z* 586,2 (M + 1).

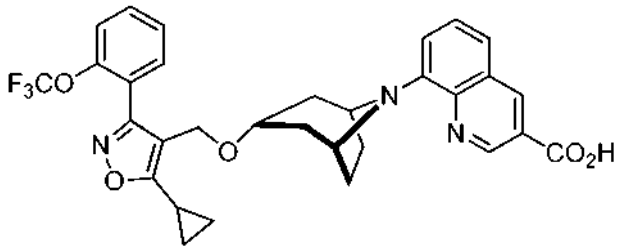
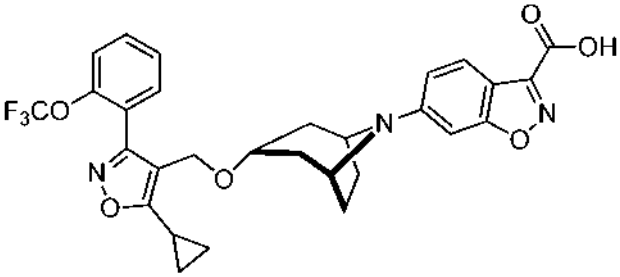
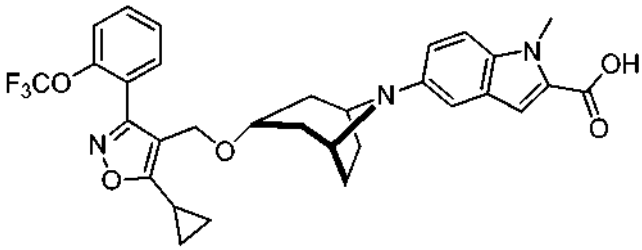
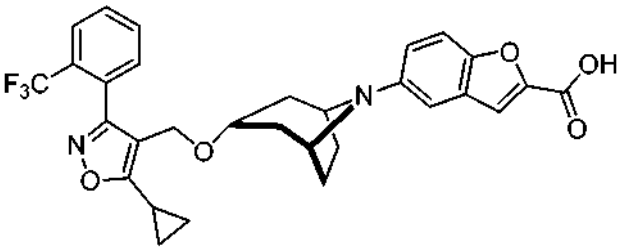
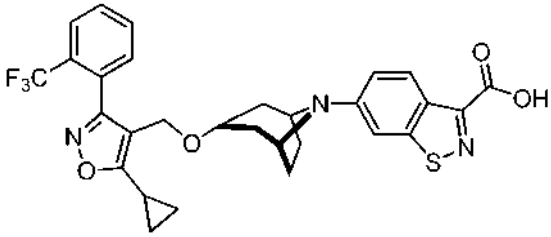
Los ejemplos 28-2 a ejemplos 28-26 se prepararon a partir de los intermedios de nortropina correspondientes según los procedimientos descritos en el ejemplo 28-1.

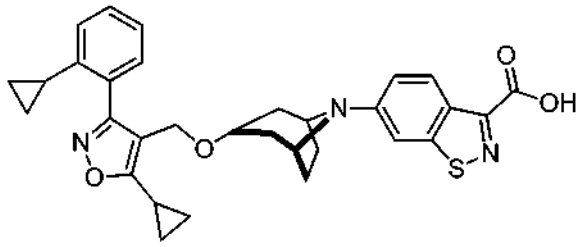
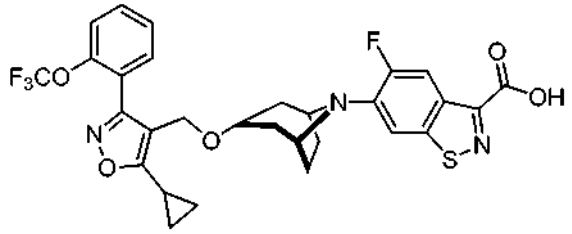
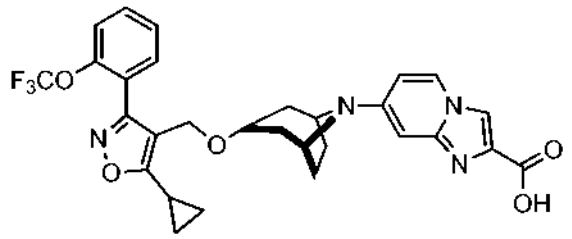
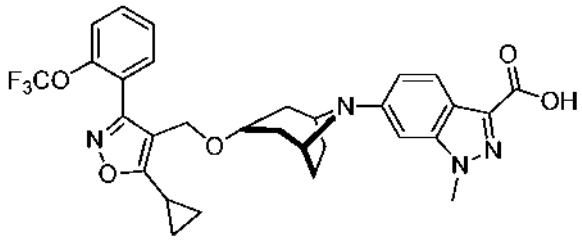
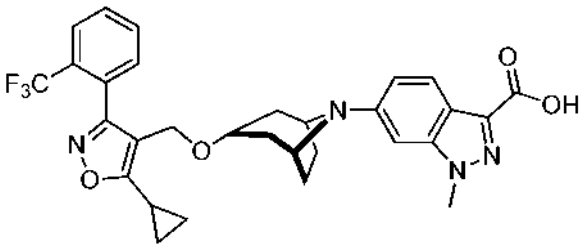
		Datos físicos EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
28-1B		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,80 (1,78 (m, 4H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,15-1,03 (m, 5H). EM *m/z* 586,2 (M + 1).

		Datos físicos EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
28-2		EM m/z 569,2 (M + 1)
28-3		EM m/z 580,2 (M + 1)
28-4		EM m/z 582,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,41(s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,41 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,49 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,16-1,06 (m, 4H).
28-5		EM m/z 582,2 (M + 1)
28-6		EM m/z 529,2 (M + 1). RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,82 (d, *J = 9,2 Hz*, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,46 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 6H), 1,62 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,17-1,13 (m, 4H).

		Datos físicos EM *(m/z),* RMN ^{1}H
28-7		EM m/z 569,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-*d₄,* 400 MHz) δ 7,68 (ap. dt, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (ap. dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (ap. t, *J* =8,0 Hz, 2H), 7,19 (ap. d, *J* =9,0 Hz, 2H), 6,78 (ap. d, *J* =9,0 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,38 (ap. t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,04 (ap. dt, *J* = 11,6, 1,3 Hz, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,10-1,04 (m, 6H).
28-8		EM m/z 539,2 (M + 1)
28-9		EM *m/z* 533,2/535,2 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})
28-10		EM m/z 535,2 (M + 1)
28-11		Análisis elemental ($C_{31}H_{29}F_3N_2O_6$): C 63,91, H 5,02, N 4,81; Encontrado: C 63,51, H 5,07, N 4,92. EM m/z 583,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,62 (ap. dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (ap. dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (ap. t, *J* =8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,67-3,62 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,08 (ap. dt, *J* = 14,6, 1,8 Hz, 2H), 2,00-1,74 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 4H).

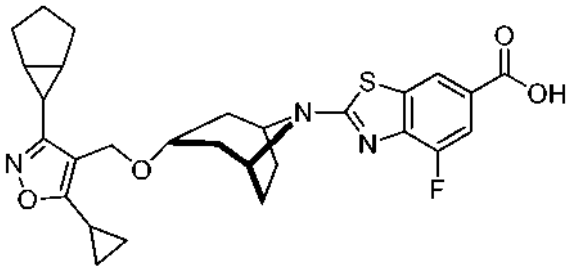
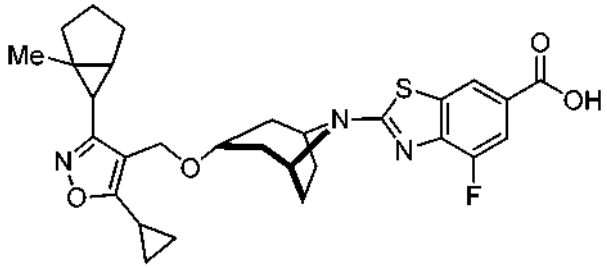
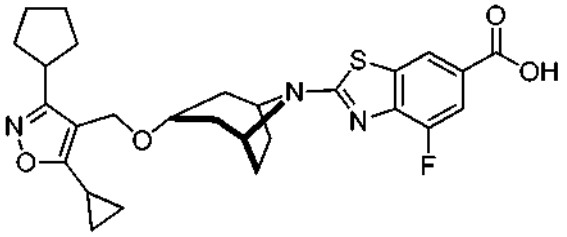
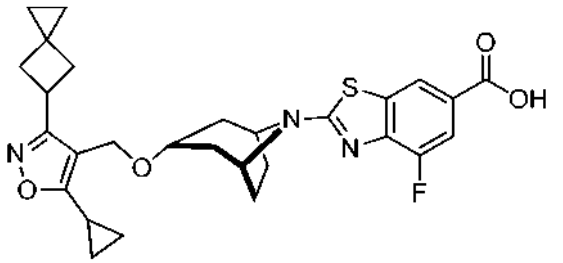
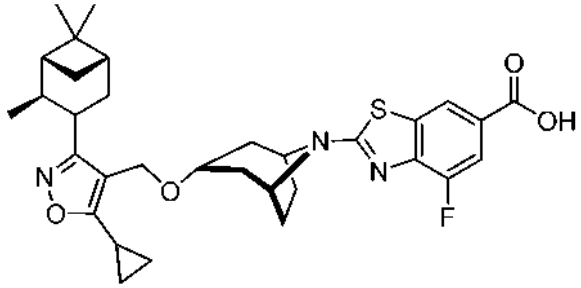
		Datos físicos EM *(m/z),* RMN ^{1}H
28-12		EM m/z 567,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,92 (dd, *J* =8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (ap. dt, *J* =7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (ap. t, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 4,42 (s a, 4H), 3,78 (t, *J* =4,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (ap. d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 4H), 2,08 (ap. dd, *J* =10,4, 5,1 Hz, 2H), 1,22-1,16 (m, 4H).
28-13		EM m/z 585,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* =9,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,45 (ap. t, *J* =8,5 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* =8,8, 1,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38 (s a, 2H), 3,58 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,08 (ap. dt, *J* = 14,6, 1,8 Hz, 2H), 2,10-1,85 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 4H).
28-14		EM *m/z* 569,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,82 (s a, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62-7,43 (m, 6H), 4,43-4,38 (s a, 4H), 3,68 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,38-2,29 (m, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,08 (ap. d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,00 (ap. dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 2H), 1,19-1,14 (m, 4H).
28-15		EM *m/z* 569,2 (M + 1)
28-16		EM *m/z* 583,2 (M + 1)

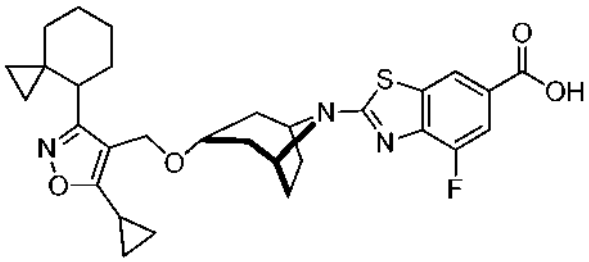
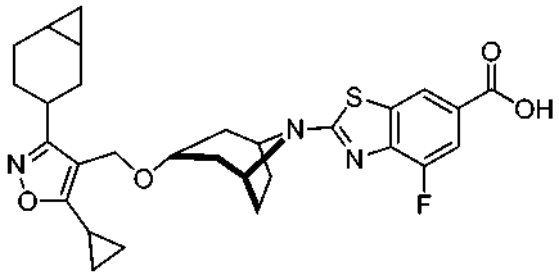
		Datos físicos EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
28-17		EM *m/z* 580,2 (M + 1)
28-18		EM m/z 570,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-*d*$_4$, 400 MHz) δ 7,92 (d, *J* =9,0 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,54 (ap. t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (ap. d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,44 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,18-1,92 (m, 6H), 1,70 (ap. d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,20-1,13 (m, 4H).
28-19		EM m/z 582,2 (M + 1)
28-20		EM m/z 553,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-*d*$_4$, 400 MHz) δ 7,88-7,83 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (ap. d, *J* =7,8 Hz, 1H), 7,42 (ap. d, *J* =7,8 Hz, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,62 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 4H), 1,97 (ap. dd, *J* = 10,0, 5,1 Hz, 2H), 1,18-1,10 (m, 4H).
28-21		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,37 (s a, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 4H), 1,63 (s a, 1H), 1,60 (s a, 1H), 1,30-1,08 (m, 4H), 1,13-1,08 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 2H). EM m/z 570,2 (M + 1).

		Datos físicos EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
28-22		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dt, *J* = 6,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,01 (s a, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 7H), 1,57 (s a, 1H), 1,53 (s a, 1H), 1,14-1,06 (m, 5H), 0,88-0,84 (m, 2H), 068-0,64 (m, 2H). EM m/z 542,2 (M + 1).
28-23		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,11 (d, J_{H-F} = 14,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J_{H-F} = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,20 (s a, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 5H), 1,66 (s a, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,14-1,11 (m, 2H), 1,08-1,07 (m, 2H). EM m/z 604,2 (M + 1).
28-24		EM m/z 569,2 (M + 1)
28-25		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (s a, 1H), 4,24 (s a, 2H), 4,10 (s a, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 6H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H). EM m/z 583,2 (M + 1).
28-26		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,17 (s a, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 6H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 2H). EM m/z 567,2 (M + 1).

Ejemplo 29

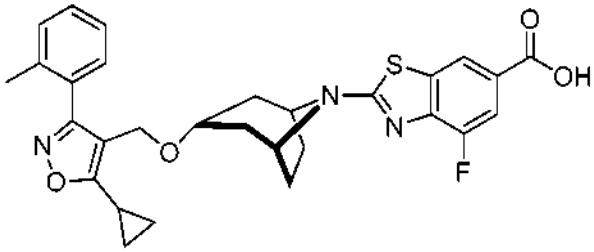
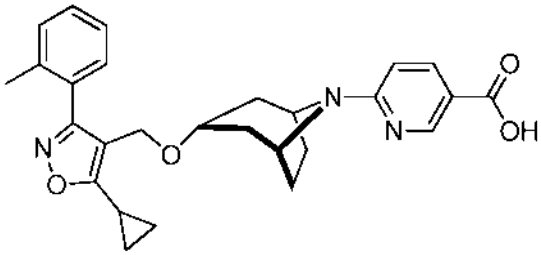
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los intermedios correspondientes de azabiciclo[3.2.1]octano y los derivados correspondientes de benzotiazol siguiendo los procedimientos análogos descritos en el Ejemplo 1.

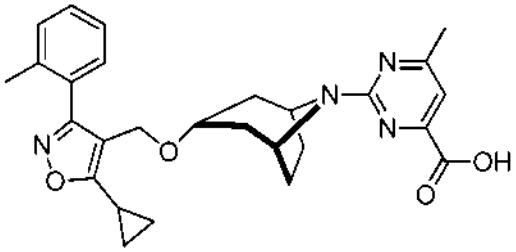
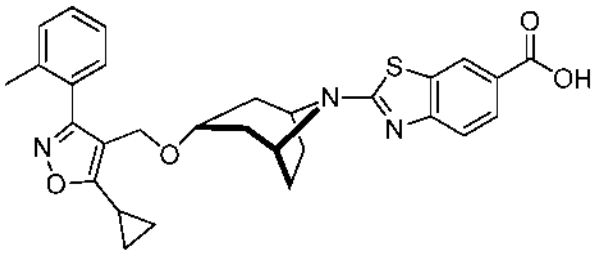
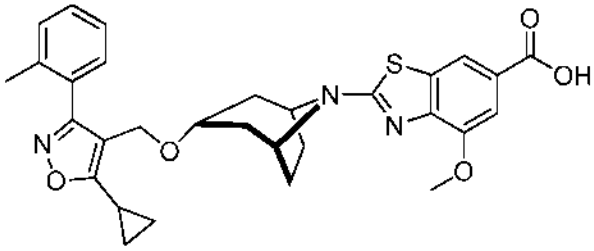
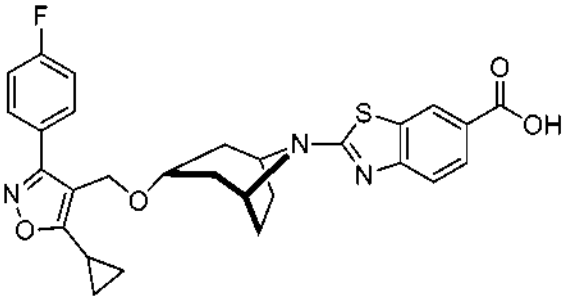
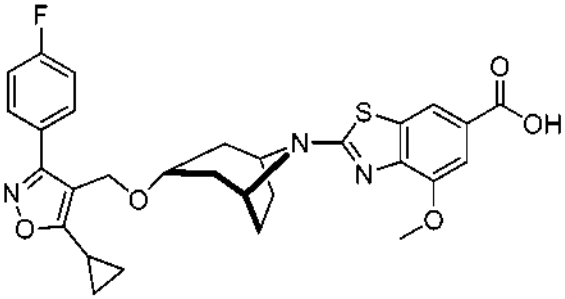
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
29-1		EM m/z 524,3 (M + 1);RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (2H), 3,70 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 7H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,00 (m, 2H); EM m/z 524,3 (M + 1)
29-2		EM m/z 538,3 (M + 1); RMN ^{1}H
29-3		EM m/z 512,3 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 11,2, 1,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,10-1,93 (m, 7H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,02 (m, 2H); EM m/z 512,3 (M + 1)
29-4		EM m/z 524,2 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 11,2, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,69 (m, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,54 (m, 2H), 0,44 (m, 2H); EM m/z 524,2 (M + 1)
29-5		EM m/z 580,3 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,75 (m, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 7H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,13 (m, 5H), 1,04 (m, 5H); EM m/z 580,2 (M + 1)

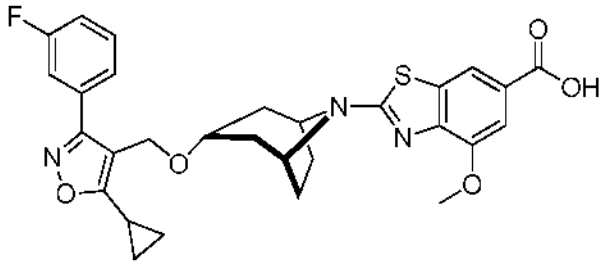
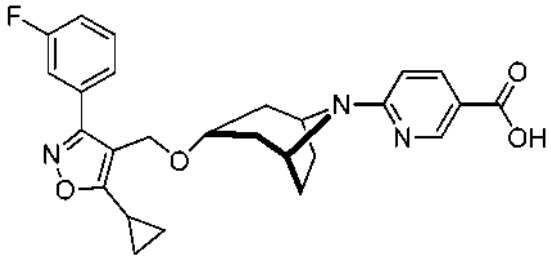
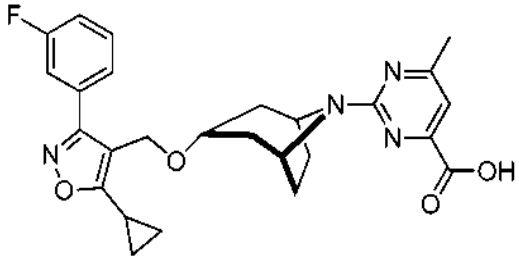
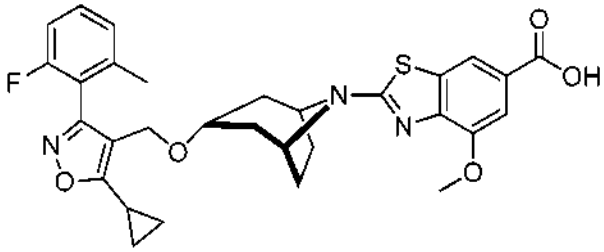
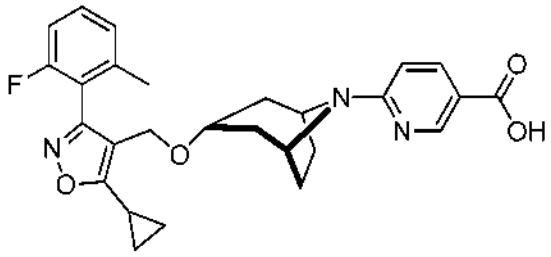
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
29-6		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,76 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (bs 1H), 434-4,26 (m, 2H), 3,68 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 2H) 2,04-1,91 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 4H), 1,13-1,09 (m, 3H), 1,03-1,00 (m, 3), 0,49-0,47 (m, 1H), 0,28-0,12 (m, 2H). EM *m/z* 552,2 (M + 1)
29-7		EM m/z 538,2 (M + 1); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 11,6, 1,2 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 4H), 3,72 (s a, 1H), 2,33-1,86 (m, 14H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H,) 1,26-1,18 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 6H), 0,63-0,57 (m, 1H), 0,11-0,07 (m, 1H).EM m/z 538,2 (M + 1).

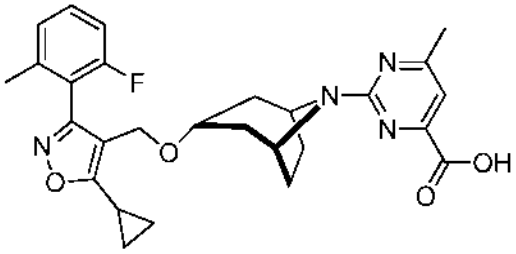
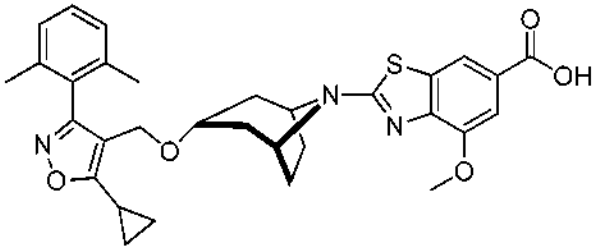
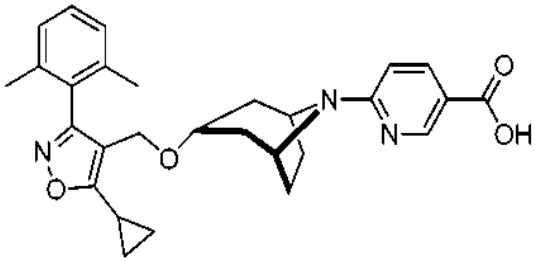
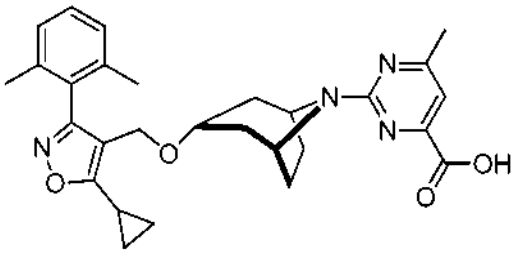
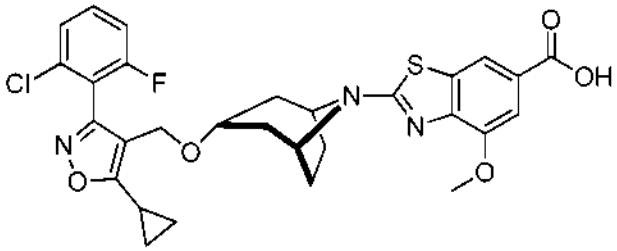
Ejemplo 30

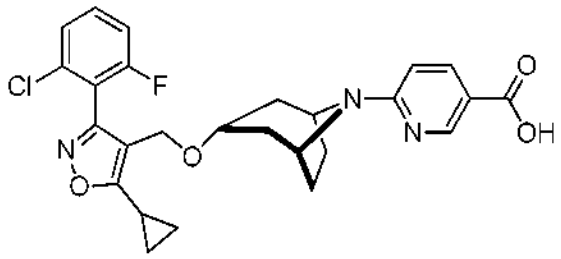
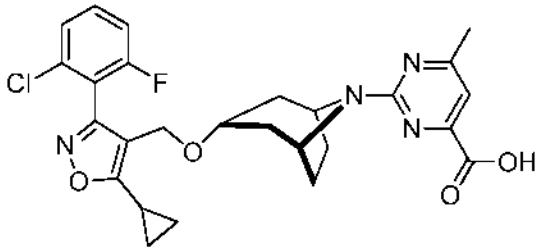
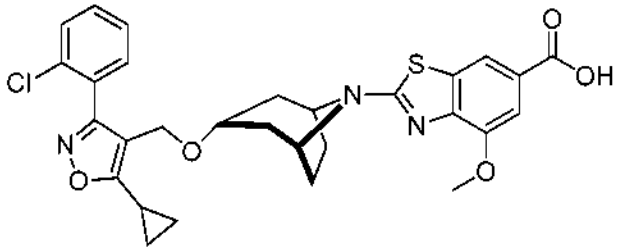
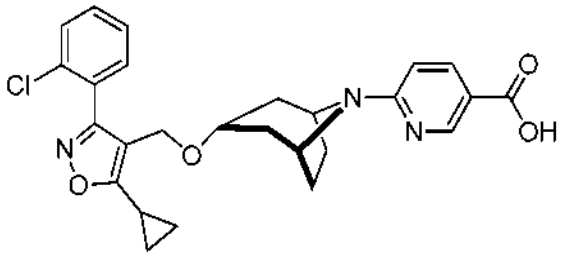
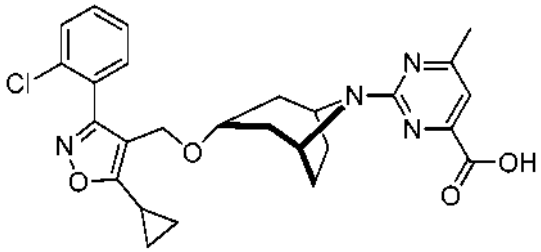
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los intermedios de nortropina correspondientes según los procedimientos descritos anteriormente para la preparación del ejemplo 1, ejemplo 2 o Ejemplo 18.

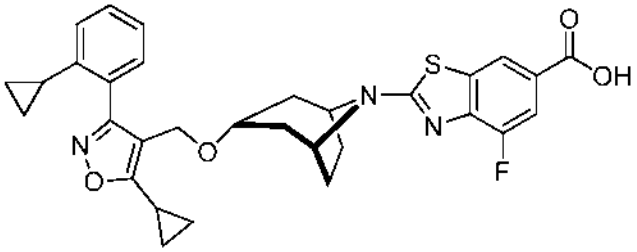
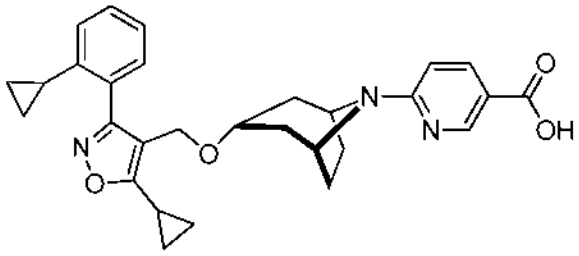
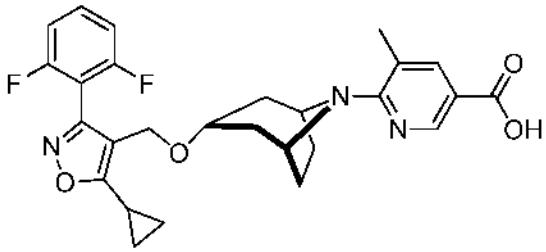
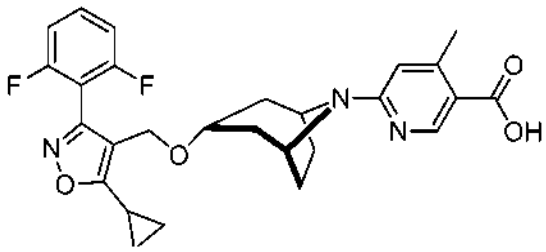
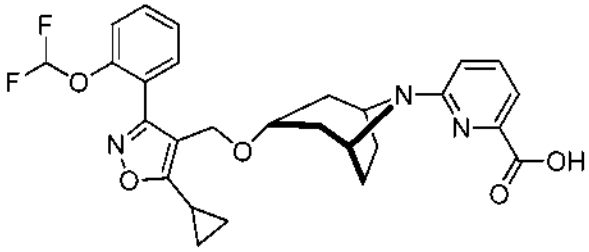
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-1		EM m/z 534,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 4H), 4,37-4,23 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05-1,79 (m, 8H), 1,20-1,06 (m, 4H).
30-2		EM m/z 460,3 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,45 (s a, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,45 (s a, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,47 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 6H), 1,66 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 1,21-1,04 (m, 4H).

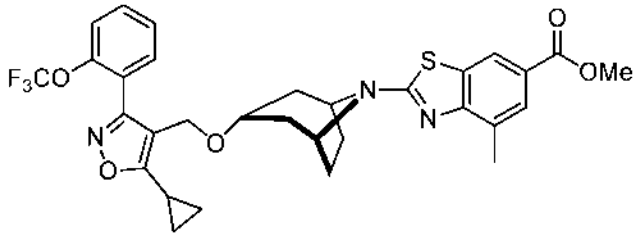
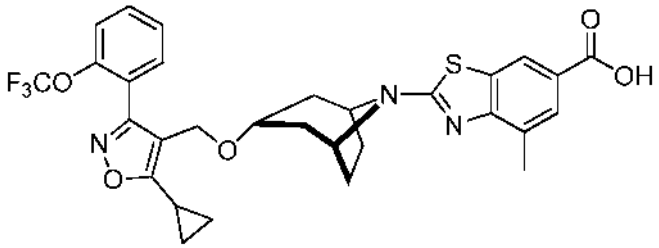
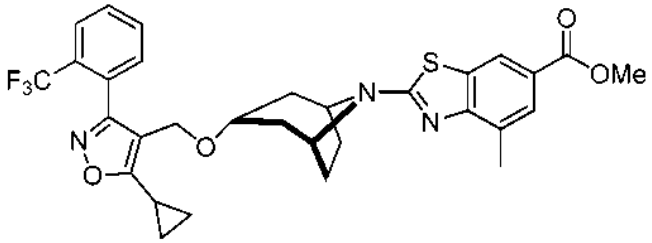
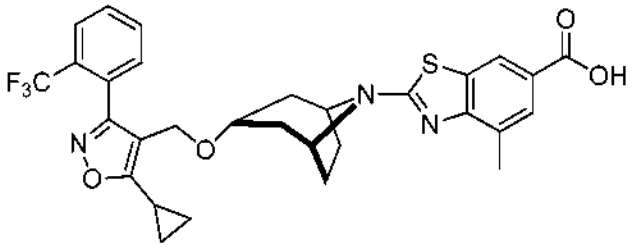
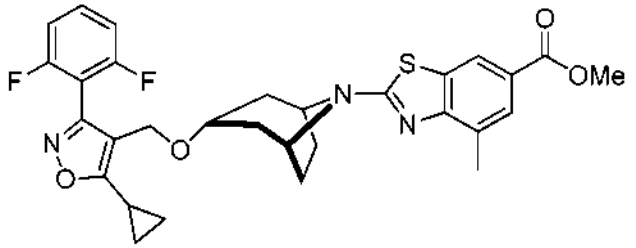
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-3		EM m/z 475,3 (M + 1);
30-4		EM m/z 516,1 (M + 1)
30-5		EM m/z 546,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,49 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,88-1,68 (m, 8H), 1,24-1,05 (m, 4H).
30-6		EM m/z 520,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,71 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31 (s a, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,14-1,91 (m, 8H), 1,16-1,03 (m, 4H).
30-7		EM m/z 550,1 (M + 1)

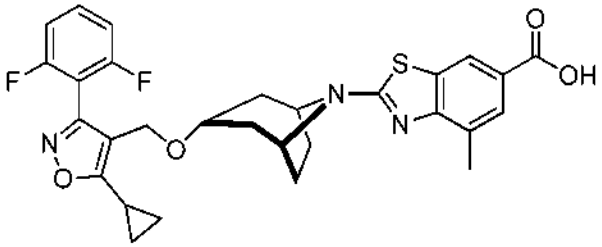
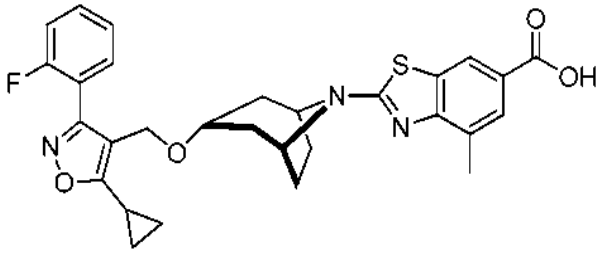
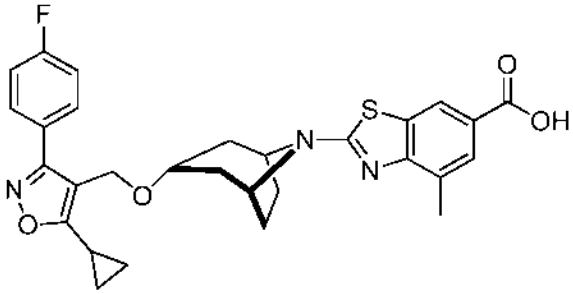
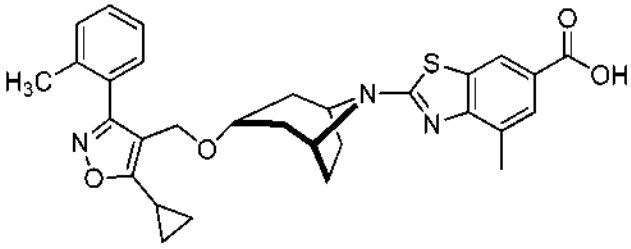
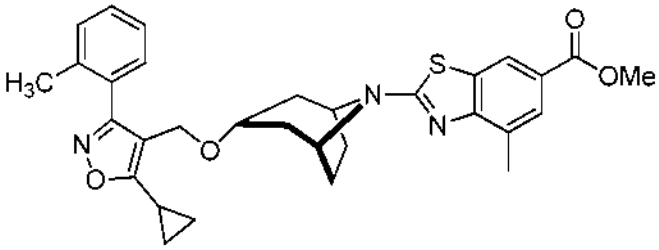
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-8		EM m/z 550,1 (M + 1)
30-9		EM m/z 464,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,46 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (s a, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,08-1,82 (m, 8H), 1,14-1,04 (m, 4H).
30-10		EM m/z 479,1 (M + 1)
		EM (m/z), RMN ^{1}H
30-11		EM m/z 564,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,76 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,19-1,07 (m, 4H).
30-12		EM m/z 478,1 (M + 1)

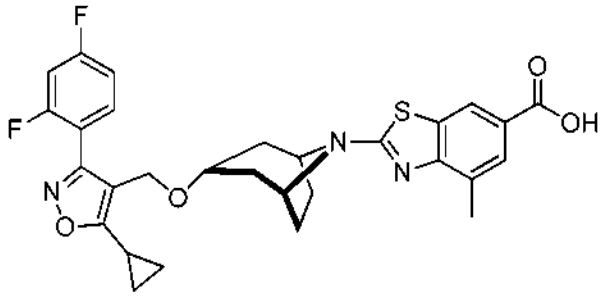
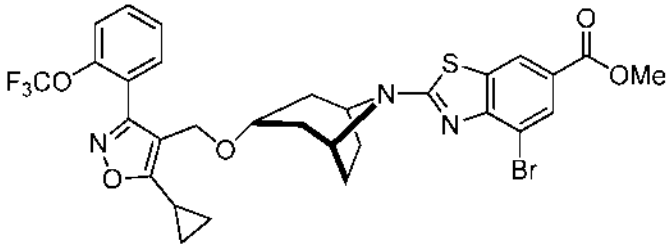
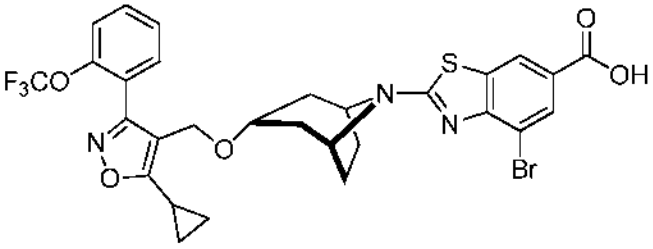
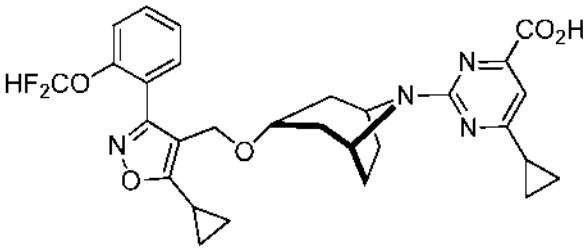
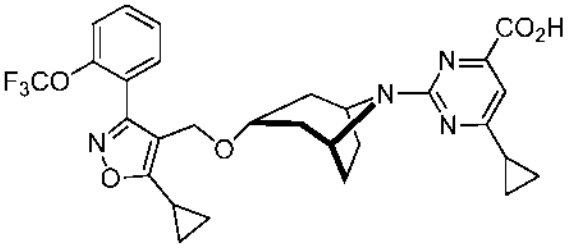
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-13		EM m/z 493,1 (M + 1)
30-14		EM m/z 560,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,70 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,18 (s a, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,15-1,06 (m, 4H).
		EM (m/z), RMN ^{1}H
30-15		EM m/z 474,2 (M + 1)
30-16		EM m/z 489,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,42 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,04 (s, 6H), 1,83-1,65 (m, 8H), 1,16-1,06 (m, 4H).
30-17		EM m/z 584,1,586,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})

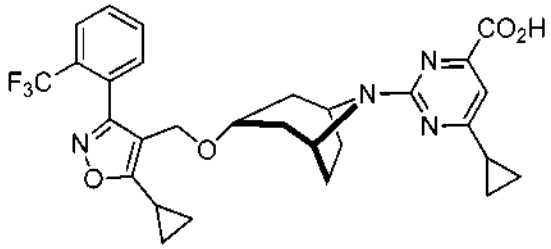
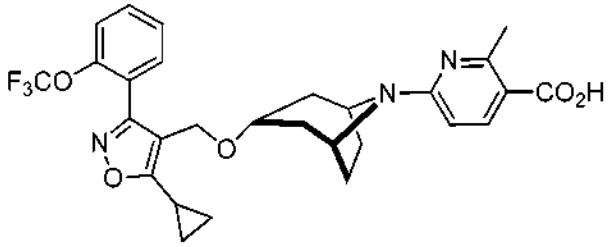
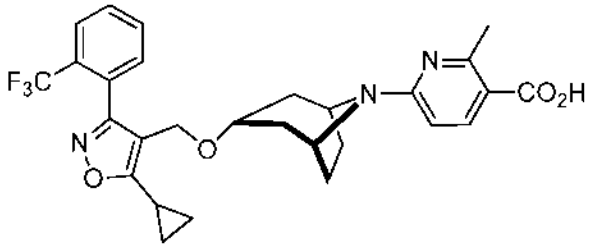
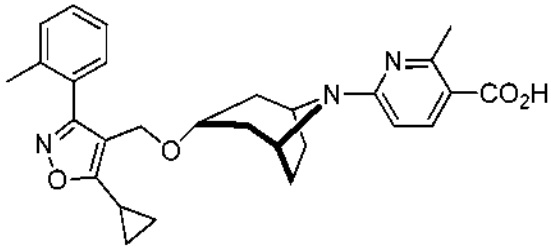
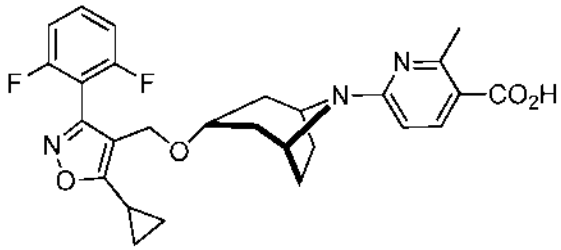
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-18		EM m/z 498,1,500,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37}); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,41 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 6H), 1,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,20-1,07 (m, 4H).
30-19		EM m/z 513,2, 515,2 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})
30-20		EM m/z 566,2, 568,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37}) RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,68 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 6H), 1,70 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 1,17-1,06 (m, 4H).
30-21		EM m/z 480,1,482,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})
30-22		EM m/z 495,1,497,1 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})

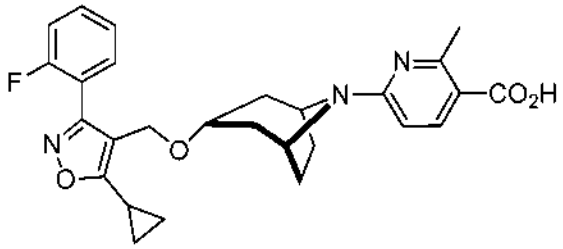
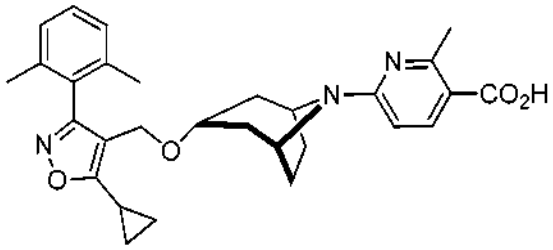
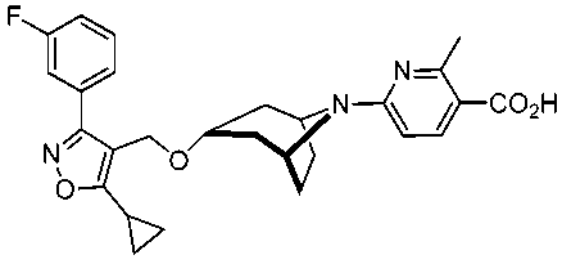
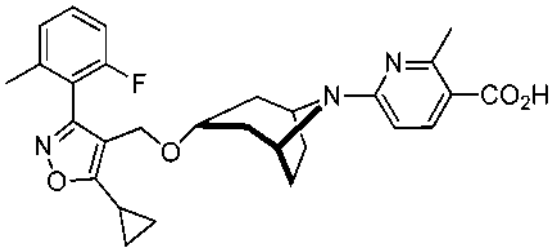
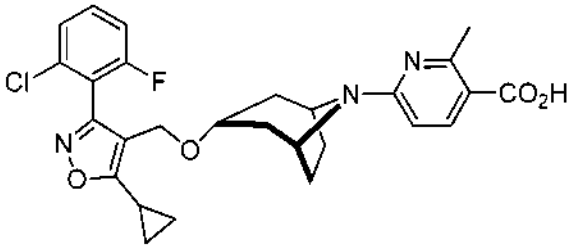
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-23		EM m/z 560,2 (M + 1)
30-24		EM m/z 486,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,44 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (s a, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,46 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 7H), 1,63 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,16-1,06 (m, 4H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).
30-25		EM m/z 496,2 (M + 1)
30-26		EM m/z 496,3 (M + 1)
30-27		EM m/z 512,2 (M + 1)

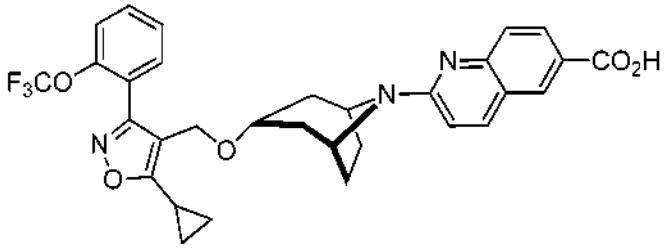
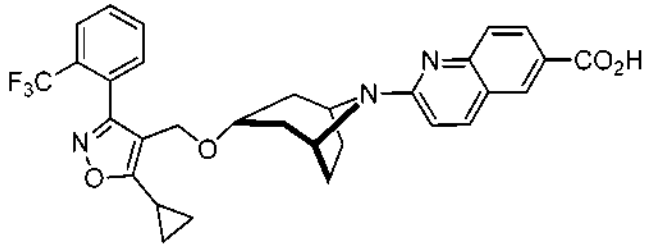
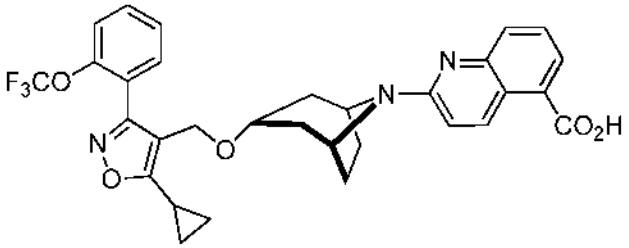
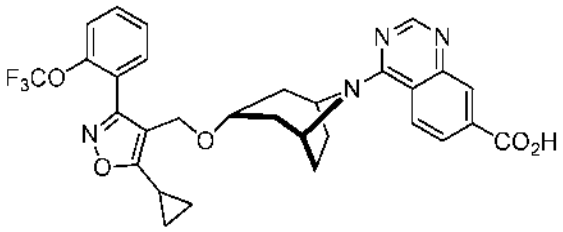
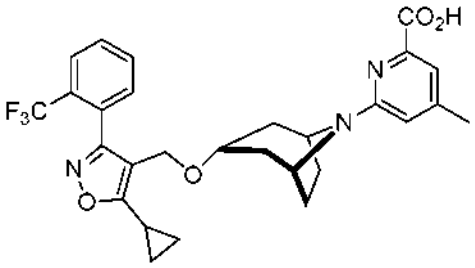
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-28		EM m/z 614,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,04 (ap. dt, *J* = 14,0, 4,1 Hz, 2H), 1,87-1,81 (m, 4H), 1,77 (ap. d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,18-1,12 (m, 4H).
30-29		EM m/z 600,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (s ancho, 2H), 3,44 (t, *J* =4,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,95 (ap. dt, *J* = 13,8, 4,0 Hz, 2H), 1,78-1,72 (m, 4H), 1,63 (d, *J* =14,2, 2H), 1,09-1,04 (m, 4H).
30-30		EM m/z 598,1 (M + 1)
30-31		EM m/z 584,2 (M + 1)
30-32		EM m/z 566,1 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-dg, 400 MHz) δ 8,21 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* =1,1 Hz, 1H), 7,65 (ap. c, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,38-2,36 (m, 1H), 1,97 (ap. dt, *J* = 14,2, 4,0 Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,72 (ap. d, *J* =14,6, 2H), 1,08-1,05 (m, 4H).

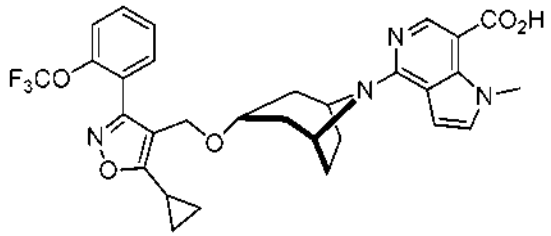
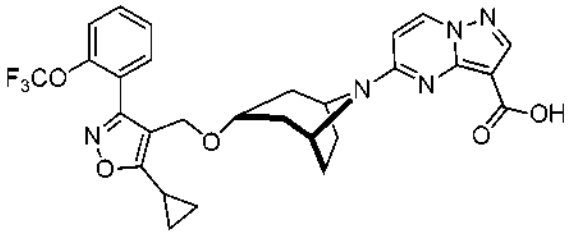
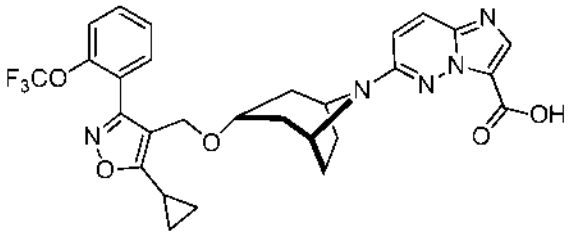
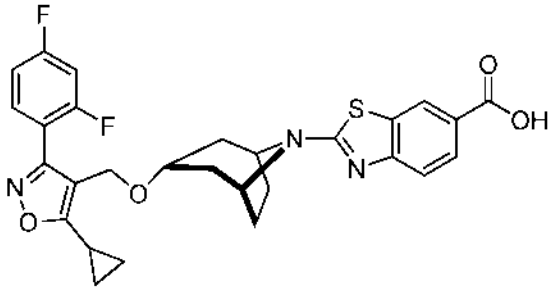
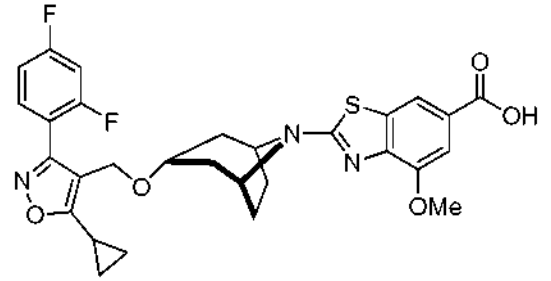
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-33		EM m/z 552,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,50 (s a, 1H, OH), 8,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,48 (t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,99 (ap. dt, *J* = 14,2, 4,0 Hz, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,74 (ap. d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 1,18-1,09 (m, 4H).
30-34		EM m/z 534,2 (M + 1)
30-35		EM m/z 534,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,81-7,74 (m, 4H), 7,22 (ap. t, *J* =8,2 Hz, 2H), 4,46 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,75 (t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29-1,98 (m, 7H), 1,95 (ap. d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,16-1,12 (m, 4H).
30-36		EM m/z 530,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 4H), 4,28 (s a, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,58 (t, *J* =3,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (ap. dt, *J* = 14,2,4,0 Hz, 2H), 2,06-1,87 (m, 4H), 1,82 (ap. d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,09-1,07 (m, 4H).
30-37		EM m/z 544,2 (M + 1)

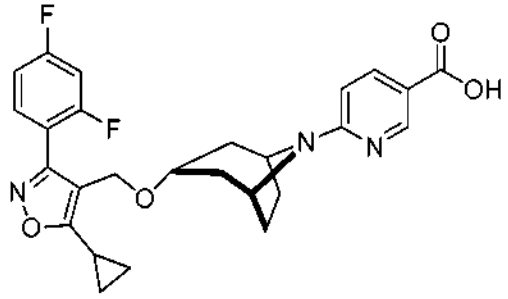
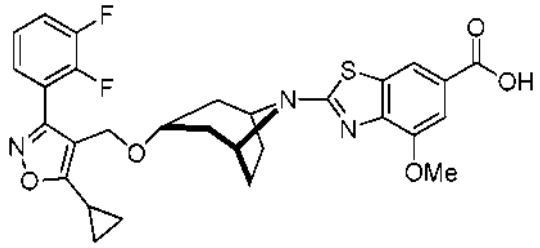
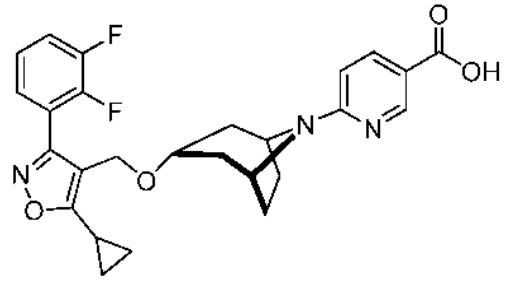
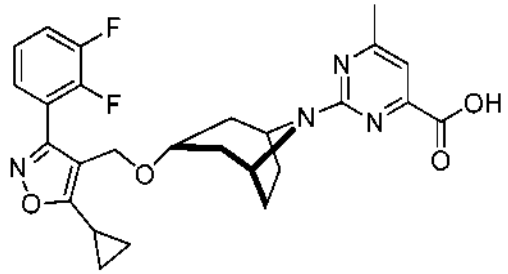
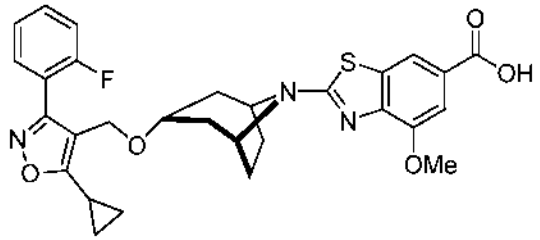
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-38		EM m/z 552,2 (M + 1)
30-39		EM *m/z* 678,1/680,1 (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/Br_{81}).
30-40		EM m/z 664,1/666,1 (M + 1, patrón de isótopos Br_{79}/Br_{81}).; RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,23 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,19 (s ancho, 2H), 3,54 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,99 (ap. dt, *J* =14,0, 4,0 Hz, 2H), 1,90-1,84 (m, 4H), 1,73 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,18-1,07 (m, 4H).
30-41		EM m/z 553,2 (M + 1)
30-42		EM m/z 571,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,62 (dt, *J* =8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* =8,0, 1,6 Hz, 1H),7,49 (ap. t, *J* =7,2 Hz, 2H), 6,91 (s a, 1H), 4,48 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,54 (t, *J* =4,2 Hz, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 6H), 1,69 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,07-1,00 (m, 4H).

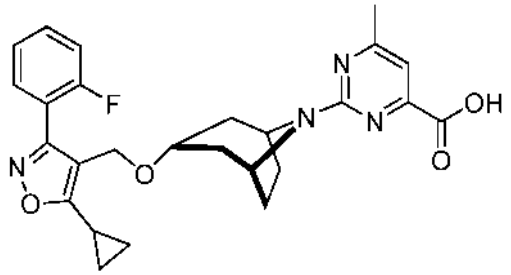
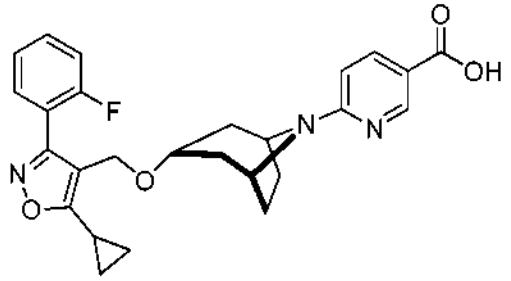
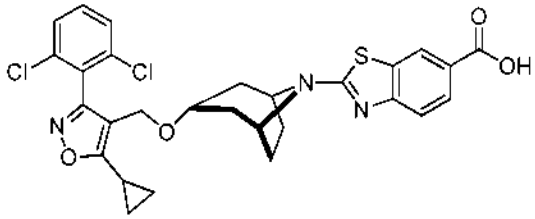
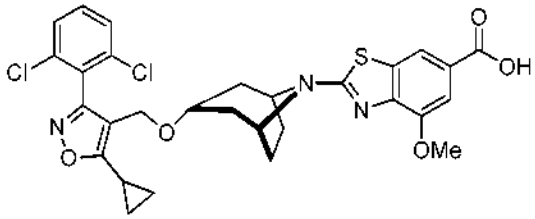
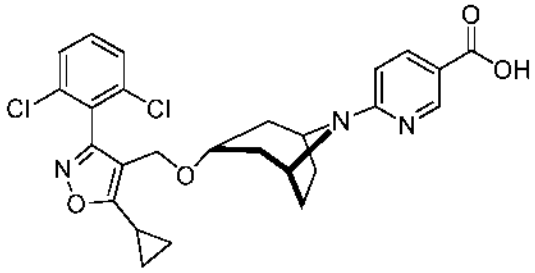
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-43		EM m/z 555,2 (M + 1)
30-44		EM m/z 544,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,00 (d, *J* =9,1 Hz, 1H), 7,63 (ap. dt, *J* =8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* =8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (ap. t, *J* =8,0 Hz, 2H), 6,42 (d, *J* =9,1 Hz, 1H), 4,45 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,50 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 4H), 1,81 (ap. dd, *J* =8,8, 4,8 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,18-1,13 (m, 4H).
30-45		EM m/z 528,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,98 (d, *J* =9,1 Hz, 1H), 7,86 (ap. dd, *J* =7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (ap. t, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,72 (ap. t, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 4,46 (s a, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,46 (t, *J* =4,8 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,82 (ap. dd, *J* =8,8, 4,8 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H).
30-46		EM m/z 474,2 (M + 1)
30-47		EM m/z 496,2 (M + 1)

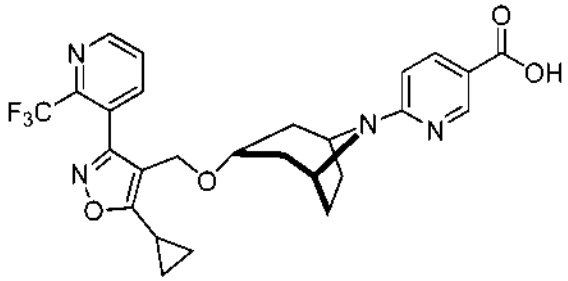
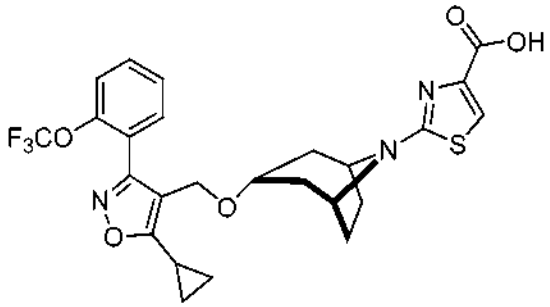
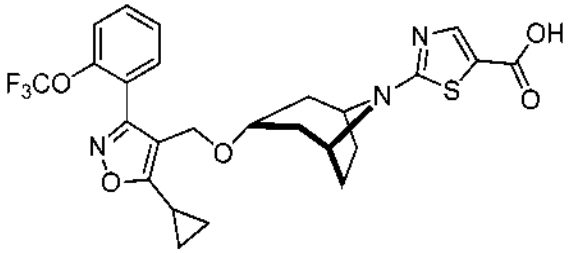
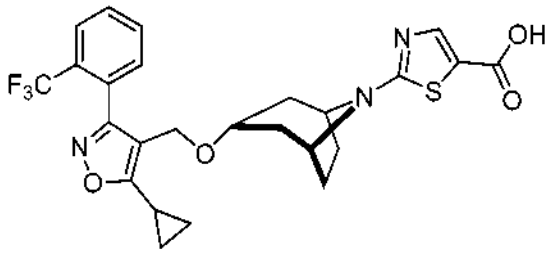
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-48		EM m/z 478,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,00 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,33 (ap. dt, *J* =7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (ap. dt, *J* =8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* =9,2 Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,54 (t, *J* =4,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 4H), 1,81 (ap. dd, *J* =8,8, 5,2 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,18-1,10 (m, 4H).
30-49		EM m/z 488,2 (M + 1)
30-50		EM m/z 478,2 (M + 1)
30-51		EM m/z 492,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,94 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 14,4, 6,8, 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 6,97 (ap. t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* =8,8 Hz, 1H), 4,36 (s a, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,36 (t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,87-1,71 (m, 6H), 1,61 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,09-1,04 (m, 4H).
30-52		EM *m/z* 512,2/514,2 (M + 1, patrón de isótopos Cl_{35}/Cl_{37})

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-53		EM m/z 580,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,42 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* =9,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* =8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,41 (ap. t, *J* =7,2 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* =9,0 Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,62 (ap. t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,16-1,93 (m, 8H), 1,16-1,11 (m, 4H).
30-54		EM m/z 564,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* =9,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* =8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (ap. t, *J* =7,2 Hz, 2H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,46 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* =9,0 Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,59 (ap. t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,19-1,94 (m, 8H), 1,18-1,12 (m, 4H).
30-55		EM m/z 580,2 (M + 1)
30-56		EM m/z 581,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 3H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,42 (ap. t, *J* =6,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H, parcialmente oscurecido por agua en MeOH-d_4), 4,31 (s, 2H), 3,61 (ap. t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,30-1,90 (m, 7H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 4H).
30-57		EM m/z 528,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (ap. t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (ap. t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (ap. d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,60 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,58 (ap. t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,08 (ap. d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,84 (ap. d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,18-1,13 (m, 4H).

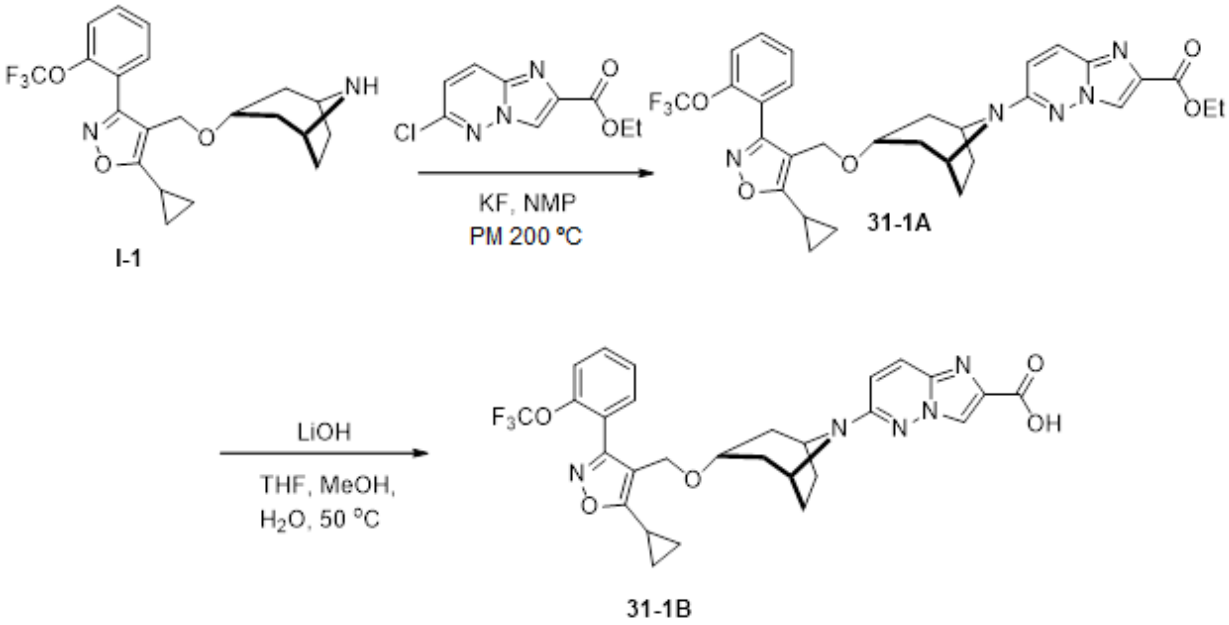
Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-58		EM m/z 583,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 7,64 (ap. dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (ap. d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (ap. t, *J* =6,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,62 (ap. t, *J* =4,0 Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 6H), 1,92 (ap. d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,18-1,14 (m, 4H).
30-59		EM m/z 570,2 (M + 1); RMN ^{1}H (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8,10 (s a, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,52 (ap. t, *J* =7,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,51 (ap. t, *J* =4,4 Hz, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,08 (ap. d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,06-1,94 (m, 4H), 1,78 (ap. d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,22-1,16 (m, 4H).
30-60		EM m/z 570,2 (M + 1)
30-61		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,02-6,92 (m, 2H), 4,36 (d, *J* = 1,2 2H), 4,30 (s a, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 4H), 1,85 (s a, 1H), 1,79 (s a, 1H), 1,25 (s a, 1H), 1,22-1,20 (m, 2H), 1,13- 1,09 (m, 2H). EM m/z 538,1 (M + 1)
30-62		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s a, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 2H), 4,36 (s a, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,17-2,15 (m, 3H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,82 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,21-1,20 (m, 2H), 1,121,09 (m, 2H). EM m/z 538,1 (M + 1).

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-63		EM m/z 482,2 (M + 1).
30-64		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,38 (s a, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,81 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,14- 1,09 (m, 2H). EM m/z 568,2 (M + 1).
30-65		EM m/z 482,2 (M + 1).
30-66		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7,67-7,60 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,37 (s a, 2H), 3,51 (s a, 1H), 2,37-2,30 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 6H), 1,63 (s a, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,16 -1,11 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 2H). EM m/z 497,2 (M + 1).
30-67		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,37 (s a, 2H), 4,34 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 3H), 1,98-1,90 (m, 5H), 1,80 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,13- 1,08 (m, 2H). EM m/z 550,2 (M + 1).

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-68		EM m/z 479,2 (M + 1).
30-69		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 9,2 y 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,6 y 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,6 y 1,2 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (s a, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 5H), 1,75 (s a, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,12- 1,07 (m, 2H). EM m/z 464,2 (M + 1).
30-70		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s a, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,27 (s a, 4H), 3,52 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 3H), 1,99-1,94 (m, 5H), 1,80 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,14- 1,11 (m, 2H). EM m/z 570,1 y 572,1 (M + 1).
30-71		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,36 -7,32 (m, 1H), 4,33 (s a, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 3H), 1,96-1,89 (m, 5H), 1,78 (s a, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,15- 1,10 (m, 2H). EM m/z 600,1 y 602,1 (M + 1).
30-72		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,25 (s a, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 5H), 1,73 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). EM m/z 514,2 y 5,16 (M + 1).

Ej.		**Datos físicos** EM (m/z), RMN ^{1}H
30-73		EM *m/z* 515,2 (M+1)
30-74		EM m/z 536,2 (M + 1)
30-75		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,03 9 s a, 1H), 3,44 (s a, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 8H), 1,63 (s a, 1H), 1,60 (s a, 1H), 1,24-1,18 (m, 2H), 1,11 91,06 (m, 2H). EM m/z 536,1 (M + 1)
30-76		EM m/z 520,1 (M + 1)

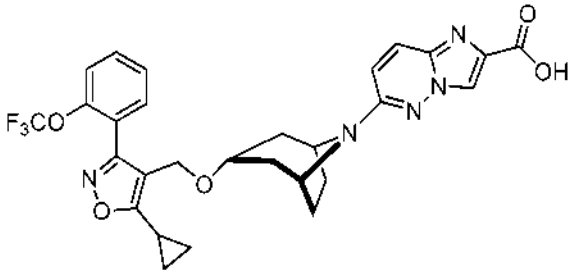
Ejemplo 31

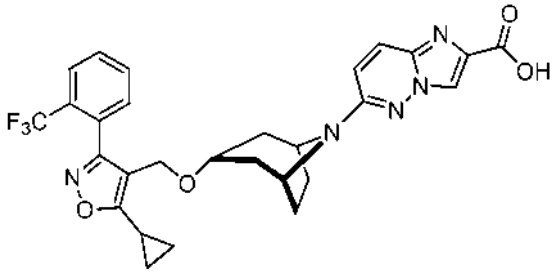
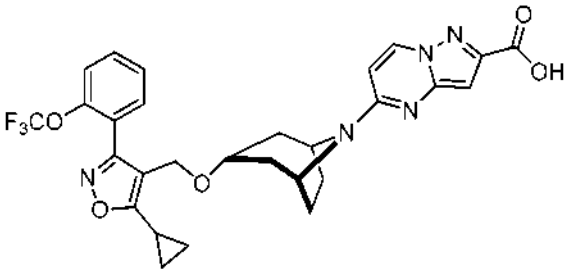
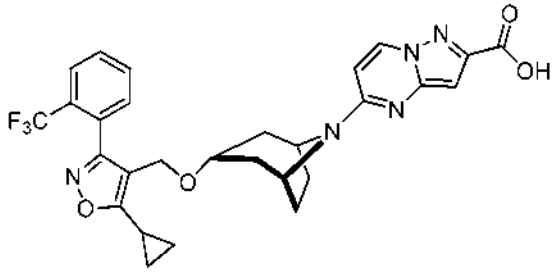
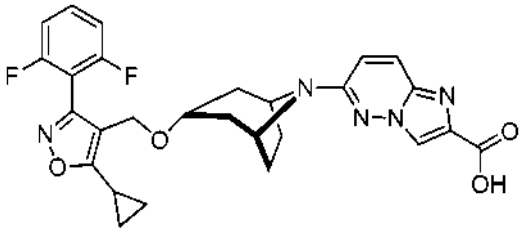
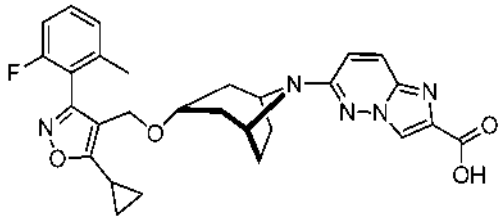


6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo (31-1ª). A una suspensión de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo disponible en el mercado (Il Farmaco, 1997, 52, 4, 213) (66 mg, 0,255 mmol) en NMP (2,5 ml) se le añadió 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1) (120 mg, 0,29 mmol) y fluoruro de potasio (51 mg, 0,88 mmol). La mezcla se calentó a 200 ºC durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en auto se purificó utilizando HPLC de fase inversa dirigida a masa con gradiente de 40 a 60 % de acetonitrilo/agua con 0,05 % TFA como modificador para producir 6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo como la sal de TFA. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,6 y 2,0 Hz 1H,), 7,51 (dd, *J* =7,6 y 0,8 Hz 1H,), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,43 (c, *J* = 7,2 Hz, 4H), 4,32 (s a, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,14 a 2,07 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 6H), 1,69 (s a, 1H), 1,65 (s a, 1H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H). EM *m/z* 598,2 (M +1).

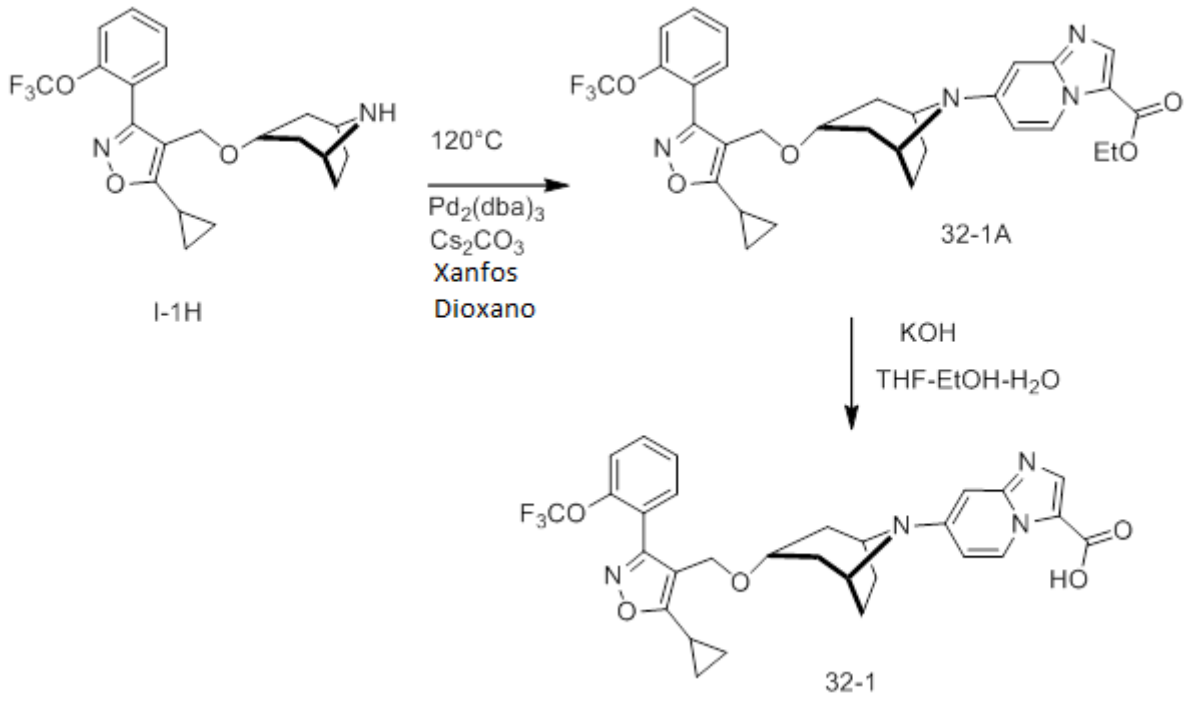
ácido 6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico (31-1B) se preparó a partir de 6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo (31-A) utilizando los procedimientos análogos descritos para el ejemplo 1B. EM *m/z* 570,1 (M +1).

Los ejemplos 31-2, 31-6 se prepararon a través de los intermedios de nortropina correspondiente según los procedimientos descritos en el ejemplo 31-1.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
31-1		EM *m/z* 570,1 (M+1).

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
31-2		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,31 (s a, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 6H), 1,72 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). EM m/z 554,2 (M + 1).
31-3		EM *m/z* 570,2 (M+1)
31-4		EM m/z 554,2 (M + 1)
31-5		EM m/z 522,2 (M + 1) RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,30 (ap. bs, 4H), 3,46 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 4H), 1,56 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,15-1,05 (m, 4H).
31-6		EM m/z 518,2 (M + 1)

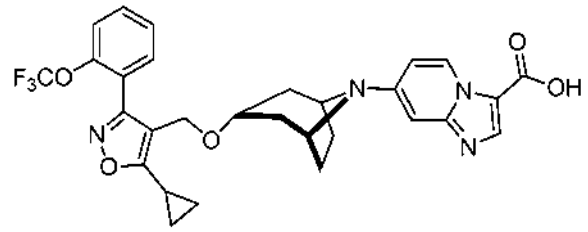
Ejemplo 32

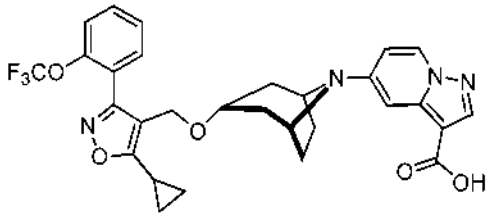


7-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (32-1A). Un recipiente hermético se cargó con etil-7 bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato (67 mg, 0,25 mmol), 4-((8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol (I-1H) carbonato de cesio (122 mg, 0,38 mmol), 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se desgasificó (argón burbuja, 10 min) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (11 mg, 0,012 mmol), se añadió 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (14 mg, 0,025 mmol). El matraz de reacción se evacuó y se rellenó con Ar tres veces consecutivas, y después se calentó a 120 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y se filtró a través de un lecho de CELITE®, el filtrado se lavó con agua (7 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice utilizando gradiente lineal, 0-100 %, acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado como un sólido ceroso.

Ácido 7-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (32-1). El éster etílico (32-A) se disolvió en THF (1 ml), EtOH (1 ml) y se trató con KOH solución (1 N, 0,6 ml, 0,6 mmol) y se calentó a 65 ºC durante 1 hora seguido de un enfriamiento a TA y el ajuste del pH con HCl (1 N, 0,6 ml, 0,6 mmol) hasta un pH de 5. En este momento la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, concentraron al vacío, Y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando acetonitrilo y agua que se modificó con TFA (0,5 %) para dar el sólido deseado como TFA-sal.

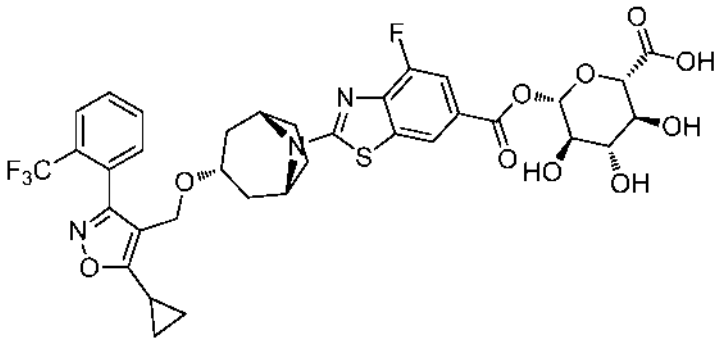
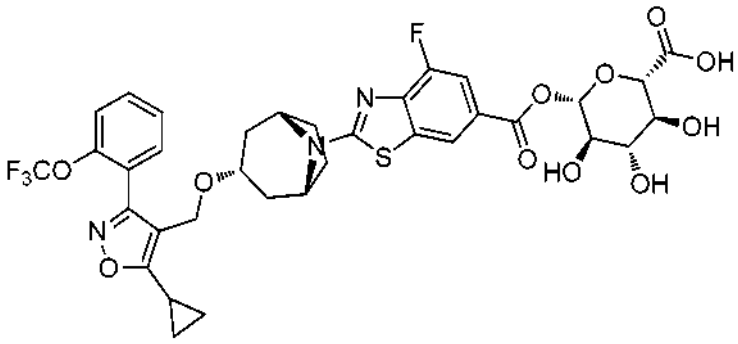
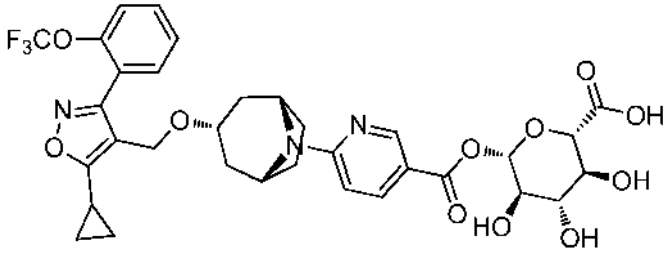
El ejemplo 32-2 se preparó a partir del intermedio de nortropina correspondiente según los procedimientos descritos para el 32-1.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z)*, RMN ^{1}H
32-1		EM m/z 569,2 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1H), 4,35 (ap. s, 4H), 3,54-3,39 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 6H), 1,68 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,19-1,04 (m, 4H).

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
32-2		EM m/z 569,2 (M + 1)) RMN ^{1}H (DMSOd_6, 400 MHz) δ 11,89 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,46 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 6H), 1,62-1,58 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,16-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 33

Los siguientes ejemplos se prepararon según los procedimientos descritos en Kittelmann, M, *Adv. Sintetizador. Catal.* 2003,*345*, 825 a 829.

Ej.		**Datos físicos** EM *(m/z),* RMN ^{1}H
33-1		EM m/z 764,3 (M + 1); EM m/z 764,3 (M + 1); RMN ^{1}H (DMSO d_6, 600 MHz); δ 12,87 (s a, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (ap. t, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,76 (ap. t, *J* =8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* =9,3 Hz, 1H), 7,61(d, *J* =8,0 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,83 (d, *J* =8,7 Hz, 1H), 3,52 (ap. t, *J* =4,0 Hz, 1H), 3,43-3,31 (m, 4H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,96 (dt, *J* = 14,0, 4,0 Hz, 2H), 1,85-1,73 (m, 6H), 1,18-1,04 (m, 4H).
33-2		EM m/z 780,2 (M + 1);
33-3		EM m/z 706,3 (M + 1);

Descripción del ensayo

Ensayo de interacción de co-activadores de GST-FXR LBD humano. El ensayo FXR HTRF es un ensayo bioquímico para medir la interacción entre FXR y una proteína coactivadora (SRC1). La interacción inducida por ligando con una proteína coactivadora es un paso crítico en la activación transcripcional de FXR. Por lo tanto, este es un ensayo diseñado para medir la actividad de agonistas FXR de los compuestos.

Se adquirió (Invitrogen) el dominio fijador de ligandos de Receptores X Fernesoides Humanos Recombinantes (FXR) (aminoácidos 193-472) fusionado con proteína purificada de glutatión S-transferasa (GST) (GST-FXR LBD). La interacción ligando-dependiente entre GST-FXR LBD y un péptido derivado del coactivador-1 receptor de esteroides (SRC-1) fue supervisada por Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia (FRET por su sigla en inglés). GST-FXR LBD se mezcló con un péptido SRC-1 biotina- rotulado (secuencia: Biotina CPSSHSSLTERHKILHRLLQEG-SPS-CONH2, Péptido estadounidense) en tampón de ensayo (50 mM tris-HCl, pH 7,4, 50 mM NaCl, 1 mM TCEP y albúmina de suero bovino al 2 %) y sembrado en 384 placas Proxi negras (Greiner Bio-One). Los compuestos de ensayo (en solución DMSO) y reactivos de detección anticuerpo rotulado anti-GST-Criptato y conjugado de Streptavidin-XL665; CisBio) se agregaron en tampón de ensayo conteniendo 50 mM KF. Las placas se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2,5 horas antes de la lectura en un Envision (PerkinElmer) a 665 nm y 590 nm. Los resultados del ensayo HTRF se calcula a partir de la tasa 665 nm /590 nm (tasa = (A665nm/A590nm) x 104) y se expresaron en Delta F% = (muestra de relación - relación de posibilidad negativa)/relación de posibilidad negativa x 100.

Un control negativo (sin estreptavidin-XL665) se realizó con cada ensayo y representó a la fluorescencia de fondo. Un agonista FXR de referencia, GW4064, se incluyó en cada experimento como control positivo. La eficacia de cada compuesto de ensayo se comparó con la de GW4064. En cada concentración, la actividad relativa del compuesto de prueba se expresó como porcentaje de respuesta = $(R_{muestra}-R_{DMSO})/(R_{positiva}-R_{DMSO})$, donde $R_{muestra}$ es la respuesta HTRF (expresada en % Delta F) para el compuesto de ensayo, $R_{positiva}$ es la respuesta máxima para GW4064 a concentraciones de saturación, y R_{DMSO} es la respuesta para el control DMSO. Los valores de EC_{50} se calcularon utilizando GraphPad Prism (Software GraphPad) utilizando ajuste de la curva de regresión no lineal (log (agonista) vs respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros)).

La Tabla 1 resume Los valores EC_{50} para los compuestos de la invención en ensayo de interacción de co-activadores GST-FXR LBD humano.

Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)	Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)
1-1A	0,014	24-1B	0,008
1-1B	0,00019	25-1A	0,028
1-2A	0,028	25-1B	0,003
1-2B	0,00025	25-2A	0,42
2-1B	0,00017	25-2B	0,005
2-2B	0,003	25-3A	0,08
3A	0,020	25-3B	0,0009
3B	0,00074	25-4A	0,04
4	0,022	25-4B	0,002
5-1	0,0076	25-5A	0,28
5-2	0,0038	25-5B	0,001
5-3	0,020	25-6A	0,009
6-1A	0,063	25-6B	0,003

Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)	Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)
6-1B	0,00067	26B	0,0003
6-2A	0,051	27	0,002
6-2B	0,00036	28-1B	0,0006
6-3a	0,012	28-2	0,016
6-3B	0,00027	28-3	0,0008
6-4	0,00018	28-4	0,002
6-5A	0,0038	28-5	0,006
6-5B	0,0056	28-6	0,0017
6-6A	0,014	28-7	0,021
6-6B	0,0003	28-8	0,0104
6-7A	0,014	28-9	0,0003
6-7B	0,00058	28-10	0,0009
7B	0,016	28-11	0,0013
8-1	0,004	28-12	0,0028
8-2	0,0024	28-13	0,0074
8-3	0,018	28-14	0,0046
8-4	0,0089	28-15	0,0034
8-5B	0,11	28-16	0,063
8-6B	0,10	28-17	0,0098
8-7B	0,13	28-18	0,0082
9-1	0,005	28-19	0,0015
9-2	0,011	28-20	0,0012
10B	0,098	28-21	0,0022
11	0,030	28-22	0,0002
01,12	0,025	28-23	0,0005
02,12	0,040	28-24	0,024
03,12	0,04	28-25	0,0011
13-1B	0,0013	28-26	0,0012

Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)	Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)
13-2B	0,00053	29-1	0,014
13-3B	0,00067	29-2	0,008
14	0,035	29-3	0,011
15-1B	0,0006	29-4	0,011
15-2	0,0005	29-5	0,006
15-3	0,017	29-6	0,002
15-4	0,0008	29-7	0,005
16-1	0,0006	30-1	0,0003
16-2	0,0004	30-2	0,010
16-3	0,0012	30-3	0,015
16-4	0,009	30-4	0,0007
17A	0,032	30-5	0,0004
17B	0,005	30-6	0,042
18-1	0,009	30-7	0,018
18-2B	0,007	30-8	0,021
18-3A	0,008	30-9	0,34
18-3B	0,004	30-10	0,48
18-4A	0,02	30-11	0,0003
18-4B	0,01	30-12	0,005
18-5A	0,02	30-13	0,006
18-5B	0,003	30-14	0,0012
18-6A	0,05	30-15	0,009
18-6B	0,005	30-16	0,024
18-7A	0,018	30-17	0,0007
18-7B	0,002	30-18	0,006
18-8B	0,009	30-19	0,023
19-1A	0,18	30-20	0,00074
19-1B	0,04	30-21	0,003

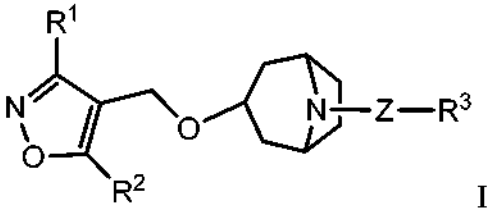
Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)	Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)
19-2A	0,08	30-22	0,019
19-2B	0,02	30-23	0,0004
19-3A	0,09	30-24	0,004
19-3B	0,01	30-25	0,003
19-4A	0,07	30-26	0,007
19-4B	0,005	30-27	0,007
19-5A	0,20	30-28	0,012
19-5B	0,009	30-29	0,0005
19-6A	0,05	30-30	0,120
19-6B	0,007	30-31	0,007
19-7A	0,01	30-32	0,149
19-7B	0,003	30-33	0,0007
20A	0,17	30-34	0,0018
20B	0,33	30-35	0,046
21-1A	0,30	30-36	0,0011
21-1B	0,26	30-37	0,14
21-2A	0,12	30-38	0,0018
21-2B	0,01	30-39	0,036
21-3A	0,18	30-40	0,0007
21-3B	0,009	30-41	0,004
21-4A	0,25	30-42	0,003
21-4B	0,02	30-43	0,0046
21-5A	0,11	30-44	0,008
21-5B	0,01	30-45	0,018
21-6A	0,06	30-46	0,22
21-6B	0,016	30-47	0,12
22-1A	0,53	30-48	0,034
22-1B	0,02	30-49	0,14

Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)	Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)
22-2A	0,06	30-50	0,70
22-2B	0,009	30-51	0,052
22-3	0,01	30-52	0,026
22-4A	0,02	30-53	0,001
22-4B	0,009	30-54	0,016
22-5	0,027	30-55	0,001
22-6A	0,056	30-56	0,0057
22-6B	0,16	30-57	0,032
22-7A	0,01	30-58	0,21
22-7B	0,005	30-59	0,092
22-8	0,005	30-60	0,094
22-9A	1,03	30-61	0,002
22-9B	0,017	30-62	0,0006
22-10A	0,36	30-63	0,057
22-10B	0,008	30-64	0,007
22-11A	0,11	30-65	0,086
22-11B	0,01	30-66	0,22
22-12	0,004	30-67	0,0005
22-13A	0,08	30-68	0,013
22-13B	0,009	30-69	0,021
22-14A	0,07	30-70	0,0002
22-14B	0,013	30-71	0,0003
22-15A	0,13	30-72	0,0014
22-15B	0,028	30-73	0,074
22-16A	0,16	30-74	0,003
22-16B	0,01	30-75	0,017
22-17A	0,065	30-76	0,016
22-17B	0,003	31-1	0,012

Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)	Ejemplo	Ensayo de interacción de Co-activadores FXR (EC50, uM)
22-18A	0,043	31-2	0,013
22-18B	0,018	31-3	0,002
22-19	0,057	31-4	0,004
22-20	0,025	31-5	0,010
22-21	0,029	31-6	0,009
23A	0,006	32-1	0,003
23B	0,004	32-2	0,004
24-1A	0,04		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula I:



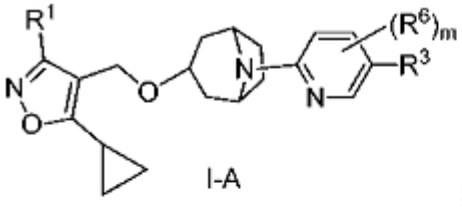
I

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

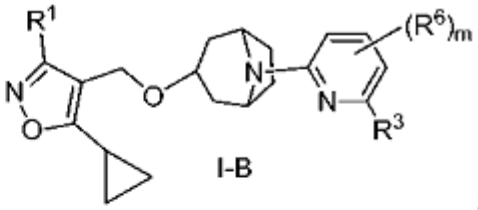
donde Z es fenileno, piridileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, tiazolileno, benzotiazolilo, benzo[d]isotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo, 1H-indolilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzo[d]isoxazolilo, quinazolinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6 seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^1 es fenilo, piridilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, espiro[2.3]hexanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, espiro[2.5]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo, espiro[2.3]hexan-5-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, espiro[2.5]octan-4-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a}; o R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{1a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^2 es C_{1-3} alquilo, haloalquilo C_{1-3} o ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};
R^3 es $-X-CO_2R^4$, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ o tetrazolilo; donde X es un enlace, alquileno C_{1-2} o ciclopropilo; y R, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es ciclopropilo, o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

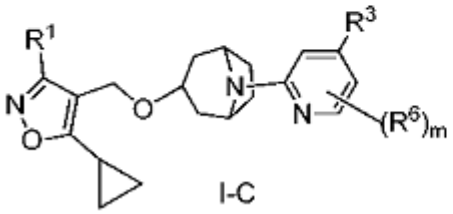
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



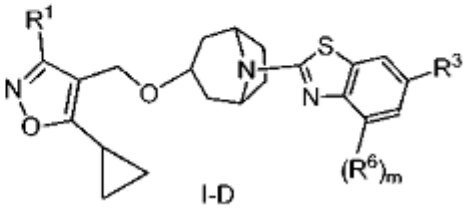
I-A ;



I-B ;

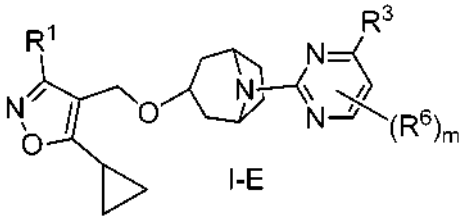


I-C y

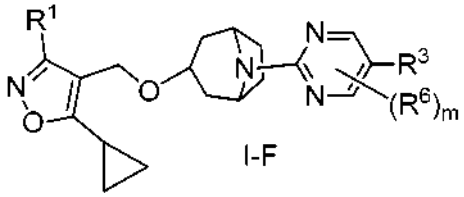


I-D ;

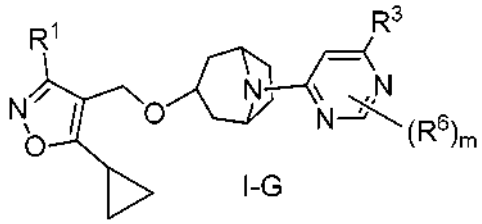
o un estereoisómero, enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y m es 0-1; o en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



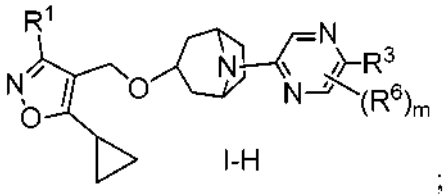
I-E ;



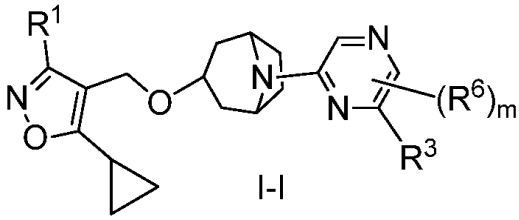
I-F ;



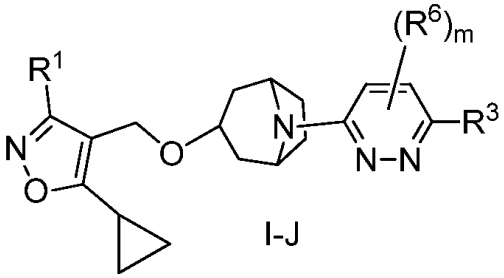
I-G ;



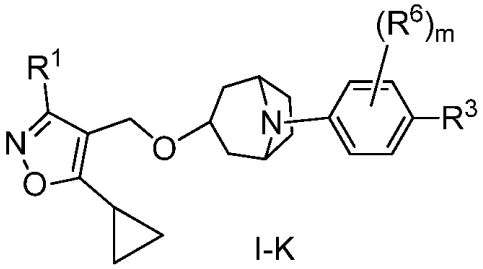
I-H ;



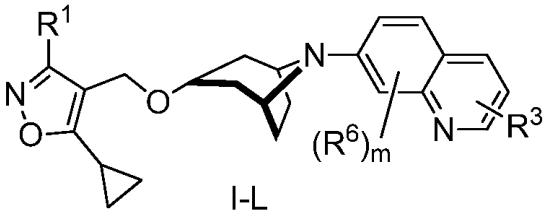
I-I



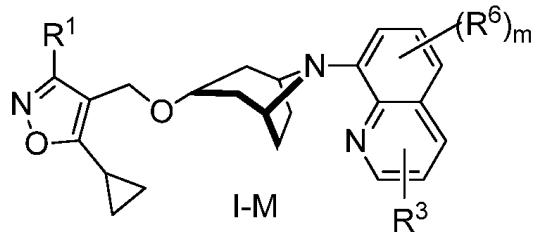
I-J



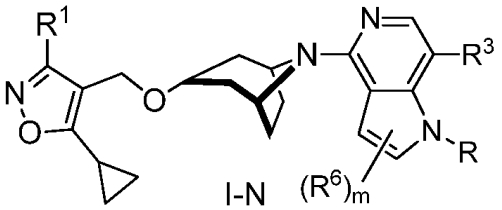
I-K ;



I-L ;

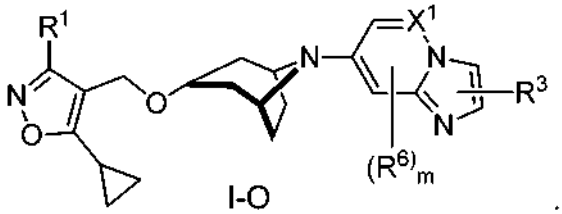


I-M ; y

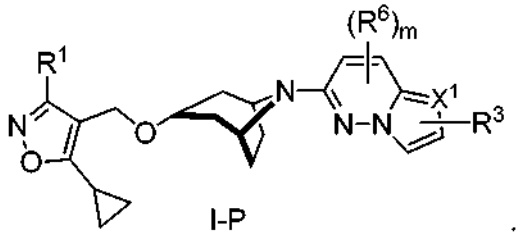


I-N

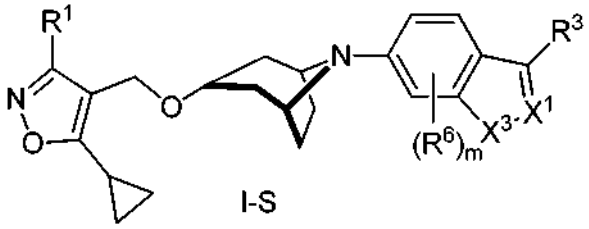
o un estereoisómero, enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y m es 0-1; o en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



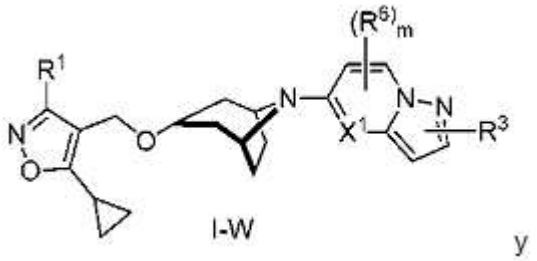
I-O ;



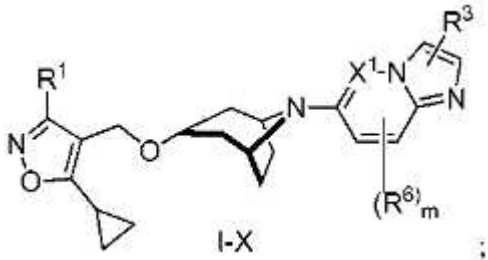
I-P ;



I-S ;



I-W y



I-X ;

o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

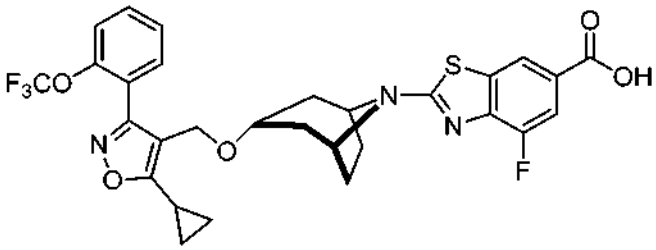
X^1 es N, CH o CR^6;
X^3 es O o S;
R^6 puede unirse en cualquier posición en el anillo; y
m es 0-1.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R^1 es fenilo sustituido con 1-3 R^{1a}; y R^{1a} es halógeno, C_{1-6} alquilo, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6}, o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^3 es $-X-CO_2R^4$; X es un enlace y R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}, o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^6 es metilo, metoxi, flúor o trifluorometoxi, o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

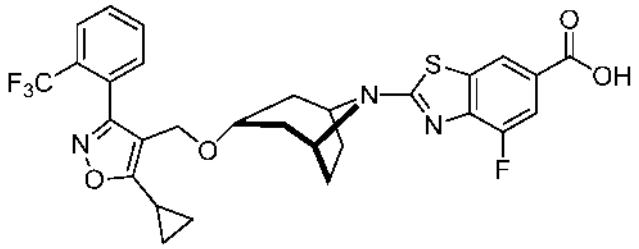
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



,

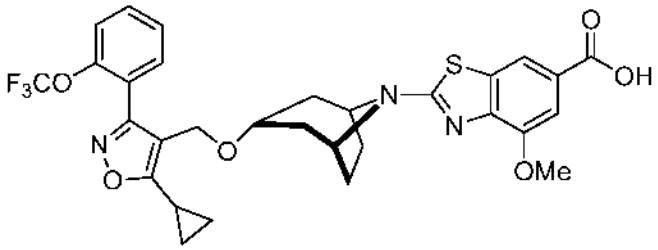
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



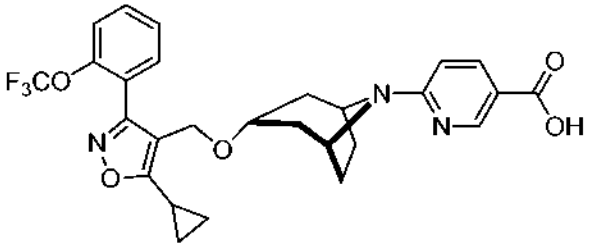
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



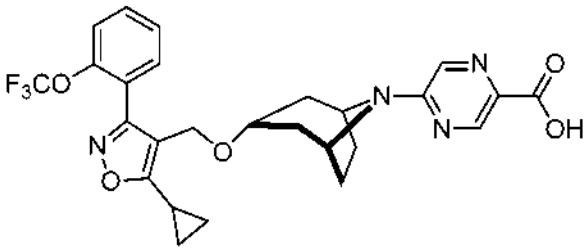
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



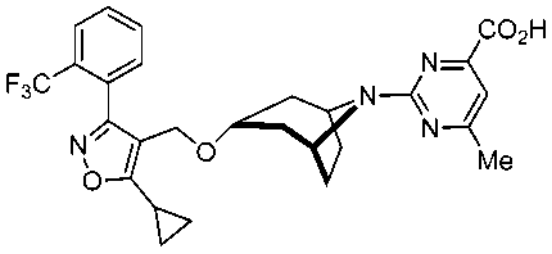
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico;
6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxilato de metilo;
ácido 6-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]piridin-3-carboxílico;
5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]pirazin-2-carboxílico; y
ácido 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-6-metilpirimidin-4-carboxílico;

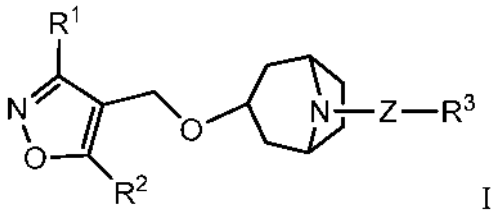
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Un compuesto seleccionado entre:

ácido 6-((2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido (25,3S,4S,SR,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido 6-((2-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido (25,3S,4S,SR,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)- 8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-carbonil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico;
ácido 6-((6-(3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; y
ácido (25,3S,4S,SR,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)nicotinoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico; o

un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un compuesto que tiene la Fórmula I:

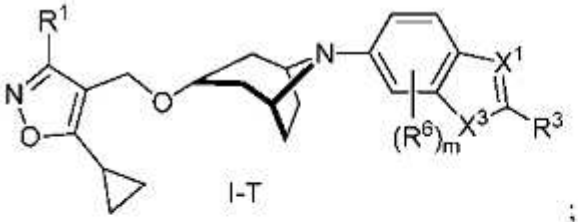


I

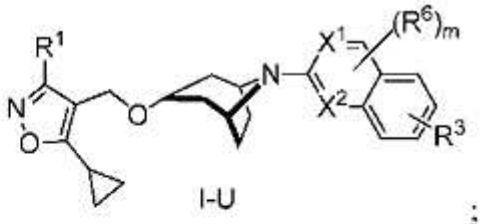
o un estereoisómero, enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde Z es fenileno, cicloalquileno C_{5-7} o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 radicales R^6 seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^1 es fenilo, piridilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, espiro[2.3]hexanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, espiro[2.5]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo, espiro[2.3]hexan-5-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, espiro[2.5]octan-4-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{1a} o R^1 es ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-2 R^{1a} o fenilo;
R^{1a} es halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, haloalcoxilo C_{1-6} o ciclopropilo;
R^2 es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3} o ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3};
R^3 es $-X-CO_2R^4$, hidroxialquilo C_{1-6}, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ o tetrazolilo; donde X es un enlace, alquileno C_{1-2} o ciclopropilo; y
R, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

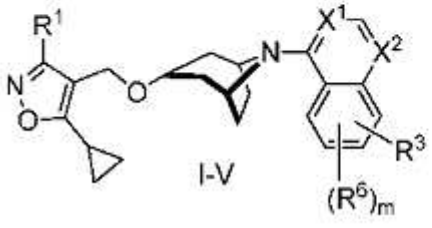
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



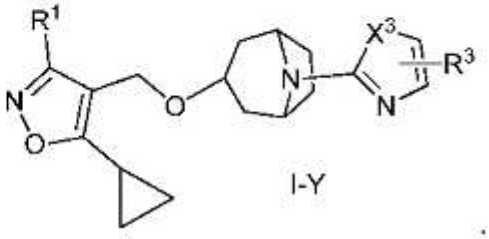
I-T ;



I-U ;



I-V y



I-Y .

o un estereoisómero, enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X^1 y X^2 son independientemente N, CH o CR^6;
X^3 es O o S;
R^6 puede unirse en cualquier posición en el anillo; y
m es 0-1.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un segundo agente terapéutico que es útil en el tratamiento de colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos , colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis familiar progresiva (PFIC), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) , lesión del conducto biliar inducida por drogas,

cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, fibrosis quística, obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia en el recién nacido, prevención del kernícterus, enfermedad venooclusiva, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal o disfunción eréctil.

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico, para uso en un método de tratamiento de una afección mediada por FXR.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una afección mediada por FXR.

22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de a medicamento para el tratamiento de una afección mediada por FXR.

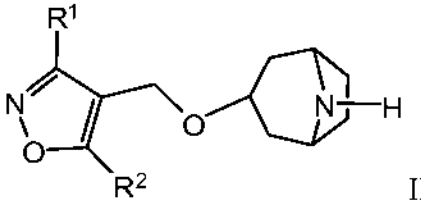
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, o la composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 21, o el uso de la reivindicación 22, en donde dicha condición es colestasis, fibrosis hepática, obstrucción del conducto biliar, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino o colitis.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, o la composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 21, o el uso de la reivindicación 22, en donde dicha afección es la condición es colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a la nutrición parenteral y colestasis familiar progresiva (PFIC); cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática alcohólica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, o la composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 21, o el uso de la reivindicación 22, en donde dicha condición es cirrosis biliar primaria (PBC).

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, o la composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 21, o el uso de la reivindicación 22, en donde dicha condición es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

27. Un compuesto que tiene la Fórmula II

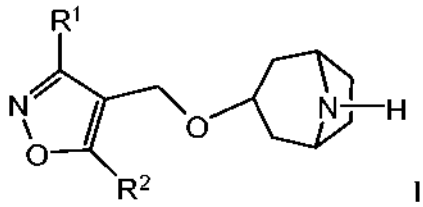


II

donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde R^2 es ciclopropilo.

29. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 14, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



II

con un compuesto de Y-Z-R^3;
donde Y es un grupo saliente; y
R^1, R^2, R^3 e Z son como se definen en la reivindicación 1;

y opcionalmente, convertir un compuesto de Fórmula I, en el que los sustituyentes tienen el significado definido en la reivindicación 1, en otro compuesto de Fórmula I como se define en la reivindicación 1; y recuperar el compuesto resultante de Fórmula I en forma libre o como una sal; y opcionalmente convertir el compuesto de Fórmula I obtenido en forma libre en una sal deseada, o una sal obtenida en la forma libre;
opcionalmente en donde Y es cloro o bromo.