

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 813**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/439** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2018** **PCT/GB2018/052479**
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019** **WO19043407**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018** **E 18766021 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 3676261**

54 Título: **Derivados sustituidos de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano y 2-azabicyclo[3.2.1]octano como antagonistas de los receptores de orexina**

30 Prioridad:

01.09.2017 GB 201714049
23.03.2018 GB 201804745

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2025

73 Titular/es:

CHRONOS THERAPEUTICS LIMITED (100.00%)
TheraCryf Plc Alderley Park, Congleton Road
Nether Alderley SK10 4TG, GB

72 Inventor/es:

MICHELI, FABRIZIO;
BERTANI, BARBARA;
GIBSON, KARL RICHARD;
DI FABIO, ROMANO;
RAVEGLIA, LUCA;
ZANALETI, RICCARDO;
CREMONESI, SUSANNA;
POZZAN, ALFONSO;
SEMERARO, TERESA;
TARSI, LUCA y
LUKER, TIMOTHY JON

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 009 813 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

Derivados sustituidos de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano y 2-azabicyclo[3.2.1]octano como antagonistas de los receptores de orexina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de utilidad farmacéutica, cuyos compuestos son útiles como antagonistas de los receptores de orexina-1 y orexina-2 o como antagonistas selectivos del receptor de orexina-1. Los compuestos son de utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades adictivas, tales como los atracones, y trastornos del comportamiento, tales como los trastornos obsesivo-compulsivos y el trastorno del control de los impulsos. La invención también se refiere al uso de tales compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a las rutas sintéticas para su producción.

Antecedentes de la invención

Hay una serie de conductas adictivas que representan una importante necesidad médica no cubierta que requiere tratamientos novedosos. Entre ellos figuran los atracones, el trastorno por consumo de alcohol y la adicción a la nicotina.

- 15 Los atracones son un trastorno alimentario en el que una persona se siente obligada a comer en exceso de forma habitual por medio de "atracones" regulares o consumo de cantidades muy grandes de comida en un periodo de tiempo muy corto, incluso cuando no tiene hambre. La enfermedad tiende a desarrollarse primero en adultos jóvenes, aunque muchas personas no buscan ayuda hasta los 30 o 40 años. Hay entre 1 de cada 30 y 1 de cada 50 probabilidades de que una persona desarrolle un trastorno por atracón en algún momento de su vida y puede dar lugar a una variedad de problemas de salud que, en circunstancias extremas, pueden poner en peligro la vida. Aunque el número de mujeres que padecen esta enfermedad es mayor que el de hombres, los atracones no son especialmente infrecuentes en los varones, ya que la prevalencia es de aproximadamente 1,5 mujeres por cada hombre con este trastorno.

- 25 El trastorno por atracón (TAC), uno de los tres diagnósticos formales de trastorno alimentario de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, 2013), se define por atracones recurrentes (es decir, ingesta de cantidades inusualmente grandes de comida acompañada de sentimientos subjetivos de pérdida de control), angustia marcada por los atracones y ausencia de conductas compensatorias inapropiadas para el peso (por ejemplo, purgas, abuso de laxantes, ejercicio excesivo o restricción extrema) que caracterizan a la bulimia nerviosa. El TAC es un problema clínico frecuente, con una tasa de prevalencia estimada a lo largo de la vida de aproximadamente el 2,8% en adultos, y común en ambos sexos y en todos los grupos minoritarios. El TAC está fuertemente asociado a la obesidad y a elevadas tasas de comorbilidad médica y psiquiátrica. El TAC se asocia con frecuencia a un aumento de la psicopatología depresiva y de la imagen corporal y a un deterioro psicosocial. El TAC comparte muchas características con los demás trastornos de la conducta alimentaria y la obesidad, pero es distinto de ellos.

- 35 Desde que el TAC se introdujo por primera vez como categoría de investigación en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), la bibliografía sobre el tratamiento ha crecido considerablemente para este trastorno de la conducta alimentaria. El trastorno por atracón representa un reto clínico y los tratamientos eficaces deben abordar los atracones, la pérdida de peso y los trastornos alimentarios asociados (por ejemplo, la preocupación por la imagen corporal) y la psicopatología depresiva.

- 40 En los EE.UU., los médicos tratan aproximadamente al 80% de sus pacientes adolescentes y adultos con TAC con farmacoterapia (basado en el recuerdo del médico de su carga de casos de los últimos 6 meses). Los pacientes restantes sólo recibieron terapia conductual. Aunque Vyvanse se considera *'un gran paso adelante'*, sigue existiendo el deseo de nuevos tratamientos, principalmente debido a que el perfil de efectos secundarios es el *'gran problema'* de Vyvanse (actualmente, el único tratamiento farmacológico que ha sido aprobado recientemente por las agencias reguladoras para el tratamiento del TAC, un *profármaco estimulante*). Las personas que buscan tratamiento también pueden tener un trastorno comórbido del estado de ánimo y/o de ansiedad, o un trastorno por abuso de sustancias que impidan el uso de Vyvanse.

- 50 La adicción a la nicotina y al alcohol implica el uso repetido de una sustancia psicoactiva (nicotina o alcohol) que provoca en el usuario una intoxicación con una compulsión a tomar la sustancia preferente y, a menudo, una determinación a obtener la sustancia por casi cualquier medio. Los adictos también tienen dificultades para modificar o abandonar el consumo de sustancias. Desarrollan tolerancia a la sustancia adictiva, a veces necesitan más y más para obtener el mismo efecto y desarrollan síndromes de abstinencia cuando se interrumpe el consumo.

- 55 El tabaquismo provoca más de 5 millones de muertes al año. Incluso cuando se utilizan los fármacos para dejar de fumar clínicamente más eficaces disponibles, aproximadamente el 80% de los fumadores que intentan dejar de fumar recaen en el plazo de un año, lo que pone de manifiesto la necesidad de desarrollar fármacos para dejar de fumar seguros y clínicamente más eficaces.

La adicción a la nicotina a través del tabaco mata prematuramente a una persona cada seis segundos y al 50% de los fumadores de larga duración, de acuerdo con informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se prevé que las muertes atribuidas al tabaco aumenten a 8 millones al año en todo el mundo en 2030. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCPE) de EE.UU. también señalan que unos 480,000 estadounidenses mueren cada año por causas relacionadas con el tabaquismo, como cánceres (principalmente de pulmón), infartos, cardiopatías y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

El consumo excesivo de alcohol (causado por la adicción o los atracones) ha causado el 10% de las muertes entre adultos en edad laboral de entre 20 y 64 años en EE.UU., con unos costes económicos en 2010 sólo en EE.UU. de 249,000 millones de dólares. La OMS también calcula que el consumo nocivo de alcohol causa 3,3 millones de muertes al año en todo el mundo. Entre los riesgos para la salud a corto plazo, que suelen ser consecuencia del consumo excesivo de alcohol, figuran los accidentes, las lesiones, las intoxicaciones étlicas y los comportamientos sexuales de riesgo. A largo plazo, el consumo excesivo de alcohol puede provocar enfermedades crónicas como hipertensión, cáncer, problemas de salud mental y problemas sociales.

La dependencia de las drogas ilícitas representó 3,6 millones de años de vida perdidos por muerte prematura en todo el mundo en 2010, así como 16,4 millones de años de vida vividos con discapacidad, causada principalmente por enfermedades cardiovasculares y hepáticas, infección por VIH, hepatitis B y C y una serie de otras afecciones. De las 183 100 muertes notificadas por causas relacionadas con el consumo de drogas en 2012, 44 600 se produjeron en América del Norte, donde la tasa de mortalidad relacionada con las drogas se estimó en 142 por millón de personas de 15 a 64 años (Informe Mundial sobre las Drogas 2014 de la UNODC (disponible en unodc.org)). Datos de 2012 estiman que hay 297 millones de drogodependientes en todo el mundo, de los cuales 17,24 millones abusan de la cocaína. Actualmente no existen fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la adicción y la dependencia de la cocaína, y el desarrollo de terapias eficaces y seguras es una prioridad social.

Se ha demostrado que el sistema de la orexina desempeña un papel clave en la búsqueda y el ansia de sustancias. Cuando los animales condicionados reciben señales de cocaína, morfina o comida, se activan las neuronas orexigénicas del hipotálamo lateral; además, cuando se extingue el comportamiento de búsqueda de recompensa, puede reinstaurarse por medio de la administración de un agonista de la orexina, y bloquearse con un compuesto antagonista selectivo del receptor de la orexina 1 (OX1R).

Los neuropéptidos de la orexina (OxA y OxB) son péptidos de 33 y 28 aminoácidos, respectivamente, producidos por proteólisis de un precursor común, la prepro-orexina. La producción tiene lugar en neuronas del hipotálamo que se proyectan a zonas del cerebro implicadas en el estado de sueño-vigilia, la regulación de la ingesta de alimentos, el pánico, la ansiedad, la emoción, la recompensa y los comportamientos adictivos. El papel en la recompensa, el comportamiento alimentario y la ansiedad se atribuye al subtipo de receptor de orexina 1, mientras que el papel en el sueño se ha atribuido al receptor de orexina 2 (OX2R). Los receptores de orexina 1 se encuentran en el cerebro, el sistema nervioso entérico y el intestino.

Se ha realizado una amplia validación preclínica de este mecanismo de acción en modelos animales de trastornos adictivos mediante el uso de antagonistas de OX1R de primera generación.

Se han probado varios antagonistas de OX1R en modelos preclínicos relevantes para el TAC, tales como el acceso impredecible e intermitente a alimentos altamente palatables (con o sin estrés), por medio del cual se entrena a los animales para que se den atracones. Los antagonistas selectivos del OX1R han demostrado ser muy eficaces para reducir los atracones.

Los antagonistas selectivos de OX1R también han demostrado ser altamente eficaces en modelos animales de dependencia del alcohol y consumo compulsivo de alcohol. En un modelo de ingesta voluntaria de etanol los ratones tratados con un antagonista selectivo de OX1R mostraron una reducción significativa del consumo de etanol que disminuyó de forma dosis dependiente, (López M. F. et al., *Brain Res.*, 2016 abril 1, 1636, 74-80). En otra publicación en la que se utilizó el paradigma de beber en la oscuridad, que modela el consumo de alcohol en atracones, la infusión central de un antagonista de OX1R atenuó las primeras fases del consumo de alcohol en atracones (Olney J. J., et al., *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2017, 41(3):551-561; Olney J. J., et al., *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2015; 39(1):21-29).

En la deshabituación tabáquica se ha demostrado eficacia en modelos de roedores de comportamiento de búsqueda de nicotina por medio de los cuales se demostró que los antagonistas de OX1R bloquean la reinstalación inducida por estrés, así como la respuesta de ansiedad inducida por nicotina (Plaza-Zabala A., et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38, 1724-1736). En otro estudio se demostró que el antagonismo del OX1R bloqueaba la recompensa relacionada con la nicotina, medida por la inversión de la disminución de los umbrales de autoestimulación intracraneal inducida por la nicotina (Hollander J. A., et al., *PNAS*, 2008, 105(49), 19480-19485).

Apoyando la probable utilidad del antagonismo de OX1R como probable terapéutica para trastornos adictivos amplios la señalización orexigénica a través del receptor OX1 se ha implicado en varios otros trastornos adictivos y los antagonistas de OX1R han demostrado eficacia en varios modelos animales de adicción incluyendo cocaína, heroína y anfetamina (Smith y Aston-Jones, *Eur. J. Neurosci.*, 2012; 35(5):798-804; Hutcheson D. M., et al., *Behavioural Pharmacology*, 2011, 22(2), 173-181; Smith R. et al., *Eur. J. Neurosci.*, 2009; 30(3):493-503).

La implicación de las orexinas en la modulación del miedo se ha demostrado en modelos de roedores. Los ratones que carecen de OX1R mostraron respuestas de congelación deterioradas y una expresión reducida de *zif268* (un GIT (gen inmediato temprano) que se considera un marcador de activación neuronal) en la amígdala lateral en paradigmas de condicionamiento del miedo tanto inducido como contextual. Se ha demostrado que el antagonista dual de la orexina almorexante reduce las respuestas de sobresalto potenciadas por el miedo en ratas. (Flores A. et al., Trends in Neurosciences, septiembre de 2015, Vo. 38, Núm. 9, 550-559). Las orexinas también modulan la extinción de la memoria aversiva adquirida. Por ejemplo, el bloqueo de OX1R con un antagonista de OX1R centralmente activo SB334867 facilitó la consolidación de la extinción del miedo tanto en pruebas contextuales como con claves, mientras que la infusión de orexina A deterioró esta respuesta.

También se ha confirmado el papel de la orexina en el trastorno de pánico. Las ratas propensas al pánico que fueron pretratadas sistemáticamente con SB334867 mostraron una atenuación del comportamiento ansioso y de las respuestas locomotoras y cardioexcitatorias inducidas por la provocación de lactato. El SB408124 (otro antagonista del OX1R) también atenuó los aumentos de la actividad locomotora y las respuestas taquicárdicas inducidas por el lactato sódico en otro grupo de ratas propensas al pánico en comparación con el vehículo (Johnson P. L., et al., Progress in Brain Research, Vol. 198, Capítulo 9, A. Shekhar Ed.).

Aunque no se ha logrado ninguna prueba de concepto con antagonistas de OX1R en la clínica, se han probado ampliamente varios compuestos antagonistas duales de receptores de orexina (ADRO) (generalmente equipotentes en OX1R y OX2R) en ensayos clínicos a gran escala. Los únicos acontecimientos adversos notificados (relacionados con el sueño y la dependencia) son atribuibles al antagonismo OX2R. Esto subraya la necesidad de un antagonista selectivo de OX1R y también indica que tal compuesto sería seguro y bien tolerado.

Con la elucidación de papeles distintos para OX1R y OX2R, los antagonistas de OX1R han recibido mucha atención para el tratamiento de trastornos adictivos y relacionados con la ansiedad. Se cree que los antagonistas de OX1R son especialmente útiles en el tratamiento de trastornos adictivos, en concreto el trastorno por atracón (TAC), el trastorno por consumo de alcohol (TCA) y el tabaquismo, debido a que se sabe que los estímulos de recompensa desencadenan la liberación de dopamina y las orexinas potencian esta señalización, mientras que el antagonismo de OX1R la normaliza (Narita M. et al., J. Neurosci., 2006, 26(2): 398-405).

Confirmando la especificidad de esta respuesta como un efecto impulsado por OX1R, los antagonistas de OX2R no fueron eficaces en modelos preclínicos relevantes para TAC y los antagonistas duales de receptores de orexina (ADRO), aunque tenían eficacia, estaban lastrados por efectos sedantes como los antagonistas de OX2R (Piccoli L., et al., Neuropsychopharmacology, 2012, 37, 1999-2011; Vickers S. P. et al., J. Psychopharmacology, 2015, 29(12):1290-1307).

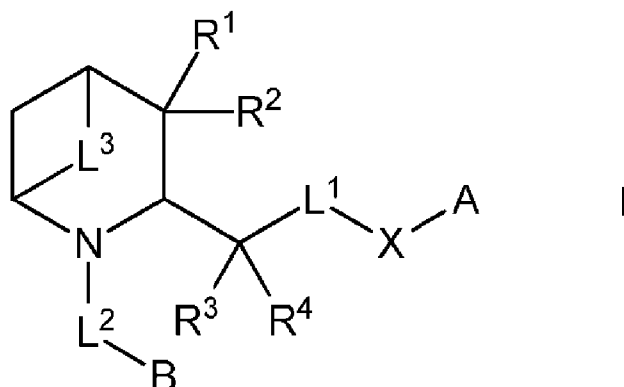
También se ha demostrado que los antagonistas de OX1R bloquean los atracones sin afectar al consumo normal de alimentos. Este es un factor potencial altamente diferenciador para los antagonistas OX1R en el SCC, ya que otros mecanismos potenciales, tales como los antagonistas opioides, probablemente causen anhedonia y los estimulantes probablemente afectan al apetito y provoquen trastornos del sueño.

Hemos identificado una serie de antagonistas de OX1R, muchos de los cuales son altamente selectivos para OX1R sobre otras dianas y tienen cualidades similares a fármacos favorables.

La enumeración o discusión de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta especificación no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

Divulgación de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



en la que:

L¹ representa un enlace directo o $-\text{[CR}^6\text{R}^6\text{]-}$;

X representa un enlace directo, $-\text{O-}$, $-\text{N(R}^x\text{)-}$, $-\text{CH}_2\text{-}$ o $-\text{S-}$;

A representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q¹;

5 L² representa un enlace directo o $-\text{C(=O)-}$;

B representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q²;

L³ representa $-\text{CH}_2\text{-}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$;

10 R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, C₁₋₁₂ alquilo, C₂₋₁₂ alquenoilo, C₂₋₁₂ alquiniilo o C₃₋₁₂ cicloalquilo (estos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E¹); o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O, C=C(R¹⁰)R¹¹ o un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes E²;

15 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, C₁₋₁₂ alquilo, C₂₋₁₂ alquenoilo, C₂₋₁₂ alquiniilo o C₃₋₆ cicloalquilo (estos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E³); o cualquier par pertinente de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, C=O o un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes E⁴;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;

20 R^x representa hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halo);

Q¹ y Q² representan independientemente halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NHCOR}^{12}$, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, $-\text{O-C}_{1-6}$ alquilo, arilo o heteroarilo (estos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo));

25 E¹, E², E³ y E⁴ representan independientemente halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;

R¹² representa C₁₋₆ alquilo o fenilo;

o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

cuyos compuestos, sales, ésteres, amidas y solvatos se denominarán en lo sucesivo "los compuestos de la invención".

30 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo por reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguida de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, mediante el uso de técnicas estándar (por ejemplo *in vacuo*, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal con otro contraión, por ejemplo mediante el uso de una resina de intercambio iónico adecuada.

35 Por "sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida o solvato del mismo", se incluyen solvatos de tales sales.

40 Para los fines de la presente invención, los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención (así como las sales o solvatos de dichos ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables) también se incluyen dentro del alcance de la invención. Los ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden tener un grupo apropiado, por ejemplo un grupo ácido, un grupo alcohol o un grupo amina, convertido en el éster o amida apropiado. Por ejemplo, los ésteres farmacéuticamente aceptables (de ácidos carboxílicos o alcoholes) que pueden mencionarse incluyen ésteres de C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituidos, C₅₋₁₀ arilo y/o C₅₋₁₀ arilo-C₁₋₆ alquilo. Las amidas farmacéuticamente aceptables (de ácidos carboxílicos o aminas) que pueden mencionarse incluyen las de fórmula $-\text{C(O)N(R}^1\text{)R}^2$ o $-\text{N(R}^3\text{)C(O)R}^4$, en las que R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₅₋₁₀ arilo, o C₅₋₁₀ arilo-C₁₋₆ alquilo-. Preferentemente, los grupos alquilo C₁₋₆ que pueden mencionarse en el contexto de dichos ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables no son cíclicos, por ejemplo, lineales y/o ramificados.

Otros compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen derivados carbamato, carboxamido o ureido, por ejemplo, tales derivados de grupos funcionales amino existentes.

50 El término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral.

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y pueden así existir como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) sobre cada doble enlace individual. Los isómeros posicionales también pueden ser abarcados por los compuestos de la invención. Todos estos isómeros (por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, se abarcan las formas cis- y trans-) y sus mezclas se incluyen en el ámbito de la invención (por ejemplo, los isómeros posicionales simples y las mezclas de isómeros posicionales pueden incluirse en el ámbito de la invención).

Los compuestos de la invención también pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas (o tautómeros) y sus mezclas están incluidas en el ámbito de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se relaciona con isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles *por medio de* una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones *vía* migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden presentar óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros pueden separarse por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los distintos estereoisómeros pueden aislarse por separación de una mezcla racémica o de otro tipo de los compuestos por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden obtenerse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causen racemización o epimerización (es decir, un procedimiento de "piscina quiral"), por reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar quiral" que pueda eliminarse posteriormente en una etapa adecuada, por derivatización (es decir, una resolución, incluida una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homociral seguido de la separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales como la cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral apropiado o un catalizador quiral, todo ello en condiciones conocidas por el experto.

Todos los estereoisómeros (incluidos pero no limitados a diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros) y mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas) se incluyen dentro del alcance de la invención.

En las estructuras mostradas en la presente memoria descriptiva, en la que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica por medio de una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los recitados en la presente memoria descriptiva, pero por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza (o el más abundante que se encuentra en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente memoria descriptiva se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y sustratos. Los isótopos tritados (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por tanto, puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Salvo que se indique lo contrario, los términos C_{1-q} alquilo, y C_{1-q} alquileo, grupos (en los que q es el límite superior del intervalo) definidos en la presente memoria descriptiva pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, ser de cadena ramificada. Del mismo modo, a menos que se indique lo contrario, los grupos C_{2-q} alqueno, C_{2-q} alqueno, C_{2-q} alquino y C_{2-q} alquino (donde q es el límite superior del intervalo) definidos en la presente memoria descriptiva pueden ser de cadena recta o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, de cadena ramificada.

Los grupos cicloalquilo C_{3-q} (en los que q es el límite superior del intervalo) que pueden mencionarse pueden ser grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, cuyos grupos cicloalquilo pueden además estar unidos por puentes (formando así, por ejemplo, sistemas de anillos fusionados tales como tres grupos cicloalquilo fusionados). Tales grupos

cicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más enlaces dobles o triples (formando, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo o cicloalquinilo). Los sustituyentes pueden fijarse en cualquier punto del grupo cicloalquilo. Además, cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) tales grupos cicloalquilo también pueden ser parcialmente cíclicos, por ejemplo, formando un grupo alquilo-cicloalquilo. Para evitar dudas, los sustituyentes opcionales también pueden ser otros grupos cíclicos, que pueden unirse *a través de* un único átomo de carbono común a ambos anillos, formando así un espirociclo.

El término "halo", cuando se utiliza en la presente memoria descriptiva, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los grupos heterocicloalquilo que pueden mencionarse incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos no aromáticos en los que al menos uno (por ejemplo, de uno a cuatro) de los átomos del sistema de anillos es distinto del carbono (es decir, un heteroátomo), y en los que el número total de átomos del sistema de anillos es de cinco a diez. Tales grupos heterocicloalquilo también pueden estar unidos por puentes. Además, tales grupos heterocicloalquilo pueden ser saturados o insaturados y contener uno o más enlaces dobles y/o triples, formando por ejemplo un grupo C_{2-q} heterocicloalquenilo (en el que q es el límite superior del intervalo) o un grupo C_{7-q} heterocicloalquinilo. Entre los grupos heterocicloalquilo C_{2-q} que pueden mencionarse se encuentran el 7-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, el 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, el 6-azabicyclo[3.2,1]octanilo, el 8-azabicyclo-[3.2,1]octanilo, aziridinilo, azetidino, dihidropirani, dihidropiridilo, dihidropirrolilo (incluido el 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (incluido el 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (incluidos el 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), ditianilo (incluido el 1,4-ditianilo), ditiolanilo (incluido el 1,3-ditiolanilo), imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptanilo, 6-oxabicyclo-[3.2,1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropirani, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), tietanilo, tiiranilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, tritiano (incluido 1,3,5-tritiano), tropanilo y similares. Los sustituyentes de los grupos heterocicloalquilo pueden, en su caso, estar situados en cualquier átomo del sistema de anillos, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocicloalquilo puede ser *a través de* cualquier átomo del sistema de anillos, incluido (cuando proceda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos heterocicloalquilo también pueden estar en forma oxidada N- o S- (es decir, esos heteroátomos pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes =O, según proceda). Como se indica en la presente memoria descriptiva, otros átomos de carbono de los grupos heterocicloalquilo mencionados en la presente memoria descriptiva también pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes =O. Para evitar dudas, los sustituyentes opcionales también pueden ser otros grupos cíclicos, que pueden estar unidos *a través de* un único átomo de carbono común a ambos anillos (formando así un espirociclo).

Para evitar dudas, el término "bicíclico" (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de grupos heterocicloalquilo) se relaciona con grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos se forma entre dos átomos adyacentes del primer anillo. El término "puenteado" (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) se relaciona con grupos monocíclicos o bicíclicos en los que dos átomos no adyacentes están unidos por una cadena de alquileo o heteroalquileo (según proceda).

Los grupos arilo que pueden mencionarse incluyen grupos C_{6-10} arilo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y tener entre 6 y 10 átomos de carbono en el anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Los grupos arilo C_{6-10} incluyen el fenilo, el naftilo y similares, tal como el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El punto de unión de los grupos arilo puede ser *a través de* cualquier átomo del sistema de anillos. Sin embargo, cuando los grupos arilo son bicíclicos, están unidos al resto de la molécula *por medio de* un anillo aromático. Para evitar dudas, los sustituyentes opcionales incluyen los definidos en la presente memoria descriptiva y también incluyen sustituyentes =O que pueden unirse a cualquier anillo no aromático de un grupo arilo policíclico (por ejemplo, bicíclico) (sin embargo, en una realización, no se incluyen los sustituyentes =O). Para evitar dudas, los sustituyentes opcionales también pueden ser otros grupos cíclicos, que pueden estar unidos, cuando se unen a un anillo no aromático de un grupo arilo, a través de un átomo de carbono común a ambos anillos (formando así un espirociclo).

A menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" cuando se utiliza en la presente memoria descriptiva se relaciona con un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomo(s) (por ejemplo, de uno a cuatro heteroátomos) preferentemente seleccionados entre N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 10 miembros y pueden ser monocíclicos o bicíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático monocíclico o bicíclico). Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son bicíclicos, están unidos al resto de la molécula *por medio de* un anillo aromático. Los grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiadiazolilo (incluido el 2,1,3-benzotiadiazolilo), benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluido el 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluido el 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluido el 1,6-naftiridinilo o, preferentemente, el 1,5-naftiridinilo y el 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidroquinolinilo (incluidos 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y

- 5,6,7,8-tetrahidroquinolino), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluidos 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes de los grupos heteroarilo pueden, en su caso, estar situados en cualquier átomo del sistema de anillos, incluido un heteroátomo. Para evitar dudas, los sustituyentes opcionales incluyen los definidos en la presente memoria descriptiva y también incluyen los sustituyentes =O que pueden unirse a cualquier anillo no aromático de un grupo heteroarilo bicíclico (pero, en una realización, no se incluyen los sustituyentes =O). El punto de unión de los grupos heteroarilo puede ser *a través de* cualquier átomo del sistema de anillos, incluido (cuando proceda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo de cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema de anillos.
- En el caso en que se especifique que el heteroarilo es bicíclico, entonces puede consistir en un anillo monocíclico de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo heteroarilo monocíclico) fusionado con otro anillo de cinco, seis o siete miembros (por ejemplo, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico).
- Los heteroátomos que pueden mencionarse incluyen fósforo, silicio, boro y, preferentemente, oxígeno, nitrógeno y azufre.
- Para evitar dudas, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención pueda ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son en modo alguno interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que hay más de un sustituyente Q^2 presente, entonces esos sustituyentes Q^2 pueden ser iguales o diferentes. Además, en el caso en que haya dos sustituyentes R^7 presentes, en los que un R^7 esté presente en el contexto de R^1 y el otro esté presente en el contexto de R^2 , entonces esos grupos R^7 pueden o no ser los mismos.
- Para evitar dudas, en el caso de que haya sustituyentes cíclicos (por ejemplo, grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo) presentes en grupos (tales como grupos alquilo), dichos sustituyentes cíclicos pueden estar unidos al mismo átomo de carbono, formando así, por ejemplo, un grupo espirocíclico.
- Todas las características individuales (por ejemplo, características preferentes) mencionadas en la presente memoria descriptiva pueden tomarse aisladamente o en combinación con cualquier otra característica (incluyendo característica preferente) mencionada en la presente memoria descriptiva (por lo tanto, las características preferentes pueden tomarse en conjunción con otras características preferentes, o independientemente de ellas).
- El experto apreciará que los compuestos de la invención objeto de la presente invención incluyen aquellos que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente robustos para sobrevivir al aislamiento de, por ejemplo, una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza.
- Para evitar dudas, cuando se emplee en la presente memoria descriptiva un término tal como " E^1 a E^4 ", el experto entenderá que se relaciona con E^1 , E^2 , E^3 y E^4 , inclusive.
- Cuando se utiliza una frase como "*cualquier par pertinente de R^3 , R^4 , R^5 y R^6* ", el experto entenderá que se relaciona con cualquier par de tales grupos cuando dichos grupos estén enlazados al mismo átomo. Así, la frase mencionada se refiere o bien al par R^3 y R^4 o bien al par R^5 y R^6 (o a ambos pares simultáneamente).
- En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la invención como se definen anteriormente pero en los que X representa -O-, -N(R^x)- o -CH₂- (tal como X representa -O- o -N(R^x)-). En estas y otras realizaciones, R^x es preferentemente H. En otra realización, allí están proporcionados compuestos de la invención como fueron definidos anteriormente pero en los que X no representa -N(R^x)-, preferentemente en los que X representa -O-.
- En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la invención como se definen anteriormente pero en los que X representa -N(R^x)- (tal como -NH-).
- Los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que -L¹-X-en conjunto representan -O-, -N(R^x)-, -CH₂- o -[CR⁵R⁶]-O-. En otra realización, -L¹-X-en conjunto representan -O-, -N(R^x)- o -[CR⁵R⁶]-O- (por ejemplo -O-, -NH- o -CH₂-O-).
- En una realización de la invención, R^x representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo de metilo (por ejemplo -CH₂-C₃H₅).
- Otros compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que L² representa -C(=O)-.
- Los compuestos preferentes de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que L³ representa -CH₂-.
- En una realización, R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, -OR⁷, -NR⁸R⁹, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E¹); o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O.

En otra realización, al menos uno de R^1 y R^2 representa hidrógeno. Otros compuestos particulares de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que al menos uno de R^1 y R^2 no representa hidrógeno.

En otra realización, R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, $-OR^7$ o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo. En una realización particular, R^1 representa hidrógeno, halógeno, $-OR^7$ o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo, y R^2 representa hidrógeno.

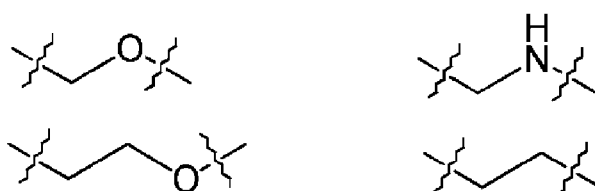
En otra realización más, R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, metilo o fluoro. En una realización particular, R^1 representa hidrógeno, metilo o fluoro, y R^2 representa hidrógeno. Para evitar dudas, cuando uno de R^1 y R^2 representa un grupo no hidrógeno (por ejemplo, metilo), dicho grupo no hidrógeno puede estar situado bien *cis*- o bien *trans*- al fragmento que contiene L^1-X-A . Compuestos en los que uno de R^1 y R^2 representa un grupo no hidrógeno (por ejemplo, metilo) y dicho grupo no hidrógeno en R^1/R^2 está orientado *cis* hacia el fragmento que contiene L^1-X-A han resultado tener niveles de actividad aumentados en comparación con compuestos en los que dichos grupos están orientados en la configuración *trans*. Esta diferencia es particularmente evidente para compuestos en los que X representa $-N(R^x)-$. Así, en otra realización, uno de R^1 y R^2 representa un grupo no hidrógeno (por ejemplo, metilo) que está orientado *cis* al fragmento que contiene L^1-X-A (por ejemplo, *cis* al fragmento que contiene $L^1-N(R^x)-A$).

Los compuestos preferentes de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 (si están presentes) representan independientemente hidrógeno, fluoro, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E^3); o cualquier par pertinente de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, $C=O$.

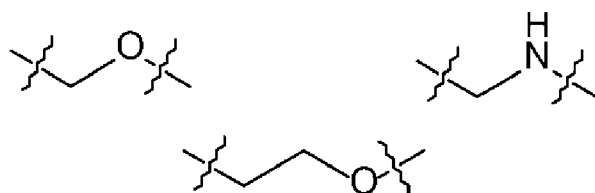
Otros compuestos preferentes incluyen aquellos en los que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo.

En una realización particular, cada R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representa independientemente hidrógeno o metilo. Más preferentemente, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 (si están presentes) representan todos hidrógeno.

El enlazador entre el sistema de anillos puenteados del núcleo y A (es decir, el enlazador representado por $-[CR^3R^4]-L^1-X-$) tiene preferentemente una de las estructuras siguientes:

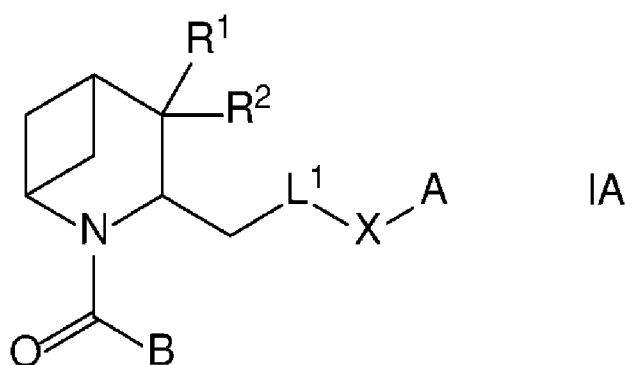


Más preferentemente, el enlazador representado por $-[CR^3R^4]-L^1-X-$ tiene una de las estructuras siguientes:



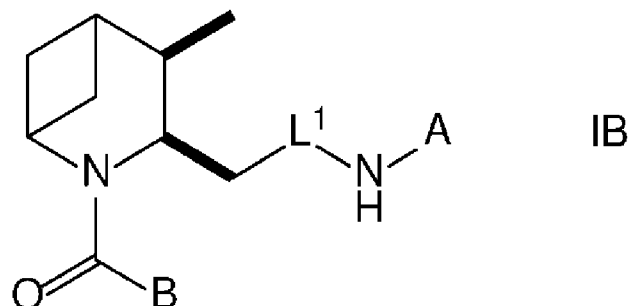
El más preferente de estos enlazadores es $-CH_2O-$. Otro enlazador preferente es $-CH_2NH-$.

Los compuestos particulares de la invención que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula IA:



en la que R^1 , R^2 , L^1 , A y B son como se definen con respecto a los compuestos de fórmula I, y X representa $-S-$, $-CH_2-$ o preferentemente $-NH-$ u $-O-$, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particulares de la invención que pueden mencionarse incluyen compuestos de fórmula IB:



en la que L¹, A y B son como se definen con respecto a los compuestos de fórmula I, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En los compuestos de fórmula IB, el grupo metilo (en la posición R²) y el fragmento que contiene -CH₂-L¹-NH-A están unidos al núcleo de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano en la orientación *cis*.

Los compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que R⁷ a R¹¹ representan independientemente hidrógeno o metilo.

Otros compuestos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que E¹ a E⁴ representan independientemente un grupo C₁₋₆ alquilo o preferentemente un halógeno.

- 10 En una realización (por ejemplo, para compuestos de fórmula I o IA), A representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (particularmente un grupo aromático (es decir, un grupo arilo o heteroarilo)), cada uno de los cuales está sustituido con al menos un grupo Q¹.

- En otra realización, los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo representados por A son grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen cada uno uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y, más preferentemente, N. Dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q¹ como se ha indicado anteriormente. Preferentemente A representa un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico sustituido con al menos un grupo Q¹, o un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q¹.

En otra realización más, A representa un grupo carbocíclico, es decir, un grupo arilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q¹.

- 20 En realizaciones preferentes, A representa un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos Q¹. Entre los grupos arilo y heteroarilo que pueden mencionarse a este respecto se encuentran el naftilo, el bencimidazolilo, el imidazolilo, el tiazolilo, el pirazolilo, el oxazolilo, el piridazinilo, el pirrolilo, el indazolilo, el indolilo, el isoindolilo, el isoxazolilo, el piranilo, el tiazolilo, el triazolilo (incluidos el 1,2,3-triazolilo y el 1,3,4-triazolilo) y, preferentemente, el fenilo, el piridilo, el pirimidinilo, el pirimidinilo y el 1,3,4-triazolilo, 2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo), y más preferentemente fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotiazolilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo y tiazolopiridinilo.

- En una realización (por ejemplo, para compuestos de fórmula I o IA), B representa un grupo monocíclico. Por ejemplo, B puede representar fenilo o un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Para evitar dudas, dichos grupos monocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q² como se ha indicado anteriormente.

En otra realización, B representa un grupo heterocíclico, es decir, un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q².

- En realizaciones preferentes, B representa un grupo arilo o heteroarilo (por ejemplo, un grupo aromático monocíclico), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Q². Los grupos arilo y heteroarilo particulares que pueden mencionarse a este respecto incluyen naftilo, bencimidazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, piranilo, quinazolinilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo), y más preferentemente fenilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazopiridinilo e imidazopirazinilo.

- En otra realización preferente (por ejemplo, para compuestos de fórmula I o IA), tanto A como B son grupos aromáticos. Es decir, A y B representan preferentemente de forma independiente un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q¹ o Q², de acuerdo con proceda.

- En otra realización preferente, A representa un grupo carbocíclico cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q¹, y B representa un grupo heterocíclico cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q². En un ejemplo de tal realización, al menos uno de R¹ y R² no representa hidrógeno, por ejemplo, al menos uno de R¹ y R² representa metilo o fluoro.

Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que Q¹ representa halógeno, -CN, C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, arilo o heteroarilo (cuyos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)). Por ejemplo, Q¹ puede representar halógeno o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo. En otros compuestos

5 preferentes, Q¹ representa halógeno o un grupo metilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo.

Otros compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que Q² representa halógeno, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, arilo o heteroarilo (estos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, metilo y halometilo (por ejemplo trifluorometilo)). Por ejemplo, Q² puede representar halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico (estos

10 últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo), en el que dicho grupo heteroarilo monocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O. En otros compuestos preferentes, Q² representa halógeno, -CN, metilo, ciclopropilo, metoxi o etoxi (estos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halo), o fenilo, fluorofenilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo o triazolilo (estos ocho últimos grupos

15 están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)).

Otros compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que Q² representa halógeno, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, arilo o heteroarilo (estos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)). Por ejemplo, Q² puede representar halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico (estos

20 últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo), en el que dicho grupo heteroarilo monocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O. En otros compuestos preferentes, Q² representa halógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi (estos tres últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halo), o fenilo, fluorofenilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, tiazolilo o triazolilo (estos ocho últimos grupos están

25 opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)).

Los compuestos preferentes de la invención incluyen aquellos en los que:

X representa -O-, -N(R^x)- o -CH₂-;

30 L² representa -C(=O)-;

L³ representa -CH₂-;

R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, -OR⁷, -NR⁸R⁹, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E¹); o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O;

35 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ (si están presentes) representan independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E³); o cualquier par pertinente de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, C=O;

R⁷ a R¹¹ y R^x (si están presentes) representan independientemente hidrógeno o metilo;

E¹ a E⁴ (si están presentes) representan independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ o preferentemente un halógeno;

40 A representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (particularmente un grupo arilo o heteroarilo), cada uno de los cuales está sustituido con al menos un grupo Q¹;

B representa fenilo o un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y cuyo grupo cíclico está opcionalmente sustituido con al menos un grupo Q²; y

45 Q¹ y Q² representan independientemente halógeno, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, arilo o heteroarilo (estos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)).

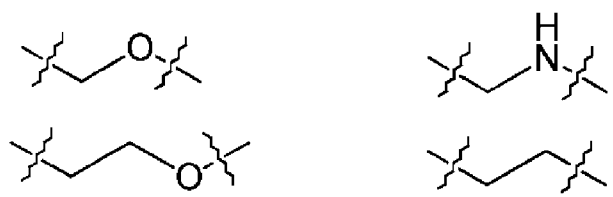
Compuestos más preferentes incluyen aquellos en los que:

L² representa -C(=O)-;

L³ representa -CH₂-;

50 R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, -OR⁷ o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;

el enlazador entre el sistema de anillos puenteados del núcleo y A (es decir, el enlazador representado por $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ $\text{L}^1\text{-X-}$) tiene una de las estructuras siguientes:



5 R^7 representa hidrógeno o metilo;

A y B representan cada uno independientemente un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q^1 o Q^2 , según proceda;

10 Q^1 representa halógeno o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo; y Q^2 representa halógeno, $-\text{CN}$, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico (estos cinco últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)) en el que dicho grupo heteroarilo monocíclico contiene además de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O.

Compuestos aún más preferentes incluyen aquellos en los que:

L^1 representa un enlace directo o CH_2 ;

15 L^2 representa $-\text{C}(=\text{O})-$;

L^3 representa $-\text{CH}_2-$;

R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o metilo;

R^3 y R^4 representan hidrógeno;

X representa $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$ (preferentemente $-\text{O}-$);

20 A representa un grupo aromático monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q^1 ;

B representa un grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q^2 ;

Q^1 representa halógeno o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo; y

25 Q^2 representa halógeno, $-\text{CN}$, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo)) en el que dicho grupo heteroarilo monocíclico contiene además de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, S y O.

Los compuestos particularmente preferentes de la invención incluyen los de los ejemplos descritos a continuación, incluyendo:

3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

30 (3R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

(3S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

(3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

(3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

35 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

(3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

(3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

(3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 5 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-clorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-clorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 10 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 15 (3S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 20 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 25 (3S)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
 3-[[4-fluorofenoxi]metil]-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[4-fluorofenoxi]metil]-2-[5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 30 3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(3-fluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(2-fluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 35 3-(4-bromofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(3,4-difluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-(4-metilfenoximetil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;

- 3-(4-clorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 2-(2-cloro-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metoxi-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 5 2-(2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 6-fluoro-2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]-1,3-benzotiazol;
- 2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quiniolina;
- 10 2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-3-[(7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il]oxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quinoxalina ;
- N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]isoquinolin-3-amina;
- N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]quinolin-2-amina;
- 6-fluoro-N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 15 (3S,4R)-4-fluoro-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-4-fluoro-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 20 (3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 25 (3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 30 (3R,4S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 35 (3R,4R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;

- (3S,4S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 1-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 7-cloro-2-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quinoxalina;
- 5 3-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[(3R,4R)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[(3R,4S)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[(3S,4S)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[(3S,4R)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 10 (3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 20 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 25 Mezcla racémica de cis-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-3-[[5-metilpiridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 30 Mezcla racémica de trans-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 35 (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- 40 (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;

- Mezcla racémica de trans-6-fluoro-2-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)-1,3-benzotiazol;
- Mezcla racémica de trans-3-[(3,4-difluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 5 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 10 Mezcla racémica de trans-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-2'-(3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-6'-metil-2,3'-bipiridina;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 20 (3R,4R)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-carbonil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 25 (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 30 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)isoquinolin-3-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina; Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 35 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinazolin-2-amina;
- 40 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 45 Mezcla racémica de cis-2-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil]-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 5 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 10 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de cis-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 20 Mezcla racémica de cis-3-[3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 25 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirazina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 30 Mezcla racémica de trans-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de trans-5-cloro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de trans-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinazolin-2-amina;
- 35 Mezcla racémica de trans-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-[(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 40 6-fluoro-N-[(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-cloro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 45 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;

- N-([(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- N-([(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- 5 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinolin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 10 6-fluoro-N-([(3R,4S)-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-([(3S,4R)-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 15 N-([(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-([(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 20 Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-([(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-([(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 25 Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-([(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 30 N-([(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([2-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-3-{3-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 35 3-[(3S,4R)-3-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 3-[(3R,4S)-3-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 40 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-([(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-([(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 45 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

- N-([{(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-([{(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 5 Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-([{(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 10 N-([{(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- N-([{(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- N-([{(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- 15 Mezcla racémica de cis-N-([2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-([{(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 20 N-([{(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- N-([{(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- 25 N-([{(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-fluoro-6-metil-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)piridin-2-amina;
- 30 Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- 6-fluoro-N-([{(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- 35 6-fluoro-N-([{(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6,7-difluoro-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- 40 Mezcla racémica de cis-4-fluoro-N-([4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)anilina;
- Mezcla racémica de cis-N-([2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-([{(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 45 N-([{(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;

- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirido[2,3-b]pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina;
- 5 N-({(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina;
- N-({(3R,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina;
- 10 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-({(3R,4S)-4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 15 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 20 N-({(3R,4S)-4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-metil-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 25 Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- 30 6-fluoro-N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 35 N-({(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- 40 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- 45 Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;

- N-[[[(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-[[[(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 5 Mezcla racémica de cis-3-{4-metil-3-[[[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]amino]metil}-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 3-[(3S,4R)-4-metil-3-[[[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]amino]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 10 3-[(3R,4S)-4-metil-3-[[[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]amino]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-[[[(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 15 N-[[[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-3-[4-metil-3-({5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 20 Mezcla racémica de cis-3-(3-[[6-fluoroquinoxalin-2-il]amino]metil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- N-[[[(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- 25 N-[[[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 30 N-[[[(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-[[[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 35 Mezcla racémica de cis-N-({2-[4-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina;
- 40 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-[[[(3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-[[[(3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 45 Mezcla racémica de cis-N-({2-[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;

- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 5 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-({(3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 10 N-({(3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-ciclopropilpirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis 5-ciclopropil-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirazin-2-amina;
- 15 Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-ciclopropilpirimidin-2-amina; y
- Mezcla racémica de cis-5-ciclopropil-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirimidin-2-amina.
- Otros compuestos que pueden mencionarse incluyen:
- 20 3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-[5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 6-({2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)piridina-2-carbonitrilo;
- 3-({4-fluorofenoxi}metil)-2-[2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-3-({4-(trifluorometil)fenoxi}metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 25 2-[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 2-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil]-3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.2.1]octano;
- 30 Mezcla racémica de cis-3-({(5-fluoropiridin-2-il)oxi}metil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.2.1]octano;
- Mezcla racémica de trans-3-({4-fluorofenoxi}metil)-4-metil-2-[6-metil-3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 35 Mezcla racémica de cis-3-({4-fluorofenoxi}metil)-4-metil-2-[2-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-({4-fluorofenoxi}metil)-4-metil-2-[6-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-2-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)-1,3-benzotiazol;
- 40 Mezcla racémica de cis-3-({4-fluorofenoxi}metil)-4-metil-2-[6-metil-3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-({4-fluorofenoxi}metil)-4-metil-2-[2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

Mezcla racémica de cis-3-[(5-fluoropirimidin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- 5 Mezcla racémica de cis-3-[(5-fluoropirimidin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- 10 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[imidazo[1,2-a]piridin-8-carbonil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[3-(1H-imidazol-1-il)-6-metilpiridin-2-carbonil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metilimidazo[1,2-a]pirazina-8-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- 15 Mezcla racémica de cis-4-fluoro-N-[-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]anilina;

Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina;

- 20 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;

Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina;

Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina;

- 25 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;

Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina; y

- 30 Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.

Compuestos particularmente preferentes son aquellos que son antagonistas de OX1R y/o OX1R/OX2R, como se define en la presente memoria descriptiva.

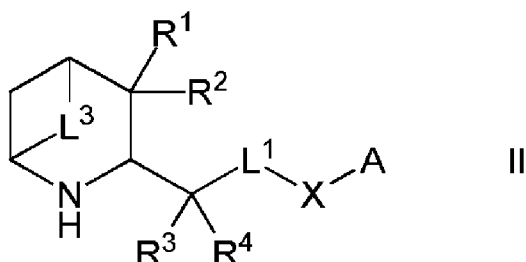
En caso de discrepancia entre los nombres y las estructuras de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente memoria descriptiva, deben prevalecer las estructuras proporcionadas.

- 35 Los compuestos de la invención pueden hacerse de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe a continuación. Además, mediante el uso de los procedimientos aquí descritos, un experto en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que entren dentro del ámbito de la presente invención. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género considerado como invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden utilizarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparatorios para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente en la presente memoria descriptiva.

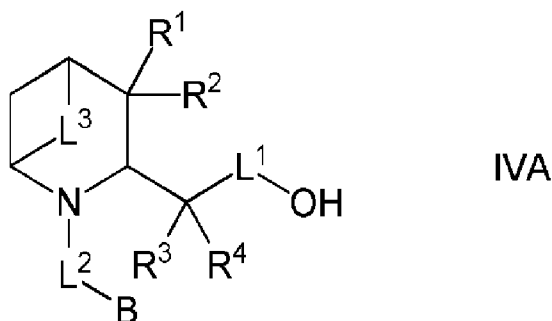
- 45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I cuyo proceso comprende:

(i) para compuestos de fórmula I en los que L² representa -C(=O)-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,



en la que L^1 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y A son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula III, $B-C(O)OH$ III en el que B es como se ha definido anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol, N,N' -diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt), (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato (HATU), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (T3P), o similares), o, alternativamente, el grupo $-C(O)OH$ puede activarse primero al haluro de acilo correspondiente (por ejemplo, $-C(O)Cl$, por tratamiento con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclururo de fósforo, o similares), junto con una base adecuada como, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , $NaOH$, KOH , K_2CO_3 , CsF , Et_3N , $(i-Pr)_2NEt$, $t-BuONa$ o $t-BuOK$ (o mezclas de los mismos) en un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N -metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, dimetoxietano (DME) o mezclas de los mismos (preferentemente se emplea un disolvente aprótico polar, por ejemplo, dioxano o DME) en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, opcionalmente en atmósfera inerte);

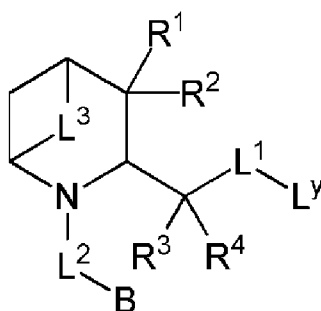
(ii) para compuestos de fórmula I en los que X representa $-O-$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IVA,



en la que L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y B son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula V, $A-OH$ V en la que A es como se ha definido anteriormente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, un dialquilazodicarboxilato (u otro agente similar apropiado para la reacción de Mitsunobu) y una trifenilfosfina) en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, opcionalmente en una atmósfera inerte);

(iii) para los compuestos de fórmula I en los que X representa $-O-$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IVA, tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula VI, $A-L^x$ VI en la que A es como se ha definido anteriormente y L^x representa un grupo saliente adecuado, como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (por ejemplo, $-OS(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CH_3$ o $-OS(O)_2PhMe$) (más preferentemente L^x representa fluoro o cloro), en presencia de una base adecuada tal como, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaH , $NaOH$, KOH , K_2CO_3 , CsF , Et_3N , $(i-Pr)_2NEt$, $t-BuONa$ o $t-BuOK$ (o mezclas de los mismos) en un disolvente adecuado como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N -metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, dimetoxietano (DME) o mezclas de los mismos (preferentemente se emplea un disolvente aprótico polar, por ejemplo, dioxano o DME);

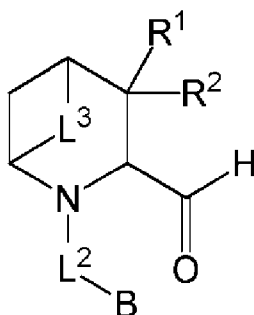
(iv) para compuestos de fórmula I en los que X representa $-O-$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula VII,



VII

en la que L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y B son como se han definido anteriormente y L^y representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, como se ha definido anteriormente con respecto a L^x , con un compuesto de fórmula V como se ha definido anteriormente, y en condiciones como las definidas anteriormente para la etapa iii);

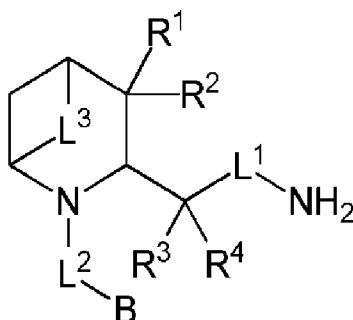
(v) para compuestos de fórmula I en los que X representa -NH-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula VIII,



VIII

en la que L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , y B son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula IX, A-NH₂ IX en la que A es como se ha definido anteriormente, en condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo en un procedimiento "una-olla" en presencia de un agente reductor apropiado, tal como un agente reductor quimioselectivo tal como cianoborohidruro de sodio o, preferentemente, triacetoxiborohidruro de sodio, o similar. Alternativamente, tales reacciones pueden realizarse en dos etapas, por ejemplo, una etapa de condensación (en presencia, por ejemplo, de un agente deshidratante tal como el trimetil ortoformato o MgSO₄ o tamices moleculares, etc.) seguida de una etapa de reducción (por ejemplo, por medio de reacción en presencia de un agente reductor tal como el quimioselectivo mencionado anteriormente o NaBH₄, AlH₄, o similares); o bien

(vi) para compuestos de fórmula I en los que X representa -NH-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IVB,



IVB

en la que L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y B son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula VI como se define anteriormente, en presencia de una base adecuada tal como Na₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaH, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (*i*-Pr)₂NEt, *t*-BuONa o *t*-BuOK (o mezclas de los mismos) en un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, etanol, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahydrofurano, dimetoxietano (DME) o mezclas de los mismos (preferentemente se emplea un disolvente aprótico polar, por ejemplo, dioxano o DME), por ejemplo, dioxano o DME). Esta reacción puede realizarse, por ejemplo, en presencia de un sistema catalizador adecuado, por ejemplo un metal (o una sal o complejo del mismo) tal como Pd₂(dba)₃, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, o Pd(Ph₃P)₄ (es decir, tetrakis(trifenilfosfina) de paladio), y un ligando tal como *t*-Bu₃P,

(C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(o-Tol)₃, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,2-bis(difenilfosfino)-etano, 2,2'-bis(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bi-naftilo, 1,1', 1'-bis(difenilfosfino-ferroceno), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, xantfos, o una mezcla de los mismos, en condiciones adecuadas conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, para una reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig.

Los compuestos de las fórmulas II, IVA, IVB, VII y VIII pueden prepararse por medio de reacciones análogas a las descritas en la presente memoria descriptiva (en particular en las preparaciones y Ejemplos), por ejemplo mediante el uso de una o más de las siguientes transformaciones específicas:

(i) reducciones, por ejemplo de un ácido carboxílico (o éster) a un aldehído o un alcohol, mediante el uso de condiciones reductoras apropiadas (por ejemplo, -C(O)OH (o un éster del mismo), puede convertirse en un grupo -C(O)H o -CH₂-OH, mediante el uso de DIBAL y LiAlH₄, respectivamente (o agentes reductores quimiosselectivos similares));

(ii) reducciones de un grupo aldehído (-C(O)H) a un grupo alcohol (-CH₂OH), mediante el uso de condiciones de reducción adecuadas como las mencionadas en el inciso i) anterior;

(iii) oxidaciones, por ejemplo de una fracción que contenga un grupo alcohol (por ejemplo -CH₂OH) a un aldehído (por ejemplo -C(O)H) o de una fracción -S- a una fracción -S(O)- o -S(O)₂- (o la reacción de reducción inversa), por ejemplo en presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo MnO₂ o mcpba o similares;

(iv) aminación reductora de un aldehído y una amina, en condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo en procedimiento "una-olla" en presencia de un agente reductor apropiado, tal como un agente reductor quimiosselectivo tal como el cianoborohidruro sódico o, preferentemente, el triacetoxiborohidruro sódico, o similares. Alternativamente, tales reacciones pueden realizarse en dos etapas, por ejemplo una etapa de condensación (en presencia, por ejemplo, de un agente deshidratante como el trimetil ortoformato o MgSO₄ o tamices moleculares, etc.) seguida de una etapa de reducción (por ejemplo por reacción en presencia de un agente reductor tal como uno quimiosselectivo mencionado anteriormente o NaBH₄, AlH₄, o similares), por ejemplo, la conversión de -NH₂ en -N(H)-isopropilo por condensación en presencia de acetona (H₃C-C(O)-CH₃) seguida de reducción en presencia de un agente reductor tal como el cianoborohidruro sódico (es decir, es decir, una aminación reductora global);

v) formación de una amida o sulfonamida, por ejemplo por medio de reacción de un cloruro de sulfonilo con una amina o por medio de una reacción de acoplamiento de amidas, es decir, la formación de una amida a partir de un ácido carboxílico (o de un éster del mismo), por ejemplo -C(O)OH (o un éster del mismo), puede convertirse en un grupo -C(O)NR₂, y dicha reacción puede (por ejemplo, para el -COOH) realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1p. ej. para -COOH) realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, o similares) o, en el caso de un éster (por ejemplo, -C(O)OCH₃ o -C(O)OCH₂CH₃), puede realizarse en presencia de, por ejemplo, trimetilaluminio, o, alternativamente, el grupo -C(O)OH puede activarse primero al haluro de acilo correspondiente (por ejemplo -C(O)Cl, por medio de tratamiento con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclururo de fósforo, o similares), y, en todos los casos, el compuesto correspondiente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula HNR₂, en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, una base adecuada y/o en una atmósfera inerte);

(vi) conversión de una amida primaria en un grupo funcional nitrilo, por ejemplo en condiciones de reacción de deshidratación, por ejemplo en presencia de POCl₃, o similares;

(vii) reacciones de sustitución nucleofílica (por ejemplo, sustitución nucleofílica aromática), en las que cualquier nucleófilo sustituye a un grupo saliente, por ejemplo, una amina puede sustituir a un grupo saliente -S(O)CH₃;

(viii) transformación de un grupo metoxi en un grupo hidroxilo, por reacción en presencia de un reactivo adecuado, como el complejo fluoruro de boro-dimetil sulfuro o BBr₃ (por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado como el diclorometano);

(ix) reacciones de alquilación, acilación o sulfonilación, que pueden realizarse en presencia de base y disolvente (como los descritos anteriormente);

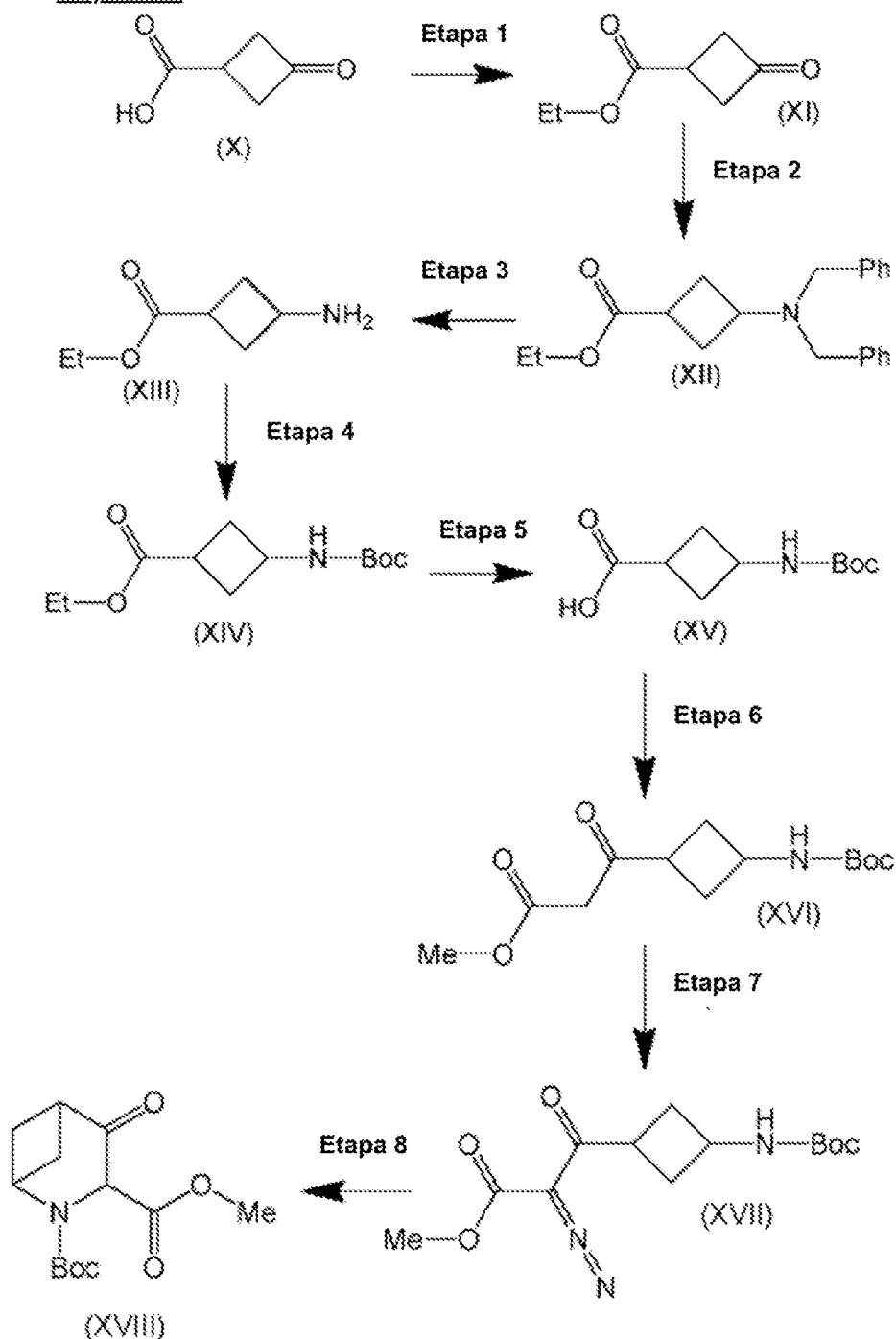
(x) etapas específicas de desprotección, tales como la desprotección de un grupo protector *N*-Boc por reacción en presencia de un ácido, o bien, un grupo hidroxilo protegido como un éter de sililo (por ejemplo, un grupo protector *tert*-butil-dimetilsililo) puede desprotegerse por reacción con una fuente de iones fluoruro, por ejemplo, empleando el reactivo fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF);

(xi) hidrogenación de un sistema insaturado (por ejemplo, un doble enlace carbono-carbono) por reducción en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador adecuado (tal como un catalizador a base de paladio, por ejemplo Pd/C);

5 (xii) transformación de un hidroxicarbono en un alqueno (reacción de deshidratación), por reacción en presencia de un reactivo adecuado, tal como el que convierte el alcohol en un grupo saliente adecuado, opcionalmente junto con una base.

10 Los compuestos de fórmula I que contienen un núcleo de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano pueden prepararse usando procedimientos sintéticos convencionales por ejemplo, pero no limitados a, los que incluyen las rutas esbozadas en el Esquema 1 a continuación para la formación de la fracción de 4-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo 3-metilo.

Esquema 1



Etapa 1

El compuesto de fórmula XI puede obtenerse por esterificación de un compuesto de fórmula X (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich) en condiciones bibliográficas estándar, tales como por reacción con trietilortoacetato en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a reflujo.

Etapas 2

- 5 El compuesto de fórmula XII puede obtenerse por aminación reductora y del compuesto XI con una bencilamina, en un disolvente adecuado, tal como THF, en presencia de un agente reductor como $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$,

Etapas 3

- 10 El compuesto de fórmula XIII puede obtenerse a partir del compuesto XII eliminando los grupos bencilo por medio de hidrogenólisis, por ejemplo, mediante el uso de formiato de amonio y paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol a reflujo.

Etapas 4

- 15 El compuesto de fórmula XIV puede obtenerse por N-protección del compuesto XIII en condiciones estándar de la bibliografía, tales como por reacción con Di-*tert*-dicarbonato de butilo en una mezcla de THF/agua, en presencia de una base adecuada, tal como Na_2CO_3 , a una temperatura en torno a 0 °C.

Etapas 5

El compuesto de fórmula XV puede obtenerse por hidrólisis de un compuesto de fórmula XIV en presencia de bases tales como hidróxido de litio o de sodio.

Etapas 6

- 20 El compuesto de fórmula XVI puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula XV con un derivado de éster de acetilo, tal como el ácido de Meldrum en presencia de una base adecuada, tal como DMAP.

Etapas 7

El compuesto de fórmula XVII puede obtenerse por medio de una reacción de diazotransferencia a partir de un compuesto de fórmula XVI en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, llevando a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente.

Etapas 8

- 25 El compuesto de fórmula XVIII (3-metil 4-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo) puede obtenerse por ciclación de un compuesto de fórmula XVII usando un catalizador adecuado, tal como un catalizador de Rodio II, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, típicamente a temperatura de reflujo.

- 30 Los sustituyentes R^1 a R^6 , A y B (o sustituyentes de los mismos, por ejemplo definidos por Q^1 o Q^2) en compuestos finales de la invención o intermedios relevantes pueden modificarse una o más veces, después o durante los procesos descritos anteriormente por medio de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales procedimientos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones o nitraciones. Tales reacciones pueden dar lugar a la formación de un compuesto final simétrico o asimétrico de la invención o intermedio. Los grupos precursores pueden cambiarse a un grupo de este tipo diferente, o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción. Por ejemplo, en los casos en los que hay un $-\text{CO}_2\text{H}$ presente, el experto apreciará que en cualquier etapa durante la síntesis (por ejemplo, la etapa final), el grupo éster relevante puede hidrolizarse para formar un grupo funcional de ácido carboxílico.

- 40 Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción mediante el uso de técnicas convencionales (por ejemplo, recristalizaciones).

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios por medio de grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados.

- 45 Los grupos protectores pueden eliminarse de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe a continuación. Por ejemplo, los compuestos/intermedios protegidos descritos en la presente memoria descriptiva pueden convertirse químicamente en compuestos desprotegidos por medio de técnicas de desprotección estándar.

- 50 El tipo de química implicada dictará la necesidad, y el tipo, de grupos protectores, así como la secuencia para llevar a cabo la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Grupos protectores en síntesis orgánica", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Usos médicos y farmacéuticos

5 Los compuestos de la invención se indican como productos farmacéuticos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso como medicamento.

10 Los compuestos de la invención son compuestos de fórmula I tal como se definen en las reivindicaciones. No obstante, pueden existir o prepararse ciertos derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, "protegidos") de compuestos de la invención que no entran en el ámbito literal de las reivindicaciones y que pueden no poseer tal actividad, pero que pueden administrarse por vía parenteral u oral y metabolizarse posteriormente en el organismo para formar compuestos de la invención. Dichos compuestos (que pueden poseer cierta actividad farmacológica, siempre que dicha actividad sea sensiblemente inferior a la de los compuestos "activos" a los que se metabolizan) pueden, por tanto, describirse como "profármacos" de compuestos de la invención. Un "profármaco de un compuesto de la invención" es como se define anteriormente, incluyendo compuestos que forman un compuesto de la invención, en una cantidad experimentalmente detectable, dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo, alrededor de 15 1Hora), después de la administración oral o parenteral.

Ciertos compuestos de la invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, o poseerla en grado mínimo, pero pueden administrarse por vía parenteral u oral, y posteriormente metabolizarse en el organismo para formar compuestos de la invención que poseen actividad farmacológica como tales. Tales compuestos (incluyen compuestos que pueden poseer cierta actividad farmacológica, pero que dicha actividad es sensiblemente inferior a la de los compuestos "activos" de la invención a los que se metabolizan.

20 De este modo, los compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica, y/o se metabolizan en el organismo tras la administración oral o parenteral para formar compuestos que poseen actividad farmacológica.

25 Los compuestos de la invención pueden ser antagonistas de OX1R y/o OX1R/OX2R, por ejemplo como puede demostrarse en los ensayos descritos a continuación y/o en ensayos conocidos por el experto. Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de aquellos trastornos en un individuo en el que se desea y/o requiere el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o tanto de orexina-1 como de orexina-2. Dichos compuestos antagonistas pueden describirse en la presente memoria descriptiva como "activos". Típicamente, se considera que los compuestos son eficaces como antagonistas de OX1R y/u OX1R/OX2R si presentan un pKi de al menos 6, por ejemplo, cuando se prueban por medio del ensayo de unión por proximidad de centelleo (EPC) descrito en la presente memoria descriptiva. Del mismo modo, los compuestos pueden considerarse eficaces como antagonistas de OX1R y/u OX1R/OX2R si presentan una fpKi de al menos 6, por ejemplo, cuando se ensayan mediante el uso del procedimiento de medición del calcio intracelular descrito en la presente memoria descriptiva.

35 El término "antagonismo" puede referirse a cualquier bloqueo o amortiguación medible de una respuesta biológica por medio de la unión a un receptor particular. El bloqueo o amortiguación de una respuesta biológica puede medirse por medio de los ensayos de unión descritos en la presente memoria descriptiva (en particular el ensayo de medición del calcio intracelular), como sería evidente para los expertos en la técnica. El cambio mensurable puede ser objetivo (por ejemplo, mensurable por medio de alguna prueba o marcador, por ejemplo en un ensayo o prueba *in vitro* o *in vivo*, como uno de los descritos a continuación, u otro ensayo o prueba adecuados conocidos por los expertos en la técnica) o subjetivo (por ejemplo, el individuo da una indicación de un efecto o lo siente).

40 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en un individuo en el que se desea y/o requiere el antagonismo selectivo del receptor de orexina-1. Se puede considerar que un compuesto es selectivo para el OX1R (por ejemplo, preferentemente selectivo para el OX1R sobre el OX2R) cuando el efecto antagonista con el OX1R es al menos 50 veces (por ejemplo, al menos 100 veces) mayor que con el segundo receptor (por ejemplo, el OX2R). La selectividad puede determinarse de forma similar mediante el uso de los ensayos de unión descritos en la presente memoria descriptiva (en particular el ensayo de medición del calcio intracelular) para los receptores considerados. Los compuestos que muestran un alto grado de selectividad pueden poseer ventajas adicionales en la clínica, ya que su uso sería menos probable que diera lugar a efectos biológicos que están asociados con el antagonismo del segundo receptor. En el caso de compuestos que son selectivos para OX1R sobre OX2R, tales compuestos serían ventajosamente menos propensos a inducir sedación en un individuo, que es un efecto asociado con el antagonismo de OX2R.

55 Se espera, por tanto, que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno en el que se sabe que los receptores de orexina-1 y/o orexina-2 desempeñan un papel y que se caracteriza por o se asocia con una actividad global elevada de dichos receptores. Se espera que los compuestos de la invención sean particularmente útiles en el tratamiento o prevención de trastornos en los que se desee y/o requiera un antagonismo selectivo del receptor de orexina-1. Entre estas afecciones/trastornos se incluyen la dependencia de sustancias, la adicción, un trastorno de ansiedad, un trastorno de pánico, los atracones, un trastorno compulsivo, un trastorno del control de los impulsos, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Se espera que los compuestos de la invención sean particularmente eficaces en el tratamiento o prevención de la dependencia de sustancias y la adicción. Algunos ejemplos concretos que pueden mencionarse son los atracones de comida, los atracones de bebida, la adicción al alcohol, la adicción a la nicotina, la adicción al juego y la adicción a la cocaína.

5 Los trastornos de ansiedad que pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos de la invención incluyen trastorno de ansiedad generalizada, fobias específicas, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad situacional, trastorno obsesivo-compulsivo y mutismo selectivo.

10 Los trastornos compulsivos que pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos de la invención incluyen trastornos obsesivo-compulsivos, y trastornos del espectro del TOC, tales como trastorno dismórfico corporal obsesivo, trastorno delirante, trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón) hipocondriasis, los trastornos del control de los impulsos en general, el síndrome de referencia olfativa, las parafilias, el juego patológico, la pica, las adicciones sexuales no parafilicas, el síndrome de Tourette, los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo (como la tricotilomanía), el síndrome de Asperger (espectro autista), la fobia social y el acaparamiento compulsivo. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el comportamiento compulsivo y/o impulsivo asociado a trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

15 Los trastornos del control de impulsos que pueden tratarse o prevenirse usando los compuestos de la invención incluyen compulsión sexual (por ejemplo, adicción al sexo), adicción a Internet, compras compulsivas, piromanía, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía (por ejemplo, hurto compulsivo en tiendas) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

20 Las alteraciones cognitivas que pueden tratarse o prevenirse mediante el uso de los compuestos de la invención incluyen déficits en la inteligencia general, déficits en las capacidades cognitivas (tales como trastornos del aprendizaje, dislexia, discalculia y similares) o déficits neuropsicológicos (tales como en la atención, la memoria de trabajo o la función ejecutiva).

25 Los grupos de pacientes particulares que pueden mencionarse incluyen aquellos que tienen trastorno comórbido del estado de ánimo y/o de ansiedad, o trastorno por abuso de sustancias que impide el uso de terapias existentes, como Vyvanse.

30 Los compuestos de la invención están indicados tanto en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones antes mencionadas.

"Pacientes" incluye pacientes mamíferos (incluyendo humanos). Por lo tanto, la invención también se relaciona con los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

35 El término "cantidad eficaz" se relaciona con una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico en el paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (por ejemplo, medible por medio de alguna prueba o marcador) o subjetivo (por ejemplo, el individuo da una indicación de un efecto o lo siente).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, por cualquier otra vía parenteral o vía inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero se administran preferentemente por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, y similares. El tipo de formulación farmacéutica puede seleccionarse teniendo en cuenta la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica habitual. Tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes a los compuestos activos y no tener efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso.

45 Tales formulaciones pueden prepararse de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada. Por lo demás, el experto puede preparar formulaciones adecuadas de forma no inventiva mediante el uso de técnicas rutinarias y/o de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, tal como se ha definido anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo, por ejemplo, de la potencia y de las características físicas del compuesto de la invención (es decir, del principio activo), las formulaciones farmacéuticas que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que el principio activo está presente en al menos un 1% (o al menos un 10%, al menos un 30% o al menos un 50%) en peso. Es decir,

la relación entre el principio activo y los demás componentes (es decir, la adición de adyuvante, diluyente y portador) de la composición farmacéutica es de al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos 30:70 o al menos 50:50) en peso.

La cantidad de compuesto de la invención en la formulación dependerá de la gravedad de la afección, y del paciente, a tratar, así como del compuesto o compuestos que se empleen, pero puede determinarse de forma no inventiva por el experto.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, como se define anteriormente, cuyo proceso comprende poner en asociación un compuesto de la invención, como se define anteriormente, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden combinarse con otros agentes terapéuticos que sean antagonistas de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2 (por ejemplo, antagonismo selectivo del receptor de orexina-1) y/o útiles en el tratamiento o prevención de la dependencia de sustancias, la adicción, un trastorno de ansiedad, un trastorno de pánico, atracones, un trastorno compulsivo, un trastorno del control de impulsos, deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con otras terapias.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

(A) un compuesto de la invención, tal como se ha definido anteriormente; y

(B) otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se desee y/o requiera el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2,

en los que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dichos productos de combinación proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con el otro agente terapéutico, y por lo tanto pueden presentarse como formulaciones separadas, en las que al menos una de dichas formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos una comprende el otro agente terapéutico, o pueden presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una única formulación que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

Así, se proporciona además:

(1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente, otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se desea y/o requiere el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y

(2) un kit de piezas que incluye componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluya un compuesto de la invención, tal como se ha definido anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica que incluya otra terapéutica que sea útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se desea y/o requiere el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2 en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b) se suministran cada uno en una forma adecuada para su administración junto con el otro.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de un producto de combinación como se define anteriormente, cuyo proceso comprende poner en asociación un compuesto de la invención, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida o solvato del mismo con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que se desea y/o requiere el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2, y al menos un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Por "poner en asociación", se entiende que los dos componentes se hacen aptos para ser administrados conjuntamente.

Así, en relación con el proceso para la preparación de un kit de partes como se define anteriormente, al poner los dos componentes "en asociación" entre sí, incluimos que los dos componentes del kit de partes pueden ser:

(i) suministrados como formulaciones separadas (es decir, independientes entre sí), que posteriormente se reúnen para utilizarse conjuntamente en una terapia combinada; o

(ii) envasados y presentados juntos como componentes separados de un "envase combinado" para su uso conjunto en terapia combinada.

- Dependiendo del trastorno, y del paciente, a tratar, así como de la vía de administración, los compuestos de la invención pueden administrarse a dosis terapéuticamente eficaces variables a un paciente que los necesite. Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, en particular a un ser humano, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para producir una respuesta terapéutica en el mamífero en un plazo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la selección de la dosis y composición exactas y el régimen de administración más adecuado también se verán influidos por *entre otros* las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar, y la condición física y agudeza mental del receptor, así como la potencia del compuesto específico, la edad, condición, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que se va a tratar, y el estadio/gravedad de la enfermedad.
- La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo, por medio de inyección en bolo). La dosis también puede venir determinada por el momento y la frecuencia de administración. En el caso de administración oral o parenteral, la dosis puede variar desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 2000 mg al día de un compuesto de la invención.
- En cualquier caso, el médico, u otra persona experta, podrá determinar de forma rutinaria la dosis real, que será la más adecuada para un paciente individual. Las dosificaciones arriba mencionadas son ejemplos del caso medio; puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se justifiquen rangos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.
- Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser de acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser absorbidos más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre, compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en las indicaciones anteriormente indicadas o de otro modo.
- También se acepta comúnmente (hipótesis del fármaco libre) que la concentración de fármaco no unido o libre en el lugar de acción es responsable de la actividad farmacológica in vivo en estado estacionario y, en ausencia de transporte activo, la concentración de fármaco libre es la misma en cualquier biomembrana.
- Para fármacos con una acción prevista en el sistema nervioso central (SNC), la estimación de la fracción no unida de fármacos en cerebro se ha convertido en esencial para la evaluación e interpretación de la farmacocinética y farmacodinámica de nuevos candidatos a fármacos para el sistema nervioso central.
- Por las razones anteriores, la concentración cerebral total (C cerebro) medida en experimentos in vivo, se corrige por la fracción de fármaco no unido determinada por experimentos in vitro para obtener una estimación de la concentración cerebral no unida (Cu, cerebro). Además de su actividad como antagonistas de la orexina, los compuestos de la presente invención proporcionan otras propiedades farmacocinéticas ventajosas, tales como una fracción libre adecuada en el cerebro, como se muestra en los Ejemplos.

Procedimientos de ensayo biológicos

Ensayos de unión por proximidad de centelleo (EPC)

- Se recogieron células CHO transfectadas de forma estable con receptores de Orexina tipo 1 Humanos (CHO-hOX₁) o células HEK-293 transfectadas transitoriamente con receptores de Orexina tipo 2 Humanos (HEK-hOX₂) después de 16H de inducción con butirato de sodio 5 mM. Los gránulos celulares se volvieron a suspender, se homogeneizaron en 15 mM Tris/HCl pH=7,5, 1 mM EGTA, 0,3 mM EDTA, 2 mM MgCl₂, inhibidores de proteasas y se centrifugaron a 40,000 g (20 min, 4°C). Tras la resuspensión, homogeneización y centrifugación como se ha indicado anteriormente, los pellets finales se resuspendieron en Tris/HCl 75 mM pH=7,5, EGTA 1 mM, EDTA 0,3 mM, MgCl 12,5 mM₂, sacarosa 250 mM, inhibidores de proteasa, se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80 °C.
- Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en DMSO puro a concentraciones 100 veces mayores (1% de DMSO final en el ensayo) y se sembraron 2 µl/pocillo en isoplasmas de 96 pocillos (Perkin Elmer).
- Membranas de células CHO-hOX₁ (6 µg ml⁻¹) o membranas de HEK-hOX₂ (8 µg ml⁻¹) se acoplaron previamente con 1,0 mg ml⁻¹ de microesferas EPC de silicato de itrio recubiertas de aglutinina de germen de trigo (YSi-WGA) (Perkin Elmer) en un tampón que contenía 25 mM HEPES pH=7,4, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,01% (p/v) BSA, 0,02% (p/v) Pluronic F-127 agitando a temperatura ambiente durante 2,5-3H.
- La unión se realizó en un volumen final de 200 µl. Se añadieron 100 µl de suspensión de hOX, o hOX₂ perlas-membranas a 100 µl de soluciones de [³H]SB-674042 o [³H]EMPA (concentración del radioligando 2 nM final en el ensayo), en las isoplasmas de 96 pocillos que contenían los 2 µl/pocillo de compuestos que se iban a ensayar. La unión inespecífica se midió en presencia de 1 µM de Almorexant. A continuación, las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 3H antes de ser contadas en un contador de centelleo Microbeta (PerkinElmer).
- Los datos se analizaron por medio de análisis de regresión no lineal mediante el uso del software XLfit. El pKi se calculó a partir del IC₅₀ mediante el uso de la corrección de Cheng-Prusoff: $pKi = IC_{50} / (1 + ([L]/K_D))$ donde [L] es la

concentración de radioligando en el ensayo de desplazamiento, y K_D es la constante de disociación del radioligando calculada a partir de experimentos previos de unión por saturación que se realizaron de forma similar a los experimentos de unión por competición mediante el uso de concentraciones crecientes de radioligando.

Medición del calcio intracelular

- 5 El aumento de calcio intracelular se midió mediante el uso de FLIPR-384 (Molecular Devices). Las células CHO-hOX₁ y CHO-hOX₂ se sembraron en placas de 384 pocillos de paredes negras y fondo transparente a una densidad de 8,000 células/pocillo en medio F12K suplementado con un 10% de suero bovino fetal inactivado por calor y se cultivaron durante la noche. A continuación, las células se lavaron con tampón de ensayo (20 mM HEPES, 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 5,5 mM D-(+)-glucosa, 1 mM MgCl₂ y 2 mM CaCl₂, pH 7,4) que contenía 2,5 mM de probenecid y se incubó a 37 °C durante 60 min en tampón de ensayo que contenía 2,5 mM de probenecid, 0,01% (p/v) de Pluronic F-127 y 1 µM del colorante de calcio Fluo-4 AM. Tras un nuevo lavado con tampón de ensayo que contenía probenecid 2,5 mM, las placas se colocaron en la FLIPR para monitorizar la fluorescencia celular (λ_{ex} =488 nm, λ_{em} =510-570 nm).

- 15 Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en DMSO puro a concentraciones 200 veces superiores (0,5% de DMSO final en el ensayo), se sembraron en placas de 384 pocillos y después se diluyeron con tampón de ensayo que contenía 0,05% de Pluronic F-127 para alcanzar 4 veces la concentración final del ensayo (4X, 2% de DMSO).

- 20 Se aplicó un protocolo FLIPR de doble lectura que permitió la caracterización de antagonistas. En la primera, se añadió la solución de compuesto y se monitorizó la capacidad de aumentar los niveles de calcio intracelular con respecto al estándar agonista Orexin-A. Tras una incubación de 15 minutos con el compuesto, se realiza una segunda adición con Orexin-A a la concentración EC₅₀ (concentración que produce el 80% de la respuesta máxima). La inhibición de la señal evocada por el agonista indica la actividad antagonista del compuesto y permite calcular la IC₅₀ de los compuestos (concentración del antagonista necesaria para una inhibición del 50% del efecto agonista).

En cada experimento se ensayó una CCR (curvas de concentración-respuesta) de Orexin-A para estimar el valor de EC₅₀ (concentración del agonista necesaria para producir el 50% de la respuesta máxima) que se utilizará para el cálculo de pK_i funcional y para calcular la EC₅₀ (EC₅₀x4).

- 25 Las CCR de orexin-A se analizaron mediante el uso del software GraphPad Prism5 para estimar la CE₅₀ mientras que las curvas inhibitorias de antagonistas se analizaron mediante el uso del software XLfit. El ajuste de curvas y las estimaciones de EC₅₀/IC₅₀ se realizaron por medio de un modelo logístico de cuatro parámetros. En el caso de la actividad antagonista, puede calcularse una estimación del pK_i funcional (-log₁₀K_i) a partir del IC₅₀ mediante el uso de la corrección de Cheng-Prusoff: $k_i \text{ funcional} = -\log (IC_{50} / (1 + ([A]/EC_{50})))$ donde [A] es la concentración de Orexin-A (EC₈₀) en el ensayo de inhibición.

Ejemplos

La invención se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

- 35 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente referencia a una Preparación o Ejemplo por número. Esto se facilita únicamente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar o análogo o como", como apreciarán los expertos en la técnica, tal procedimiento puede implicar una variación menor, por ejemplo, temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de trabajo o condiciones de purificación cromatográfica.

Todas las temperaturas se refieren a °C.

- 40 Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN) pueden registrarse típicamente en instrumentos Varian a 400 o 500 MHz, o en un instrumento Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes de millón (ppm, unidades δ). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm hacia abajo (δ) desde Me₄Si, utilizado como patrón interno, y se asignan normalmente como singletes (s), singletes amplios (br.s.), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), dobletes de dobletes de dobletes (ddd), dobletes de tripletes (dt), tripletes (t), tripletes de dobletes (td), cuartetos (q) o multipletes (m).

- La LCMS puede registrarse en las siguientes condiciones: Las trazas cromatográficas DAD, los cromatogramas de masas y los espectros de masas pueden tomarse en el sistema UPLC/PDA/MS Acquity™ acoplado al espectrómetro de masas de cuadrupolo único Micromass ZQ™ o Waters SQD operado en modo de ionización ES positiva y/o negativa. Los procedimientos de control de calidad utilizados fueron dos: uno funcionó en condiciones de pH bajo y otro en condiciones de pH alto. Los detalles del procedimiento operado en condiciones de pH bajo fueron: columna, Acquity BEH C₁₈, 1,7 µm, 2,1 × 50 mm o Acquity CSH C₁₈, 1,7 µm, 2,1 × 50 mm, la temperatura de la columna fue de 40 °C; la fase móvil disolvente A fue agua milliQ + 0,1% HCOOH, la fase móvil disolvente B MeCN + 0,1% HCOOH. El caudal fue de 1 ml/min. La tabla de gradientes fue t= 0 min 97% A - 3% B, t= 1,5 min 0,1% A - 99,9% B, t= 1,9 min 0,1% A - 99,9% B y t= 2 min 97% A - 3% B. El intervalo de detección UV fue 210 - 350 nm y el intervalo ES⁺/ES⁻ fue 100 - 1000 amu. Los detalles del procedimiento operado en condiciones de pH alto fueron los mismos que los

enumerados anteriormente para el procedimiento de pH bajo, aparte de: columna Acquity BEH C₁₈, 1,7 µm, 2,1 × 50 mm; el disolvente de la fase móvil A fue una solución acuosa 10 mM de NH₄HCO₃ ajustada a pH= 10 con amoníaco, el disolvente de la fase móvil B MeCN.

5 Se llevaron a cabo autopurificaciones dirigidas por masa (MDAP) semipreparativas mediante el uso de sistemas Waters Fractionlynx™ operados en condiciones cromatográficas de pH bajo o alto. Las fases estacionarias utilizadas fueron XTerra C₁₈, XBridge C₁₈, Sunfire C₁₈, XSelect C₁₈ y Gemini AXIA C₁₈. La longitud de las columnas era de 5, 10 o 15 cm, mientras que el diámetro interno era de 19, 21 o 30 mm. El tamaño de las partículas de las fases estacionarias era de 5 o 10 µm. Las purificaciones se realizaron mediante el uso de condiciones cromatográficas de pH bajo o pH alto. La composición del disolvente de la fase móvil fue la misma utilizada para el análisis de control de
10 calidad. Las combinaciones de fases estacionarias/móviles utilizadas fueron: XTerra, XBridge, Sunfire, XSelect - fases móviles de pH bajo y XTerra, XBridge, Gemini AXIA - fases móviles de pH alto. Todas las purificaciones se realizaron con la columna mantenida a T ambiente. El caudal utilizado fue de 17 o 20 ml/min para columnas de diámetro interno 19 o 21 mm y de 40 o 43 ml/min para columnas de diámetro interno 30 mm. El desencadenante de la recogida de la especie diana fue la presencia del valor de la relación m/z diana en la señal de EM TIC. El horario del gradiente se personalizó en función del comportamiento Rt de las especies objetivo.
15

La purificación también puede realizarse mediante el uso de sistemas de cromatografía flash Biotage® Isolera o Biotage® SP1, estos instrumentos funcionan con cartuchos Biotage® KP-SIL, cartuchos Biotage® KP-NH o cartuchos Biotage® KP-C18,

20 El orden de los compuestos obtenidos a partir de una separación quiral se da basándose en el orden de elución desde la columna quiral. Esto significa que cuando un racemato se resuelve en enantiómeros individuales, los términos "Enantiómero 1" o "Enantiómero 2", tal y como aparecen en las descripciones, se refieren al "primer eluido" o al "segundo eluido" respectivamente. Cuando una mezcla de diastereoisómeros se purifica por medio de HPLC quiral para separar enantiómeros individuales para cada diastereoisómero de la mezcla, el orden se da basándose en el orden de elución. En este caso, la indicación de la estereoquímica relativa se determina por medio de análisis de RMN
25 y los términos "Enantiómero 1" o "Enantiómero 2", tal como aparecen en las descripciones, se refieren al "primer eluido" o al "segundo eluido" respectivamente para cada diastereómero.

La estereoquímica relativa "cis" se representa mediante el uso del resaltado en negrita de los enlaces, mientras que la estereoquímica relativa "trans" se representa mediante el uso del resaltado en negrita y punteado de los enlaces.

30 A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan típicamente bajo atmósfera inerte (por ejemplo bajo Nitrógeno).

En el texto se utilizan las siguientes abreviaturas:

EtOAc, AcOEt, EA = acetato de etilo,

Et₂O = éter dietílico,

MeOH = metanol;

35 THF = tetrahidrofurano,

Tlc = cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y desecada se relaciona con una solución desecada sobre sulfato sódico anhidro,

t.a (TA) = temperatura ambiente,

DMSO = dimetilsulfóxido;

40 DMF = N,N'-dimetilformamida,

DCM = diclorometano,

EtOH = etanol,

FI = fase inversa

AF = ácido fórmico

45 DCE = dicloroetano,

DME = 1,2-Dimetoxietano,

Cy, cHex = ciclohexano,

TEA = trietilamina,

DIPEA = *N,N*-Diisopropiletilamina,

Boc₂O = Di-*tert*-dicarbonato de butilo;

TFA = ácido trifluoroacético,

DIAD = Diisopropil azodicarboxilato,

5 HATU = 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato,

DAST = Trifluoruro de dietilaminosulfuro,

TPP = trifenilfosfina,

AcOH = ácido acético,

LAH = Hidruro de litio y aluminio,

10 T3P = Anhídrido propilfosfónico,

Cartucho SCX = Cartucho de intercambio catiónico fuerte.

FC = Cromatografía flash

O/N= durante la noche

TBTU = tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

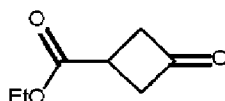
15 BINAP = (±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

DavePhos = 2-Diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo

Pd₂(dba)₃ = Tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0)

MTBE= *tert*-butil metiléter

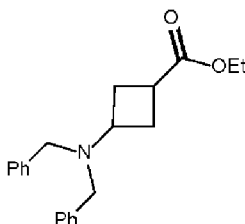
Preparación 1: 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo



20 Se añadió ortoacetato de trietilo (95 mL, 516 mmol) a una disolución de ácido 3-oxociclobutano-1-carboxílico (20 g, 172 mmol) en tolueno (400 mL) y la reacción se sometió a reflujo durante 6Hs. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se apagó con una solución 1 N de HCl (100 mL x 2) y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con s.s. de NaHCO₃ (100 mL) y Salmuera (100 mL). Las fases acuosas de HCl y NaHCO₃ se retroextrajeron varias veces con
25 DCM hasta la desaparición completa del producto deseado (comprobación por TLC, Cy/EtOAc 8/2, Ninhydrin). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío obteniéndose 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo (p1, 23,3 g) como aceite amarillo que se utilizó como crudo sin purificación adicional.

RNM (¹H, Cloroformo-*d*): δ 4,24 (q, 1H) 3,39 - 3,50 (m, 2H) 3,18 - 3,37 (m, 3H) 1,29 - 1,36 (m, 3H).

Preparación 2: 3-(dibencilamino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo

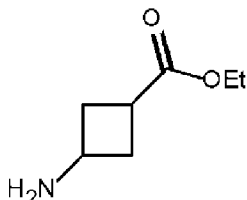


35 Una mezcla de 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo (**p1**, 23,3 g, 164 mmol), dibencilamina (35 mL, 180 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (70 g, 328 mmol) y AcOH (18,8 mL, 328 mmol) en THF seco (230 mL) se agitó a TA bajo nitrógeno durante la noche. El THF se concentró parcialmente (hasta ~100 mL) y el residuo se diluyó con AcOEt; la solución resultante se lavó con NaHCO₃ ss, y salmuera. La fase acuosa se basificó a pH 7-8 con NaHCO₃ sólidos y

se extrajo con EtOAC. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 3-(dibencilamino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo (**p2**, 55 g), que se usó como tal en la etapa siguiente.

MS (m/z): 324,3 [MH]⁺.

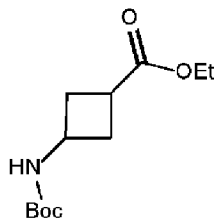
Preparación 3: 3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo



Se suspendieron 3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (**p2**, 55 g, 170 mmol), formiato de amonio (54 g, 850 mmol) y Pd(OH)₂ (5,5 g) en MeOH (360 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1h. La mezcla se enfrió hasta TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (**p3**, 23,5 g) como sólido blanco. Se detectó la presencia de formiato de amonio, pero el material se utilizó como tal en la siguiente etapa.

MS (m/z): 144,1 [MH]⁺.

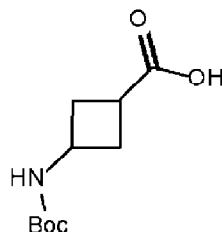
Preparación 4: 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutano-1-carboxilato de etilo



Se añadió porciones dicarbonato de ditert-butilo (45 g, 197 mmol) a una solución de 3-aminociclobutano-1-carboxilato de etilo (**p3**, 23,5 g, 164 mmol) y TEA (68,5 mL, 492 mmol) en THF seco (400 mL) a TA bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con DCM y se lavó con s.s. de NaHCO₃. A continuación, la fase orgánica se lavó con solución al 5% de KHSO₄, después se secó, se filtró y se concentró al vacío obteniéndose 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutano-1-carboxilato de etilo (**p4**, 45,5 g) como aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RNM (1H, Cloroformo-d): δ 4,11-4,18 (m, 1H) 4,04 - 4,23 (m, 4H) 2,72 - 2,82 (m, 1H) 2,57 - 2,68 (m, 2H) 2,04 - 2,15 (m, 2H) 1,42 - 1,50 (m, 9H) 1,24 - 1,30 (m, 2H).

Preparación 5: ácido 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutano-1-carboxílico

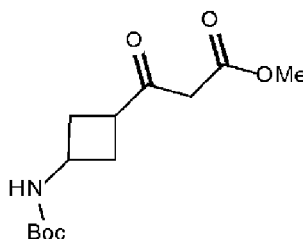


Una mezcla de 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutano-1-carboxilato de etilo (**p4**, 45,5 g, 164 mmol) y LiOH·H₂O (13,8 g, 328 mmol) en THF (350 mL) y agua (350 mL) se agitó a TA durante la noche. A continuación, la mezcla se calentó a 55 °C y se agitó a esa temperatura durante 24 horas. Se detectó la presencia de material de partida, por lo que los volátiles se eliminaron a presión reducida, se añadió THF/MeOH (150 mL/50 mL) y la mezcla se agitó a 55 °C durante otras 3hs. La fase orgánica se evaporó, la fase acuosa se extrajo con DCM y el DCM se desechó. La fase orgánica se evaporó, la fase acuosa se extrajo con DCM y el DCM se desechó. La mezcla acuosa se acidificó con una

solución 2 M de ácido cítrico hasta pH 3 y se extrajo con DCM (x 3). Los orgánicos combinados se secaron y concentraron, obteniéndose ácido 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutano-1-carboxílico (p5, 30,3 g).

RMN (¹H, DMSO-d₆): δ ppm 12,04 (s. br., 1H) 7,18 (s. br., 1H) 7,13 (d, 1H) 3,84 (d, 1H) 2,59 - 2,67 (m, 1H) 2,33 (m, 2H) 2,18 - 2,18 (m, 1H) 1,95 - 2,07 (m, 2H) 1,33 - 1,40 (m, 2H)

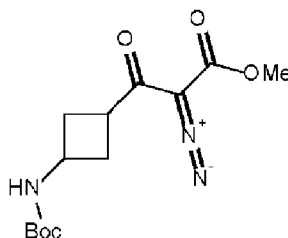
Preparación 6: 3-(3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutil]-3-oxopropanoato de metilo



Se añadió lentamente a 0 °C EDC.HCl (37,8 g, 197,4 mmol) a una solución de ácido 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutano-1-carboxílico (p5, 30,3 g, 141 mmol), DMAP (25,8 g, 211,5 mmol) y ácido de Meldrum (22,4 g, 155,1 mmol) en DCM seco (350 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 2,5H. La mezcla se apagó con una solución al 5% de KHSO₄ hasta pH ~3. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución al 5% de KHSO₄, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido marrón oscuro. El crudo se tomó con MeOH (350 mL) y se agitó a reflujo (70 °C) durante 2Hs. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró al vacío obteniéndose 3-(3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutil]-3-oxopropanoato de metilo (p6, 39 g) como sólido marrón.

RNM (¹H, Cloroformo-d): δ 4,70 (s. br., 1H) 4,13 (s. br., 1H) 3,72 - 3,77 (m, 2H) 3,49 - 3,49 (m, 1H) 3,41 - 3,46 (m, 2H) 3,00 - 3,13 (m, 1H) 2,51-2,65 (m, 2H) 2,03 - 2,14 (m, 2H) 1,40 - 1,50 (m, 6H).

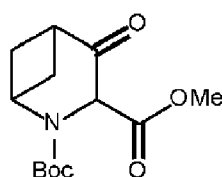
Preparación 7: 3-(3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutil]-2-diazo-3-oxopropanoato de metilo



Se disolvió 3-(3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutil]-3-oxopropanoato de metilo (p6, 39 g, 141 mmol) en MeCN seco (500 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, y después se añadió 4-acetamidobenceno-1-sulfonil azida (37,2 g, 155 mmol). Se añadió gota a gota TEA (59 mL, 423 mmol) y la solución se convirtió en una suspensión en 10 min. La mezcla resultante se dejó alcanzar TA y se agitó durante 1,5H. La mezcla se filtró, se lavó con MeCN y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM, se filtró y el filtrado se purificó por medio de un pad de sílice mediante el uso de Cy/EtOAc 7:3 como eluyente. El producto se concentró al vacío para proporcionar 3-(3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutil]-2-diazo-3-oxopropanoato de metilo (p7, 35,3 g) como sólido amarillo.

MS (m/z): 298,3 [MH]⁺.

Preparación 8: 3-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 3-metilo



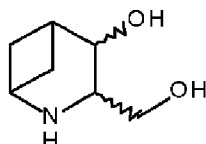
3-(3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]ciclobutil]-2-diazo-3-oxopropanoato de metilo (p7, 35,3 g, 118,7 mmol) se disolvió en tolueno seco (400 mL) bajo nitrógeno, y se añadió el dímero de rodio(II)acetato (681 mg, 1,54 mmol), y la mezcla se

agitó inmediatamente en un baño precalentado a 90 °C. La mezcla desarrolló inmediatamente cierto burbujeo, que cesó al cabo de 10 minutos. Por lo tanto, se enfrió hasta TA y se filtró el catalizador. El filtrado se evaporó dando un aceite verde que se purificó por medio de un pad de sílice (eluyente DCM/AcOEt 95: 5) obteniéndose 3-metil 4-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p8**, 21,5 g) como sólido amarillo.

RNM (¹H, Cloroformo-*d*): δ 4,94 - 5,07 (m, 2H) 3,85 (s, 3H) 3,14 (q, 1H) 2,64 - 2,81 (m, 2H) 2,24 - 2,37 (m, 1H) 1,89 (dd, 1H) 1,40 - 1,52 (m, 9H)

5

Preparación 9: CIS/TRANS 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-ol



Etapa a:

El 3-metil 4-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p8**, 3 g, 11,14 mmol) se disolvió en THF/MeOH (25/5 mL) y se añadió NaBH₄ (2,5 g, 66,84 mmol) por porciones y después la mezcla se agitó a TA durante 4hs. La reacción se apagó con H₂O y los volátiles se eliminaron al vacío. El pH se ajustó a 7 con HCl 1N, se añadió EtOAc y el producto se extrajo varias veces. El disolvente orgánico se concentró al vacío obteniéndose 4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo CIS/TRANS (**Int. a**, 2,7 g) que se utilizó como tal en la etapa siguiente.

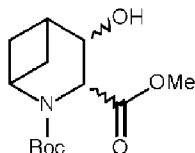
Etapa b:

Int a (2,39 g, 9,82 mmol) se disolvió en DCM (16 mL) y se añadió TFA (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3Horas. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se cargó en SCX, eluyendo con NH₃ 1N en MeOH obteniendo 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-ol CIS/TRANS (**p9**, 1,4 g, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) que se usó como tal en la etapa siguiente.

MS (m/z): 143,9 [MH]⁺.

20

Preparación 10: CIS/TRANS 3-metil 4-hidroxi-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo

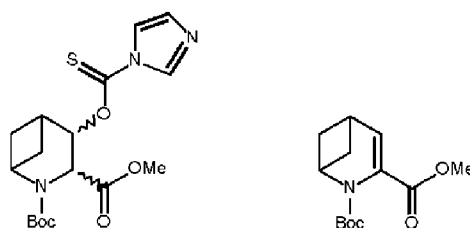


A una solución enfriada de 3-metil 4-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p8**, 5 g, 18,56 mmol) en MeOH (120 mL) a 0°C se añadió porciones de NaBH₄ (1,4 g, 37,13 mmol). La reacción se dejó agitar a TA durante 2H, se enfrió a 0°C y se añadió HCl 1 N (50 mL). La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (5 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío obteniéndose CIS/TRANS 2-terc-butil 3-metil 4-hidroxi-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato (**p10**, 4,65 g, y = 92%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como aceite incoloro que se usó en la etapa siguiente como tal.

RNM (¹H, Cloroformo-*d*): δ 5,31-5,34 (m, 1H), 4,33-4,50 (m, 1H), 4,33-4,90 (m, 3H), 4,33-4,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,19-2,44 (m, 3H), 2,01-2,15 (m, 1H), 1,43 (s. br, 9H)

Preparación 11 y 12: CIS/TRANS 4-[(1H-imidazol-1-il)carbotoiiloxil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 3-metil 2-azabicyclo[3.1.1]hept-3-eno-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (p12**)**

30

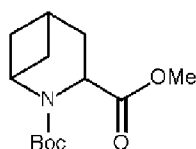


A una solución de CIS/TRANS 2-terc-butil 3-metil 4-hidroxi-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato (**p10**, 5,7 g, 21,00 mmol) en DCM seco (100 mL) a 0 °C Se añadieron DMAP (3,85 g, 31,5 mmol) y 1,1'-Tiocarbonildiimidazol (10,29 g, 57,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4Horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de FC sobre gel de sílice (eluyente: de DCM 100% a DCM/AcOEt 8:2) obteniéndose 2-(1H-imidazol-1-il)carbotioiloxi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 3-metilo (**p11** 4 g, y = 50%), una mezcla de diastereoisómeros cis y trans.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p12**, 1,3 g, y = 25%) como sólidos amarillos.

p11: MS (m/z): 382,0 [MH]⁺.

p12: MS (m/z): 276,0 [M+Na]⁺.

10 **Preparación 13: 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2- terc-butilo y 3-metilo**



Procedimiento A:

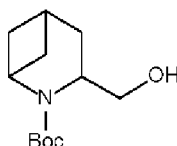
A una solución de CIS/TRANS 2-terc-butil 3-metil 4-[(1H-imidazol-1-il)carbotioiloxi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato (**p11**, 3,7 g, 9,7 mmol) en tolueno seco (80 mL) se añadieron hidruro de tributilestaño (4,1 g, 13,97 mmol) y AIBN (0,350 g, 2,13 mmol). La reacción se agitó durante 2Horas a 90 °C. Después se enfrió a temperatura ambiente. Después se enfrió a TA, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por pad de sílice usando como eluyente una solución de DCM/AcOEt 95:5 que proporcionó 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p13**, 2,07 g, y= 83 %) como aceite amarillo.

Procedimiento B:

A una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]hept-3-eno-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 3-metilo (**p12**, 1,3 g, 5,13 mmol) en EtOH (60 mL) se añadió Pd/C 10% (1,0 g) y la reacción se agitó a TA O/N bajo atmósfera de H₂ a 6 bar. La reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío obteniéndose 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 3-metilo (**p13**, 1,10 g, y= 84%) como aceite incoloro y se utilizó sin más purificaciones.

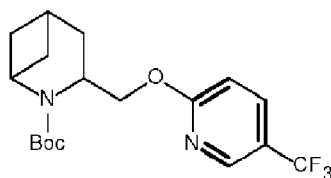
MS (m/z): 256,0 [MH]⁺.

25 **Preparación 14: 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo**



Se disolvió 2- terc-butil 3-metil 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato (**p13**, 0,100 g, 0,392 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 2M en THF (0,314 mL, 0,627 mmol) a -20 °C, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2H. La reacción se apagó con Na₂SO₄ *10 H₂O. La mezcla se filtró para eliminar el sólido y se concentró al vacío para proporcionar 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p14**, 90 mg, 0,395 mmol), que se usó sin purificación adicional.

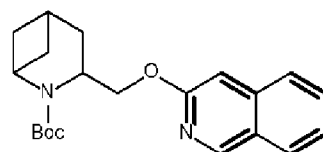
MS (m/z): 228,2 [MH]⁺.

Preparación 15: 3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p14**, 150 mg, 0,66 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (120 mg, 0,72 mmol), y carbonato de cesio (254 mg, 0,78 mmol) en DMF seco (5 mL) se agitó a TA bajo nitrógeno durante 3Hs, después se añadió más 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (60 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3Hs.

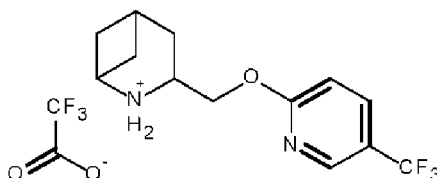
La mezcla se combinó con material en bruto de preparación similar y los crudos combinados se diluyeron con AcOEt y se lavaron varias veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, evaporándose el disolvente. El crudo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: Cy/AcOEt 80:20 a 60:40) obteniéndose 3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p15**, 100 mg, recuperación del 30% en lotes combinados) como un aceite incoloro.

MS (m/z): 373,2 [MH]⁺.

Preparación 16: 3-([isoquinolin-3-iloxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p14**, 100 mg, 0,44 mmol) en THF (7 mL). Se añadió PPh_3 (174 mg, 0,66 mmol), seguido de 3-hidroxiisoquinolina (96 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15' y después se enfrió a 0 °C. Se añadió porciones de azodicarboxilato de di-terc-butilo (152 mg, 0,66 mmol) y, tras 10', se retiró el baño de hielo, dejando que la mezcla se agitara a TA durante 1,5H. La mezcla se concentró al vacío para obtener un crudo que se combinó con crudo de una preparación similar. El material bruto combinado se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente de Cy a EtOAc 20%) para proporcionar 3-([isoquinolin-3-iloxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p16**, 72 mg, recuperación del 30% en lotes combinados) como aceite incoloro.

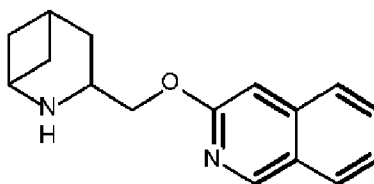
MS (m/z): 355,3 [MH]⁺.

Preparación 17: 3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano trifluoroacetato

Una mezcla de 3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p15**, 100 mg, 0,27 mmol) y TFA (0,75 mL) en DCM (5 mL) se agitó a TA durante 1H 30 minutos, después la solución se evaporó para dar 3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano trifluoroacetato (**p17**, 104 mg, recuperación supuesta cuantitativa) como aceite amarillo pálido.

MS (m/z): 273,1 [MH]⁺.

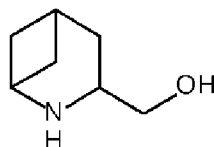
Preparación 18: 3-{2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetoxi}isoquinolina



A una solución de 3-[(isoquinolin-3-iloxi)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p16**, 72 mg, 0,20 mmol) en DCM (3 mL), se añadió TFA (1 mL) y la reacción se agitó a TA durante 30'. Se concentró al vacío; el residuo se purificó por SCX lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 1M en MeOH para obtener 3-{2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetoxi}isoquinolina (**p18**, 44 mg, $y = 83\%$) como aceite amarillo pálido.

MS (m/z): 255,2 $[\text{MH}]^+$.

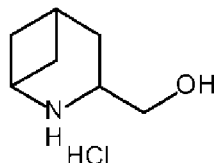
Preparación 19: 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol



A una solución de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p14**, 440 mg, 1,94 mmol) en DCM (21 mL), se añadió TFA (7 mL) y la reacción se agitó a TA durante 1H. Después se concentró al vacío y el residuo se purificó por SCX lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 1M en MeOH para obtener 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol (**p19**, 240 mg, 1,89 mmol, $y = 97\%$) como aceite amarillo pálido.

MS (m/z): 128,1 $[\text{MH}]^+$.

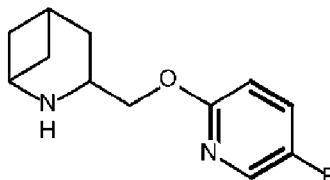
Preparación 20: Clorhidrato de 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol



Se añadió una solución 4N de HCl en dioxano (7 mL, 28 mmol) a 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p14**, 223 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2H. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida obteniéndose clorhidrato de 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol (**p20**, 144 mg) como sólido de color beige.

MS (m/z): 128,1 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 21: 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptanos

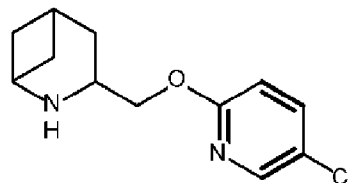


Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 53 mg, 1,32 mmol) a una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol (**p19**, 152 mg, 1,1 mmol) en DMF seca (5 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, después la suspensión se agitó a TA durante 45 minutos. Se añadió 2,5-difluoropiridina (0,14 mL, 1,21 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, y después a 60 °C durante 1H 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y salmuera. La fase acuosa se extrajo con más AcOEt, después los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. El disolvente se evaporó para dar un aceite amarillo crudo que se purificó por FC en columna

de NH (eluyente: MCD: MeOH 100% a 98:2), para dar 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p21**, 95 mg, $y=47\%$) como un aceite amarillo.

MS (m/z): 223,1 [MH]⁺.

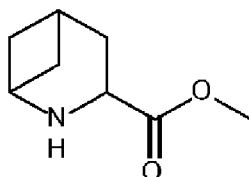
Preparación 22: 3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 81 mg, 2 mmol) a una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol (**p19**, 215 mg, 1,69 mmol) en DMF seca (5 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, después la suspensión se agitó a TA durante 45 minutos. Se añadió 5-cloro-2-fluoropiridina (0,195 mL, 1,94 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y salmuera. La fase acuosa se extrajo con más AcOEt, después los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. El disolvente se evaporó para dar un aceite amarillo crudo que se purificó por FC en columna de NH (eluyente: Cy: AcOEt 90:10 a 70:30), para dar 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p22**, 254 mg, $y=63\%$) como un aceite incoloro.

MS (m/z): 238,9 [MH]⁺.

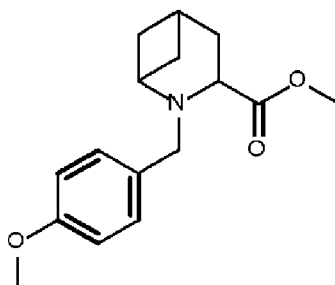
Preparación 23: 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo y 3-metilo (**p13**, 1,5 g, 5,9 mmol) y TFA (7,5 mL) en DCM (50 mL) se agitó a TA durante 1h, después la solución se concentró, y el residuo se purificó por medio de cartucho SCX (10g, 0,9 meq/g), eluyendo primero con MeOH y después con NH₃ 1M en MeOH, obteniéndose 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo (**p23**, 816 mg, $y=89\%$) como aceite amarillo.

MS (m/z): 156,0 [MH]⁺.

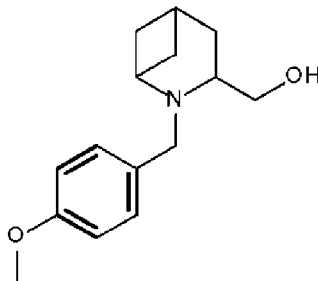
Preparación 24: 2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo (**p23**, 816 mg, 5,26 mmol), carbonato potásico (1,09 g, 7,9 mmol), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,85 mL, 6,3 mmol) en acetonitrilo seco (35 mL) se agitó bajo nitrógeno a 50 °C durante 3h. La mezcla se filtró para eliminar el exceso de carbonato potásico y el filtrado se evaporó. El material bruto se purificó por medio de cartucho SCX (10 g, 0,9 meq/g), eluyendo primero con MeOH y después con NH₃ 1N en MeOH, obteniéndose 2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo (**p24**, 1,29 g, $y=89\%$) como un aceite amarillo.

MS (*m/z*): 276,1 [MH]⁺.

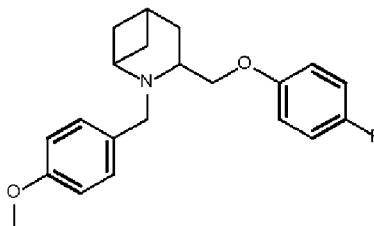
Preparación 25: {2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol



LiAlH₄ (sol 2M en THF, 3,5 mL, 7 mmol) se añadió a una solución de 2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (**p24**, 1,29 g, 4,7 mmol) en THF seco (40 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 45 minutos y, a continuación, se añadió sulfato sódico sólido decahidratado. La mezcla resultante se agitó durante 4H, dejando que la temperatura alcanzara TA. El sólido se filtró y la solución orgánica se evaporó para dar {2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p25**, 1,13 g, y= 97%) como un aceite incoloro.

MS (*m/z*): 248,1 [MH]⁺.

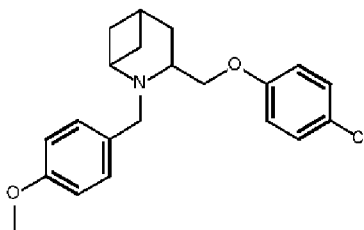
Preparación 26: 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



Se preparó una solución de {2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p25**, 1,13 g, 4,56 mmol), 4-fluorofenol (613 mg, 5,47 mmol), y Ph₃P (1,2 g, 4,56 mmol) en THF seco (35 mL) se preparó a 0 °C bajo nitrógeno, después se añadió gota a gota a 0 °C una solución de DIAD (1,35 mL, 6,84 mmol) en THF seco (5 mL). Se dejó que la mezcla llegara a TA y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se particionó entre AcOEt y NaHCO acuoso, después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó para dar un aceite amarillo que se purificó por FC en columna NH (eluyente: Cy/AcOEt 99:1 a 95:5) obteniéndose 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p26**, 1,03 g, y= 66%).

MS (*m/z*): 342,1 [MH]⁺.

Preparación 27: 3-(4-clorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano

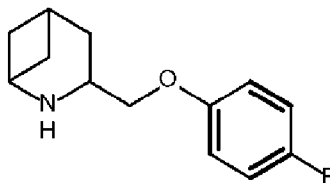


Se preparó una solución de {2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p25**, 233 mg, 0,94 mmol), 4-clorofenol (407 uL, 1,13 mmol), y Ph₃P (369 mg, 1,41 mmol) en THF seco (8 mL) se preparó a 0 °C bajo nitrógeno, después se añadió gota a gota a 0 °C una solución de DIAD (0,277 mL, 1,41 mmol) en THF seco (2 mL). Se dejó que la mezcla llegara a TA y se agitó a TA durante la noche. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó por medio de cartucho SCX eluyendo primero con MeOH, después con NH₃ 1N en MeOH y después se purificó

adicionalmente por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano:acetato de etilo 100:0 a 85:15) obteniéndose 3-(4-clorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p27**, 185 mg, y= 55%).

MS (m/z): 358,1 [MH]⁺.

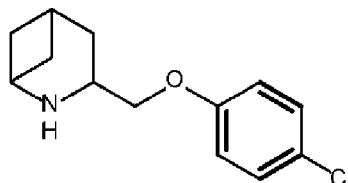
Preparación 28: 3-(4-fluorofenoximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución de 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p26**, 420 mg, 1,23 mmol) en MeOH (30 mL) se añadieron formiato de amonio (775 mg, 12,3 mmol) y Pd(OH)₂ 20 % en peso (84 mg, 0,12 mmol). La solución se agitó a 65 °C durante 1H, se enfrió a TA, se filtró sobre celita y se concentró al vacío. El crudo se purificó por SCX lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH aflorando 3-(4-fluorofenoximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p28**, 280 mg, y = 50%) como aceite amarillo.

MS (m/z): 222,0 [MH]⁺.

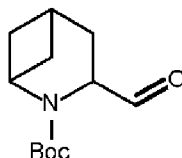
Preparación 29: 3-(4-clorofenoximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución de 3-(4-clorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p27**, 150 mg, 0,14 mmol) en DCE (5 mL), se añadieron ACE-Cl (16 uL, 0,153 mmol) y DIPEA (73 uL, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se irradió con MW (T=120 °C, 25 min). Después se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (2 mL). La solución se irradió con MW (T=90 °C, 20 min). Se eliminó el disolvente y el crudo se purificó por medio de cartucho SCX eluyendo primero con MeOH y después con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose 3-(4-clorofenoximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p29**, 86 mg, y= 85%) como un aceite incoloro.

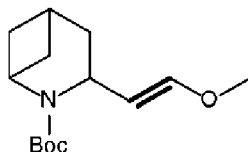
RNM (¹H, Cloroformo-d): δ 7,25 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,81-1,93 (m, 1H), 1,33-1,41 (t, 1H).

Preparación 30: 3-formil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



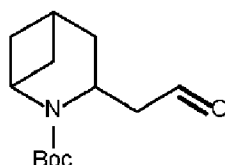
A una solución agitada de 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p14**, 460 mg, 2,02 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se añadió porciones de Dess-Martin periodinano (1,026 g, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2Horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se apagó con tiosulfato sódico al 5% en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente durante 15 minutos y a continuación se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por CF sobre gel de sílice (EtOAc/ciclohexano 95:5 a 70:30) para dar 3-formil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p30**, 350 mg, y= 77%) como aceite incoloro.

MS (m/z): 226,1 [MH]⁺.

Preparación 31: 3-[2-metoxietenil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

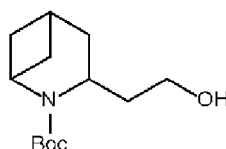
Se añadió gota a gota una solución de terc-butoxido potásico (278,3 mg, 2,48 mmol) en THF (3 mL) a una suspensión agitada del cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (935,8 mg, 2,73 mmol) en THF (3 mL) enfría en un baño de hielo. Después de agitar la solución roja a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 3-formil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p30**, 280 mg, 1,24 mmol) en THF (3 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16Horas. La reacción se particionó entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y concentraron y el residuo se purificó por CF sobre gel de sílice (Ciclohexano/EtOAc 10:0 a 7:3) obteniéndose 3-[2-metoxietenil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p31**, 250 mg, $y = 80\%$) con una pureza del 80% debido a la presencia de un 20% de aldehído homologado ya desprotegido.

MS (m/z): 254,1 [MH]⁺.

Preparación 32: 3-(2-oxoetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

3-[2-metoxietenil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p31**, 250 mg, 0,99 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y después se añadió ácido trifluoroacético 0,4 M de ácido trifluoroacético en agua (100 uL, 0,099 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a TA durante 1Hora. Transcurrido este tiempo, la reacción se completó. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 mL) para apagar la reacción y se evaporó el disolvente. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 3-(2-oxoetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p32**, 190 mg, $y = 91\%$) como aceite incoloro, que se utilizó como crudo en la siguiente etapa.

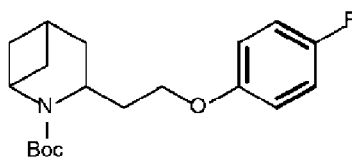
MS (m/z): 240,1 [MH]⁺.

Preparación 33: 3-(2-hidroxietil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-(2-oxoetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p32**, 190 mg, 0,79 mmol) y borohidruro sódico (32,8 mg, 0,87 mmol) en metanol (3 mL) se agitó a TA durante 2Horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron por CF sobre gel de sílice (Ciclohexano/EtOAc 90:10 a 60:40) obteniéndose 3-(2-hidroxietil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p33**, 140 mg, $y = 73\%$).

MS (m/z): 242,1 [MH]⁺.

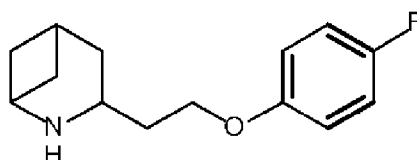
Preparación 34: 3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-(2-hidroxietil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p33**, 140 mg, 0,58 mmol), 4-fluorfenol (90,8 mg, 0,81 mmol) y trifenilfosfina (212 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (147,6 uL, 0,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2Horas. La solución incolora clara se concentró al vacío El líquido bruto se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 95:5 a 7:3) para dar 3-[2-(4-fluorofenoxy)etil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p34**, 170 mg, y= 88%) como polvo blanco.

MS (m/z): 336,1 [MH]⁺.

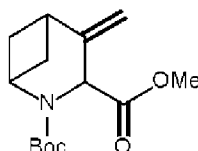
Preparación 35: 3-[2-(4-fluorofenoxy)etil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



3-[2-(4-fluorofenoxy)etil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p34**, 170 mg, 0,51 mmol) se trató con TFA (1 mL) en DCM (3 mL) y se agitó a TA durante 1Hora. El disolvente se evaporó y el crudo se purificó por medio de cartucho SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose 3-[2-(4-fluorofenoxy)etil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p35**, 120 mg, y= cuantitativo).

MS (m/z): 236,0 [MH]⁺.

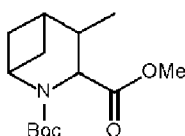
Preparación 36: 3-metil 4-metilideno-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo



A una suspensión enfriada en baño de hielo de t-ButO⁻K⁺ (2,9 g, 25,98 mmol) en THF (35 mL) se añadió bromuro de (metil) trifenilfosfonio (9,9 g, 27,85 mmol). Tras 15 minutos se dejó que la mezcla alcanzara TA y se agitó a esa temperatura durante 45 minutos, enfriándose después de nuevo hasta 0°C. Después se añadió lentamente una solución de 3-metil 4-oxo-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p8**, 5,0 g, 18,56 mmol) en THF (10 mL) y se dejó que la mezcla alcanzara TA y se agitó a esa temperatura durante 1H, después se calentó a 60°C y se agitó a esa temperatura durante 2Horas más. A continuación, la mezcla se enfrió hasta TA y se apagó con agua, se extrajo con AcOEt, se secó y se evaporó. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy:AcOEt 85:15) obteniéndose 3-metil 4-metilideno-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p36**, 2,0 g, y = 40%) como aceite amarillo.

MS (m/z): 268,0 [MH]⁺.

Preparación 37: CIS/TRANS 3-metil-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo

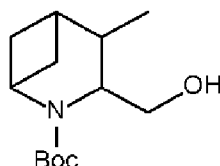


Se disolvió 3-metil 4-metilideno-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p36**, 1,75 g, 6,5 mmol) en EtOH (60 mL). A continuación se añadió Pd/C [10%] (1,0 g) y la mezcla se hidrogenó a 6 atm. Después de 4H se añadió Pd/C 10% (1,0 g) y la reacción se agitó en atmósfera de H₂ (6 atm) durante toda la noche. Al día siguiente se

añadió Pd/C 10% (1,0 g) y la reacción se agitó durante 4H adicionales a 6 atm. El catalizador se filtró sobre una almohadilla de celita y la reacción se concentró al vacío obteniéndose 3-metil 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de CIS/TRANS (**p37**, 1,66 g, y = 95%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como aceite marrón que se usó como crudo en la etapa siguiente.

MS (m/z): 268,0 [MH]⁺.

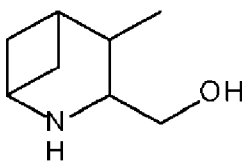
Preparación 38: CIS/TRANS 3-(hidroximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



CIS/TRANS 3-metil 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p37**, 0,3 g, 1,11 mmol) se disolvió en THF anhidro (8,5 mL) y se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota LiAlH₄ 2M en THF (0,9 mL, 1,78 mmol) y la reacción se agitó a -20 °. Se añadió gota a gota LiAlH₄ 2M en THF (0,9 mL, 1,78 mmol) y la reacción se agitó a -20 ° durante 4Hs. La reacción se apagó con Na₂SO₄·10H₂O y se calentó a TA. La reacción se filtró y se concentró al vacío obteniéndose 3-(hidroximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo CIS/TRANS (**p38**, 0,25 g, y = 93%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como sólido amarillo, que se usó como tal en la etapa siguiente.

MS (m/z): 236,0 [MH]⁺.

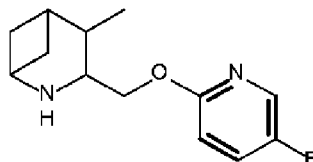
Preparación 39: CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol



A una solución de 3-(hidroximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo CIS/TRANS (**p38**, 0,25 g, 1,03 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a TA durante 2Hs. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p39**, 0,15 g, y = 99%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como aceite incoloro.

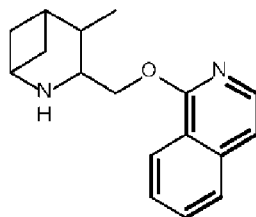
MS (m/z): 141,9 [MH]⁺.

Preparación 40: CIS/TRANS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 84 mg, 1,38 mmol) a una solución de CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p39**, 150 mg, 1,06 mmol) en DMF seca (3 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, y después la suspensión se agitó a TA durante 45 minutos. Se añadió 2,5-Difluoropiridina (0,126 mL, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3Horas. A continuación, la reacción se apagó con metanol. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el crudo se purificó por SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1M en MeOH para dar 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p40**, 0,11 g, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) que se usó como tal en la etapa siguiente.

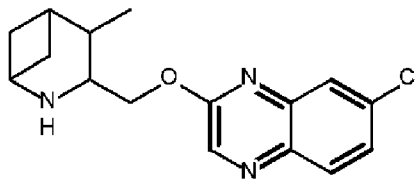
MS (m/z): 237,0 [MH]⁺.

Preparación 41: CIS/TRANS 1-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)isoquinolina

Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 50 mg, 1,27 mmol) a una solución de CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p39**, 150 mg, 1,06 mmol) en DMF seca (4 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, y después la suspensión se agitó a TA durante 45 minutos. Se añadió 1-cloroisoquinolina (0,85 mL, 1,27 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt, después los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron.

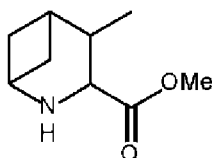
El disolvente se evaporó y el crudo se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ EtOH 100:0 a 9:1) obteniéndose 1-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)isoquinolina CIS/TRANS (**p41**, 0,1 g, y= 42%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como un aceite amarillo.

RNM (¹H, DMSO-*d*6): δ 8,26-8,32 (m, 1H), 7,99-8,05 (m, 1H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 4,35-4,47 (m., 2H), 4,00-4,11 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,51-1,61 (t, 1H), 1,01-1,07 (m, 3H)

Preparación 42: CIS/TRANS 7-cloro-2-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)quinoxalina

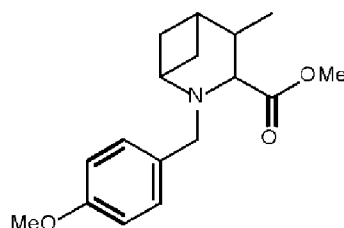
Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 38 mg, 0,95 mmol) a una solución de CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p39**, 112 mg, 0,79 mmol) en DMF seca (4 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, y después la suspensión se agitó a TA durante 45 minutos. Se añadió 2,7-dicloroquinoxalina (173,2 mg, 0,87 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos, y después a 60 °C durante 1h 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y salmuera. La fase acuosa se extrajo con más AcOEt, y después los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. El disolvente se evaporó y el crudo se purificó por CF en columna de NH (eluyente: DCM/ MeOH 100% a 98:2) obteniéndose 7-cloro-2-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metoxi)quinoxalina CIS/TRANS (**p42**, 194,4 mg, y= 81%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans).

MS (m/z): 303,93 [MH]⁺.

Preparación 43: CIS/TRANS 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

A una solución de CIS/TRANS 3-metil 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,3-dicarboxilato de 2-terc-butilo (**p37**, 535 mg, 1,99 mmol) en DCM (10 mL), se añadió TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación se eliminó el disolvente y la mezcla bruta se purificó por SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1M en MeOH, adando metil 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (**p43**, 305 mg, y= 91%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans).

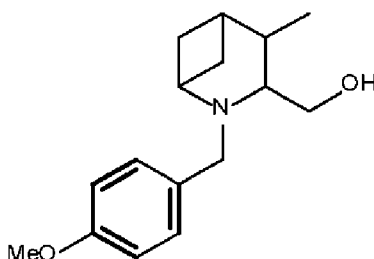
MS (m/z): 170,0 [MH]⁺.

Preparación 44: CIS/TRANS 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de CIS/TRANS (**p43**, 305 mg, 1,8 mmol), carbonato potásico (373 mg, 2,7 mmol), y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,292 mL, 2,16 mmol) en acetonitrilo seco (11 mL) se agitó bajo nitrógeno a 50 °C durante la noche. A continuación, se filtró la mezcla para eliminar el exceso de carbonato potásico y se evaporó el filtrado.

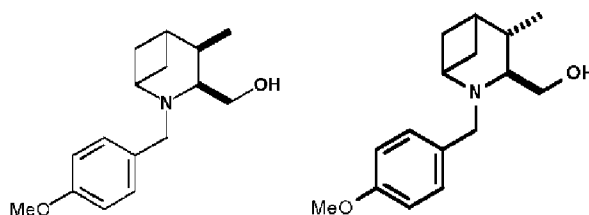
El material bruto se purificó por medio de cartucho SCX, lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1N en MeOH, obteniéndose 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (**p44**, 457 mg, y= 87%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como aceite incoloro.

MS (m/z): 290,3 [MH]⁺.

Preparación 45: CIS/TRANS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol

CIS/TRANS 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (**p44**, 457 mg, 1,58 mmol) se disolvió en THF anhidro (12 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota LiAlH₄ 1M en THF (2,5 mL, 2,5 mmol) a la disolución a 0 °C, después se agitó la mezcla a 0 °C durante 2Horas y a TA durante 1Hora. A continuación, la reacción se apagó a 0 °C con Na₂SO₄*10 H₂O y se dejó agitando toda la noche a TA. Después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose CIS/TRANS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p45**, 400 mg, y= 97%, mezcla de diastereoisómeros cis y trans) como aceite incoloro.

MS (m/z): 262,3 [MH]⁺.

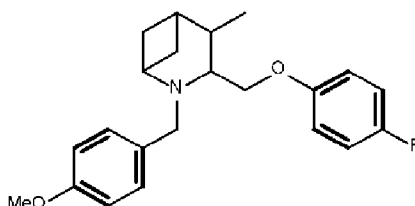
Preparación 46 y Preparación 47: CIS-{2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (p46**) y TRANS-{2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p47**)**

Se sintetizó CIS/TRANS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-il}metanol siguiendo un procedimiento análogo como en la **preparación 45** en una escala de 19,7 g de 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de CIS/TRANS. A continuación, el material crudo se purificó por medio de CF en FI mediante el uso de condiciones básicas (eluyente: solución acuosa de bicarbonato amónico al 100% ajustada a pH 10 con amoníaco a CH₃CN 100%) obteniéndose CIS-{2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-

il)metanol (**p46**, 11 g, $y = 62\%$) y TRANS-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (**p47**, 2,6 g, $y = 15\%$).

p46:
RNM (^1H, Cloroformo-d): δ 7,19 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,96 - 3,11 (m, 1H), 2,43 - 2,58 (m, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 1,45 - 2,01 (m, 4H), 1,12 (d, 3H).
p47:
RNM (^1H, Cloroformo-d): δ 7,18 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,07 - 2,26 (m, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 2H), 1,17 - 2,21 (m, 2H), 0,97 (d, 3H).

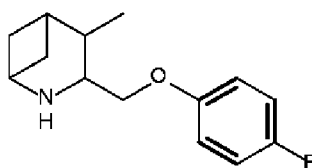
Preparación 48: CIS/TRANS 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



CIS/TRANS 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (**p45**, 400 mg, 1,53 mmol) se disolvió en THF anhidro (8 mL). A continuación se añadió trifenilfosfina (600 mg, 2,3 mmol), seguida de 4-fluorofenol (257 mg, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (0,453 mL, 2,3 mmol) gota a gota y después de 10 minutos se retiró el baño de hielo, dejando que la mezcla se agitara a TA durante 30 minutos; después se calentó a 55 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. A continuación, el crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy:AcOEt 8:2) obteniéndose 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano CIS/TRANS (**p48**, 492 mg, mezcla de diastereoisómeros cis y trans). Material utilizado como crudo en la siguiente etapa.

MS (m/z): 356,1 [MH] $^+$.

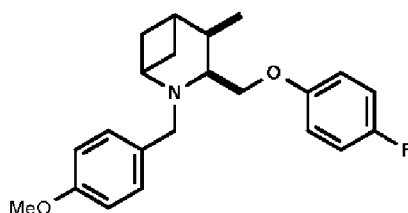
Preparación 49: CIS/TRANS 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución de CIS/TRANS 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p48**, 492 mg, material bruto: supuesto 1,38 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron formiato amónico (1,89 g, 30 mmol) y Pd(OH) $_2$ 20% (200 mg). La mezcla se agitó a 65 °C durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta TA. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó. Se añadió agua, se corrigió el pH a 7 con NaHCO $_3$ y, a continuación, se extrajo la solución acuosa con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se filtró. El disolvente se evaporó y el crudo se purificó por SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH $_3$ 1M en MeOH obteniéndose 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano CIS/TRANS (**p49**, 181 mg, $y = 56\%$, mezcla de diastereoisómeros cis y trans).

MS (m/z): 236,0 [MH] $^+$.

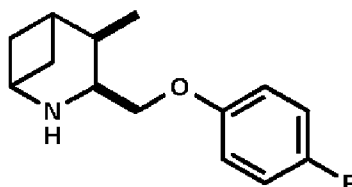
Preparación 50: CIS-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución enfriada con hielo de CIS-4-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p46**, 500 mg, 1,91 mmol), 4-fluorofenol (0,25 mL, 2,87 mmol) y trifenilfosfina (752,67 mg, 2,87 mmol) en THF (12 mL), se añadió DIAD (0,57 mL, 2,87 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 55 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2Hs. Se añadieron más trifenilfosfina (752,67 mg, 2,87 mmol) y DIAD (0,57 mL, 2,87 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C durante 1H y después se dejó a TA durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se cargó en un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con solución de amoníaco 1N en MeOH. El material obtenido se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 7:3) obteniéndose CIS-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p50**, 400 mg, 1,125 mmol, y= 59%) como un aceite transparente.

MS (*m/z*): 356,4 [MH]⁺.

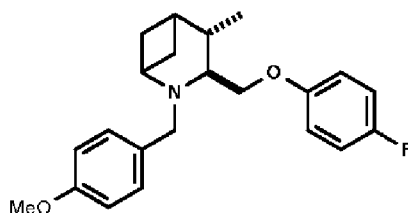
Preparación 51: CIS-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución de CIS-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p50**, 400 mg, 1,13 mmol) en metanol (20 mL), se añadieron formiato de amonio (709,64 mg, 11,25 mmol) e hidróxido de paladio (80,15 mg, 0,110 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos y, a continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró el catalizador. El filtrado se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con solución de amoníaco 1N en MeOH para proporcionar CIS-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p51**, 265 mg, y= quant).

MS (*m/z*): 236,4 [MH]⁺.

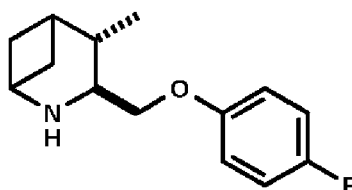
Preparación 52: CIS-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución de TRANS-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p47**, 164 mg, 0,63 mmol) THF (5 mL) se añadieron trifenilfosfina (246,88 mg, 0,94 mmol) y 4-fluorofenol (105,51 mg, 0,94 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota DIAD (0,19 mL, 0,94 mmol). La reacción se calentó a TA y después de 5 min se calentó a 55 °C durante 2Hs. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyente: de cHex 100% a cHex/AcOEt 1:1) y después se purificó adicionalmente por SCX lavando con MeOH y después eluyendo con NH₃ 1M en MeOH obteniendo TRANS-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p52**, 140 mg, y= 63%) como sólido amarillo.

MS (*m/z*): 356,4 [MH]⁺.

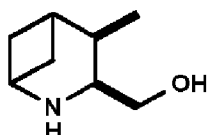
Preparación 53: TRANS-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



A una solución de TRANS-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p52**, 140 mg, 0,39 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron formiato de amonio (248,37 mg, 3,94 mmol) y dihidróxido de paladio (27,66 mg, 0,04 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 1h. La mezcla se enfrió, se filtró sobre celita y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cartucho SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1M en MeOH aflorando TRANS-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p53**, 92 mg, y= quant) como aceite amarillo. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (m/z): 236,3 [MH]⁺.

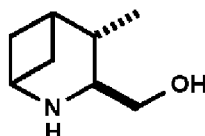
Preparación 54: CIS-[4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol



A una solución de CIS-[2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p46**, 300 mg, 1,15 mmol) en metanol (8,5 mL), se añadieron formiato de amonio (723,83 mg, 11,48 mmol) y dihidróxido de paladio (81,76 mg, 0,110 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó a la misma temperatura durante 30min. Después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El crudo se cargó en un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con solución de amoníaco 1N en MeOH para obtener CIS-(4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (**p54**, 155 mg, y= 95%).

MS (m/z): 142,2 [MH]⁺.

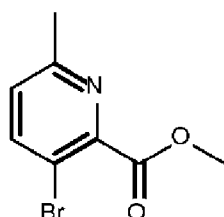
Preparación 55: TRANS-[4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol



A una solución de TRANS-[2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p47**, 600 mg, 2,3 mmol) en metanol (50 mL) se añadieron formiato de amonio (1447,66 mg, 22,96 mmol) y dihidróxido de paladio (161,19 mg, 0,23 mmol). La reacción se dejó agitar a 60 °C durante 1h. La reacción se filtró sobre celita y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cartucho SCX lavando primero con MeOH y eluyendo después con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose TRANS-(4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (**p55**, 311 mg, y= 96%) como aceite amarillo. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin más purificaciones.

MS (m/z): 142,1 [MH]⁺.

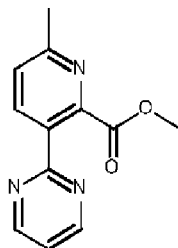
Preparación 56: 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



Se disolvió ácido 3-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (1,5 g, 6,94 mmol) en MeOH (25 mL) y se añadió gota a gota SOCl_2 (0,6 mL, 8,33 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo O/N. Al día siguiente se eliminaron los volátiles al vacío, se disolvió el residuo con agua, se ajustó el pH a 7 con NaHCO_3 y se extrajo el producto con DCM (2x). La fase orgánica se secó y evaporó obteniéndose 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p56**, 1,35 g, y=84%) como aceite amarillo.

RNM (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,07-8,14 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

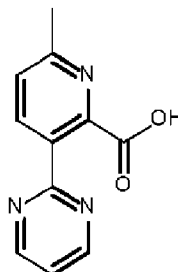
Preparación 57: 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo



3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p56**, 0,5 g, 2,17 mmol), 2-(tributilstanil)pirimidina (0,76 mL, 2,39 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (250 mg, 0,22 mmol) se mezclaron en dioxano (10 mL) en un vial de microondas. La solución se desgasificó durante 2 min y a continuación se irradió durante 1 h a 160 °C. Tras enfriar, la solución se filtró sobre Celite, aclarando con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyendo de cHex a AcOEt al 40%) para proporcionar 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo (**p57**, 100 mg, y=20%).

MS (m/z): 230,0 $[\text{MH}]^+$.

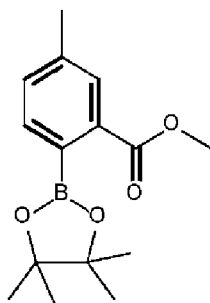
Preparación 58: ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxílico



Se disolvió 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo (**p57**, 100 mg, 0,43 mmol) en EtOH/ H_2O (4/1 mL) y después se añadió NaOH (86 mg, 2,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas. A continuación, la solución se enfrió, el EtOH se eliminó al vacío y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 2/3. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se purificó por FI sobre cartucho C18 (de H_2O +0,1% HCOOH a 20% AcCN +0,1% HCOOH) para proporcionar ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxílico (**p58**, 80 mg, y=87%) como sólido blanco.

MS (m/z): 216,1 $[\text{MH}]^+$.

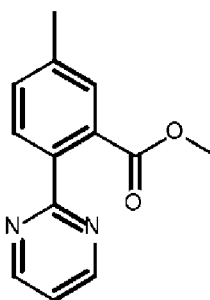
Preparación 59: 5-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



A una disolución de 2-yodo-5-metilbenzoato de metilo en 2-MeTHF (25 mL) se añadió trietilamina (3,0 mL, 21,7 mol) y la disolución se desgasificó con N₂. Se añadió lentamente (durante 15 minutos) pinacol borano (1,56 mL, 10,8 mol) a la disolución en agitación mientras se mantenía la purga. La solución se desgasificó durante 10 minutos y se añadió tri-*o*-tolilfosfina (110 mg, 0,36 mol) seguida de acetato de paladio (II) (50 mg, 0,22mol). Esto provocó que la reacción se ennegreciera inmediatamente con una exotermia lenta de 11 °C a 25 °C. En este punto se observó una exotermia retardada y la temperatura de reacción aumentó hasta 60 °C (durante 45 minutos). Se aumentó la temperatura de reacción a 77 °C y se envejeció durante 2Horas. Se retiró la fuente de calor y la reacción se enfrió durante 1Hora. Se añadió muy lentamente una solución de cloruro amónico al 26 p/p% para controlar la evolución del gas y la exotermia, lo que provocó la formación de un precipitado negro. El sobrenadante se transfirió al extractor que ya contenía 43 mL de agua. El lodo negro restante se filtró y se lavó con éter dietílico. La solución se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EtoAc 8/2) obteniéndose 5-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**p59**, 1,51 g, y=76%).

MS (m/z): 276,0 [M]⁺.

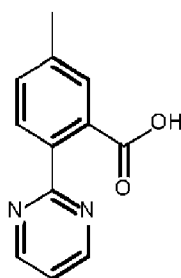
Preparación 60: 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo



A una solución de 5-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**p59**, 1,51 g, 5,5 mmol) en 2-MeTHF (20 mL), se añadieron 2-cloropirimidina (0,756 g, 6,6 mmol) y carbonato sódico (1,75 g, 16,5 mmol). A esta suspensión en agitación se añadió agua (4 mL). La suspensión espesa se desgasificó con nitrógeno durante 40 minutos y después se añadió el aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,163 g, 0,2 mmol). La temperatura interna se fijó en 74°C y la mezcla se agitó durante 16Horas. La reacción se completó, por lo que se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (6 mL) y éter dietílico (12 mL) mientras se mantenía la agitación durante 10 minutos. Esta solución se filtró lavando con más éter dietílico (12 mL) y agua (8 mL) y a continuación 12 mL más de éter dietílico. Las capas se separaron, la orgánica se secó y concentró y el crudo se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EtoAc 7/3) obteniéndose 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (**p60**, 231 mg, y= 18%).

MS (m/z): 228,0 [MH]⁺.

Preparación 61: ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico

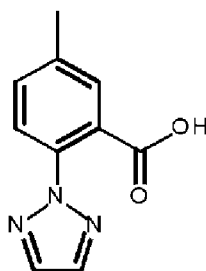


A una disolución de 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (**p60**, 231 mg, 1,01 mmol) en 2-Me-THF (4 mL) se añadió agua (2,5 mL) y disolución de hidróxido sódico (10 N) (1,25 mL).

- 5 La reacción se volvió roja, la mezcla se calentó a 72°C y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. La reacción se completó, por lo que se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un extractor lavando con agua y éter dietílico. Las capas se separaron y la fase acuosa se retroextrajo dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con HCl (12 N). Se formó un precipitado, que se filtró lavando con agua y se secó obteniéndose ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico (**p61**, 140 mg, y= 65%) como sólido blanco.

MS (m/z): 214,0 [MH]⁺.

10 **Preparación 62: Ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-benzoico**

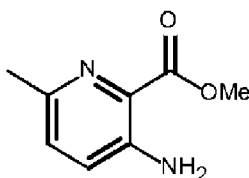


- 15 A una solución de 2-yodo-5-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 3,6 mmol) en DMF (3,5 mL), 1H-1,2,3-triazol (530 mg, 7,7 mmol), carbonato de cesio (2,49 g, 7,6 mmol), yoduro de cobre (I) (40 mg, 0,21 mmol) y (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (110 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C con irradiación de microondas durante 20 min y, a continuación, se realizó una pasada adicional de 10 min. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se lavó con acetato de etilo (2x30 mL). La capa acuosa se acidificó añadiendo HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyendo de DCM/MeOH 95:5 a 85:15) obteniéndose ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-benzoico (**p62**, 495 mg, y= 51%) como sólido naranja pálido.

MS (m/z): 204,0 [MH]⁺.

20

Preparación 63: 3-amino-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



Etapas a:

- 25 El ácido 6-metilpiridin-2,3-dicarboxílico (5,50 g, 30,36 mmol) se disolvió en anhídrido acético (14,3 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante 5Horas. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar 2-metil-5H,7H-furo[3,4-b]piridina-5,7-diona (**Int. a**, 4,97 g).

Etapas b:

Se añadió 2-metil-5H,7H-furo[3,4-b]piridina-5,7-diona (**Int. a**, 4,97 g, 30,47 mmol) por porciones durante 5 minutos a MeOH (30 mL) a 0 °C bajo agitación. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante otras 2,5Horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se recrystalizó de tolueno (60 mL). La recrystalización se repitió tres veces obteniéndose una mezcla de ácido 2-(metoxicarbonil)-6-metilpiridin-3-carboxílico y ácido 3-(metoxicarbonil)-6-metilpiridin-2-carboxílico (**Int. b**, 2,7 g) como sólido amarillo.

Etapa c:

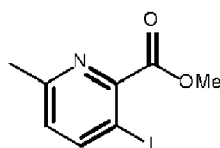
Int. b (2,7 g, 13,85 mmol) se suspendió en tolueno (100 mL) y se añadió DIPEA (2,9 mL, 16,64 mmol). La mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió difenil azidofosfato (4,05 g, 14,7 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esa temperatura durante 1Hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió t-BuOH (5,82 mL, 61 mmol) en una porción. A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 1Hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et₂O y la solución resultante se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Las fases acuosas se combinaron y se retroextrajeron con Et₂O. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EtOAc 7/3) proporcionando 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**Int. c**, 2 g) como sólido blanco.

Etapa d:

Int. c (2 g, 7,5 mmol) se disolvió en DCM (50 mL) y después se añadió TFA (7,5 mL, 97,5 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose 3-amino-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p63**, 1,2 g, y= 24% en 4 Etapas).

MS (*m/z*): 166,9 [MH]⁺.

Preparación 64: 3-yodo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo

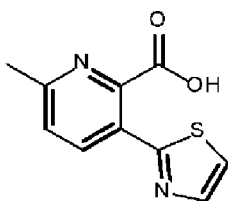


Se añadió solución de HCl 6N en agua (30,75 mL, 41 mmol) a 3-amino-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p63**, 1,2 g, 7,22 mmol) y la mezcla amarilla pálida resultante se diluyó con agua (2 X 10 mL) y después se enfrió a 0 °C (temperatura interna).

Se dejó caer en la mezcla durante 1 minuto una disolución de nitrito sódico (0,730 g, 10,6 mmol) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió una solución de KI (2,6 g, 15,5 mmol) en agua (5 mL) durante 1 minuto y la mezcla se dejó en agitación durante 1Hora (temperatura entre 0 °C y +5 °C). Se añadieron AcOEt y agua, se separaron las fases y la acuosa se retroextrajo con AcOEt. Los orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃; la solución acuosa de la extracción anterior se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Todas las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EtOAc 7/3) obteniéndose 3-yodo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p64**, 1,2 g, y= 60%).

MS (*m/z*): 277,8 [M]⁺.

Preparación 65: ácido 6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carboxílico



Etapa a:

Una mezcla de 3-yodo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p64**, 1,2 g, 4,33 mmol), 2-(tributilstancil)-1,3-tiazol (1.5 mL, 4,64 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,500 g, 0,433 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se agitó a TA durante una noche. La mezcla

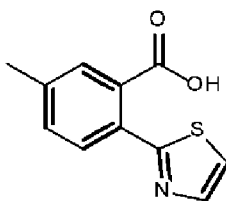
se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl (solución saturada) y se corrigió con HCl 1N hasta pH alrededor de 5-6. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/ EtOAc 7/3) obteniéndose 6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (**Int. a**, 0,61 g).

5 **Etapla b:**

Una mezcla de **Int. a** (0,61 g, 2,60 mmol) y LiOH (0,164 g, 3,90 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl (solución saturada) y el pH se ajustó a 5-6 con HCl. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se retroextrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó, obteniéndose ácido 6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxílico (p65, 0,6 g, y= 63% en 2 etapas) como sólido blanco.

MS (m/z): 176,9 [MH]⁺.

Preparación 66: ácido 5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoico



Etapla a:

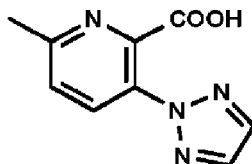
15 Se disolvió 2-(tributylstancil)-1,3-tiazol (0,629 mL, 2 mmol) en dioxano (4 mL) en un tubo de microondas, después se añadieron 2-yodo-5-etilbenzoato de metilo (0,568 mL, 2,4 mmol) y tetrakis de paladio (232 mg, 0,1 mmol). Una vez disuelto el sólido, la mezcla se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enjuagó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y concentró a presión reducida y el crudo se purificó por CF en columna de NH (eluyente: Cy:AcOEt 7:3) obteniéndose 5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo (**Int. a**, 0,46 g).

Etapla b:

Una mezcla de **Int. a** (0,46 g, 1,97 mmol) y LiOH (0,124 g, 2,96 mmol) en THF (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl (solución saturada) y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se retroextrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó, obteniéndose ácido 5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoico (p66, 0,43 g, y= quant) como sólido blanco.

MS (m/z): 176,9 [MH]⁺.

Preparación 67: ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico



30 A un matraz de 3 cuellos y fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxílico (5,0 g, 23,14 mmol), yoduro de cobre (0,221 g, 1,16 mmol) y Cs₂CO₃ (15,08 g, 46,28 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (25 mL), a continuación agua (1 mL), después 1H-1,2,3-triazol (2,7 mL, 46,28 mmol), y finalmente Trans-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,730 mL, 4,63 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. El precipitado resultante se eliminó por filtración obteniéndose una primera cosecha del compuesto diana (1 g). Los licores madre se concentraron y purificaron por CF en cartucho C18 (eluyente: de H₂O+0,1% de ácido fórmico a H₂O/ACN + 0,1% de ácido fórmico 95:5). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron y se combinaron con el cultivo

anterior obteniéndose ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (**p67**, 2,3 g, y= 49%). Las fracciones mezcladas de CF se evaporaron dando un lote menos puro del compuesto diana (1,2 g, pureza del 95 %).

MS (m/z): 205,1 [M]⁺.

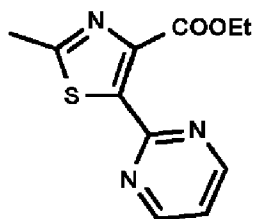
Preparación 68: 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de éster etílico del ácido 2-metil-4-tiazolecarboxílico (3 g, 17,52 mmol) en MeCN (30 mL), se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (6,24 g, 35,04 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. Después se enfrió hasta TA y a continuación se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (aq) ss y se agitó la mezcla durante 15 min a la misma temperatura. El MeCN se eliminó a presión reducida y se añadió DCM. La capa acuosa se extrajo varias veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EtOAc de 100:0 a 70:30) para obtener 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 2,95 g, y= 67%) como sólido naranja pálido.

MS (m/z): 249,8 [M]⁺.

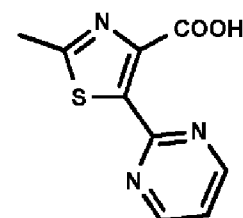
Preparación 69: 2-metil-5-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 250,11 mg, 1 mmol) en DMF (12 mL), se añadieron fluoruro de cesio (305,82 mg, 2 mmol), yoduro de cobre(I) (19,05 mg, 0,100 mmol) y trifenilfosfina de paladio (115,56 mg, 0,100 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tributil(2-pirimidinil)estano (0,32 mL, 1 mmol) y la reacción se selló y se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se añadió solución acuosa de KF 1M. Las dos fases se agitaron a temperatura ambiente durante 1h y a continuación se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EtOAc de 100:0 a 50:50) para proporcionar 2-metil-5-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p69**, 92,5 mg, y= 37%).

MS (m/z): 250,0 [MH]⁺.

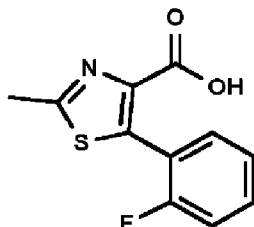
Preparación 70: ácido 2-metil-5-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxílico



Una solución de 2-metil-5-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p69**, 92,5 mg, 0,370 mmol) e hidróxido sódico 1M (1 mL, 1 mmol) en etanol (2,5 mL) se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se añadió HCl 2M (aq.) hasta pH 4-5. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para obtener ácido 2-metil-5-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p70**, 81,6 mg, y= quant).

MS (*m/z*): 221,9 [MH]⁺.

Preparación 71: ácido 5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas a:

- 5 Una disolución de 2-fluorobenzaldehído (4,24 mL, 40,29 mmol) y 2,2-dicloroacetato de metilo (4,17 mL, 40,29 mmol) en THF (15 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de t-BuOK (4,52 g, 40,29 mmol) en THF (40 mL), a -60 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó 4 h a -60 °C y a continuación se dejó alcanzar TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, se añadieron DCM y agua helada, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 1/1) obteniéndose el producto 3-cloro-3-(2-fluorofenil)-2-oxopropanoato de metilo (**Int. a**, 7,5 g) como aceite marrón. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin más purificaciones.

Etapas b:

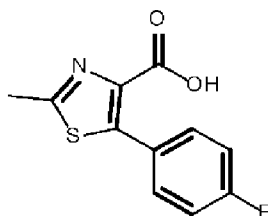
- 15 A una disolución de **Int. a** (7,5 g, 32,52 mmol) en MeOH seco (60 mL) se añadió tioacetamida (2,44 g, 32,52 mmol). La solución se agitó a 60 °C durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío obteniéndose 5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**Int. b**, 9 g) como crudo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas c:

- 20 A una disolución de **Int. b** (8,17 g, 32,52 mmol) en THF/H₂O/MeOH (50 mL/10 mL/50 mL) se añadió LiOH·H₂O (6,8 g, 162,6 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, se añadió una c.s. de NaHCO₃ y la mezcla se diluyó con DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 3 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CF en columna C18 (eluyente: de 100 % agua + 0,1 % AF a 100 % CH₃CN + 0,1 % AF) aflorando ácido 5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p71**, 504 mg, y = 6,5 %) como sólido amarillo.

MS (*m/z*): 238,1 [MH]⁺.

Preparación 72: ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas a:

- 30 Se añadió por embudo cuentagotas una disolución de 4-fluorobenzaldehído (3,46 mL, 32,25 mmol) y 2,2-dicloroacetato de metilo (3,67 mL, 35,5 mmol) en THF (10 mL) a una suspensión enfriada de t-ButOK (4,34 g, 38,7 mmol) en THF (40 mL) (T = -78 °C). Tras 4 horas a -78 °C, la mezcla se calentó a TA y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. A continuación se eliminaron los volátiles y el crudo se particionó entre agua y DCM. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó y se concentró obteniéndose 3-cloro-3-(4-fluorofenil)-2-oxopropanoato de metilo (**Int. a**, 7,6 g) como material bruto.

Etapas b:

- 5 **Int. a** (7,6 g, bruto supuesto 32,25 mmol) se disolvió en CH₃CN (60 mL) y después se añadieron tioacetamida (2,42 g, 32,25 mmol) y tamices moleculares (4 Å) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se retiraron los tamices moleculares y se evaporó el disolvente. El aceite amarillo residual se disolvió en MeOH (50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4Horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta TA, se añadieron 2 mL de solución HCl ~1,25 M en MeOH y la mezcla se sometió a reflujo durante 2Horas más. A continuación, la mezcla se enfrió hasta TA, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. Se separaron las fases y la orgánica se secó y concentró obteniéndose 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**Int. b**, 1 g) que se usó como crudo en la etapa siguiente.

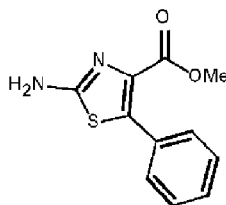
Etapas c:

- 10 A una solución de **Int. b** (0,6 g, bruto supuesto 2,38 mmol) en THF (5 mL), se añadieron agua (5 mL) e hidróxido de litio (0,15 g, 3,57 mmol) y la solución se agitó durante la noche a TA. El THF se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se acidificó añadiendo HCl 6 N. El agua se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por FI sobre cartucho C18 (de H₂O +0,1% de HCOOH a 100% de ACN +0,1% de HCOOH) obteniéndose ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p72**, 430 mg) como sólido blanco.

MS (m/z): 238,1 [MH]⁺.

15

Preparación 73: 2-amino-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo



Etapas a:

- 20 Una disolución de benzaldehído (9,6 mL, 94,23 mmol) y 2,2-dicloroacetato de metilo (9,8 mL, 94,23 mL) en THF (30 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de t-BuOK (10,57 g, 94,23 mmol) en THF (100 mL), a -60 °C y bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción resultante se agitó 4H a -60 °C y después se dejó alcanzar TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, se añadieron DCM y agua helada, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida.

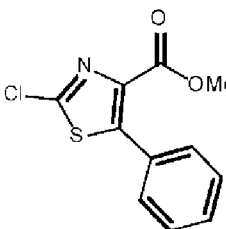
- 25 El material bruto se purificó por CF sobre gel de sílice en porciones (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 78/22) obteniéndose 3-cloro-2-oxo-3-fenilpropanoato de metilo (**Int. a**, 5 g en total) como aceite incoloro.

Etapas b:

- 30 Se añadió una solución de **Int. a** (1,01 g, 4,75 mmol) en acetona (6 mL) a una suspensión de tiourea (0,36 g, 4,75 mmol) en acetona (10 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 58 °C (temperatura externa). La mezcla se filtró, el sólido se lavó con acetona y se secó al vacío obteniéndose 2-amino-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**p73**, 0,70 g, y= 16% en 2 etapas) como sólido blanco.

MS (m/z): 235,0 [MH]⁺.

Preparación 74: 2-cloro-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

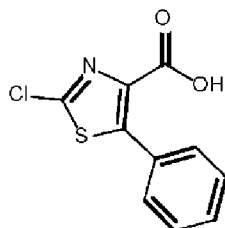


- 35 A una mezcla agitada de 2-amino-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**p73**, 0,35 g, 1,49 mmol) en MeCN (6 mL), a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió CuCl₂ (260 mg, 1.94 mmol) y a continuación se añadió gota a gota nitrito

de 3-metilbutilo (0,3 mL, 2,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5Horas. La mezcla se filtró y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se tomó con DCM y agua, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/acetona de 100/0 a 85/15) proporcionando 2-cloro-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**p74**, 195 mg, y= 51%) como sólido blanco.

MS (m/z): 254,0 [MH]⁺.

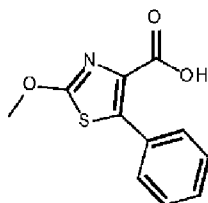
Preparación 75: ácido 2-cloro-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico



A una solución de 2-cloro-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**p74**, 310 mg, 1,22 mmol) en THF/MeOH (7 /4 mL) se añadió una solución de LiOH.H₂O (513 mg, 12,22 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se tomó con DCM y solución acuosa 1N de HCl hasta ~ pH 5-6, La mezcla se sometió a un cartucho separador de fases y la solución se concentró al vacío obteniéndose ácido 2-cloro-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p75**, 241 mg, y= 82%) como sólido blanco.

MS (m/z): 240,0 [MH]⁺.

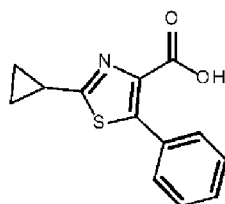
Preparación 76: ácido 2-metoxi-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico



A una solución agitada de 2-cloro-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**p75**, 383 mg, 1,51 mmol) en MeOH (8 mL), a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió MeONa (163 mg, 3,02 mmol) por porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 50 °C y después durante 36h a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se tomó con DCM y agua (se añadió HCl acuoso 1 M a la mezcla hasta pH ~6), la fase orgánica se secó sobre cartucho separador de fases y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó primero por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 98/2), después por FI sobre cartucho C18 (de H₂O +0,1% de HCOOH a 100% de ACN +0,1% de HCOOH) obteniéndose ácido 2-metoxi-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p76**, 100 mg, y= 27%) como sólido amarillo pálido.

MS (m/z): 236,1 [MH]⁺.

Preparación 77: ácido 2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas a:

Una disolución de benzaldehído (9,6 mL, 94,23 mmol) y 2,2-dicloroacetato de metilo (9,8 mL, 94,23 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de t-BuOK (10,57 g, 94,23 mmol) en THF (100 mL), a -60 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó 4 h a -60 °C y a continuación se dejó alcanzar TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, se añadieron DCM y agua helada, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida.

El material bruto se purificó por CF sobre gel de sílice en porciones (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 78/22) obteniéndose 3-cloro-2-oxo-3-fenilpropanoato de metilo (**Int. a**, 5 g en total) como aceite incoloro.

Etapas b:

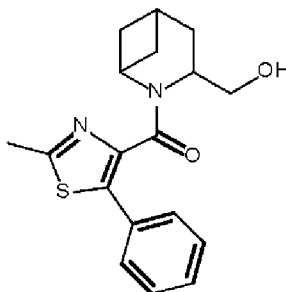
Se añadió una disolución de **Int. a** (360 mg, 1,69 mmol) en MeCN (4 mL), ciclopropanocarbotoamida (171 mg, 1,69 mmol) y tamices moleculares (0,2 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. No se detectó ninguna reacción por medio de análisis UPLC. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió metanol (5 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 60 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: Cy/EA de 100/0 a 85/15) obteniéndose 2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (**Int. b**, 135 mg).

Etapas c:

A una solución de **Int. b** (135 mg, 0,52 mmol) en THF/H₂O/MeOH (2,5 mL/1 mL/0,5 mL) se añadió LiOH·H₂O (109 mg, 2,60 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se tomó con solución acuosa de HCl 1 N y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases y la solución se concentró al vacío. El crudo se purificó por FI sobre cartucho C18 (de H₂O +0,1% de HCOOH a 70% de ACN +0,1% de HCOOH) obteniéndose ácido 2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p77**, 53 mg) como sólido blanco.

MS (m/z): 235,0 [MH]⁺.

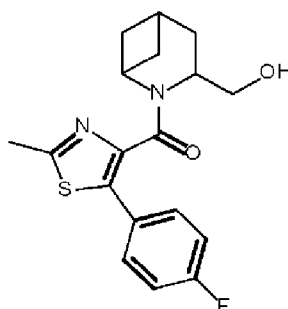
Preparación 78: [2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol



Se disolvió ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (235 mg, 1,07 mmol) en DMF (5 mL), después se añadió HATU (479 mg, 1,26 mmol) seguido de DIPEA (0,370 mL, 2,13 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min y, a continuación, se añadió 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol (**p19**, 123 mg, 0,97 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl ss y DCM, las dos fases se separaron y el producto se extrajo dos veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre separador de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por CF sobre columna de NH (eluyente: de Cy a EtOAc 100%) obteniéndose [2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p78**, 160 mg, y= 50%) como espuma de color amarillo pálido.

MS (m/z): 329,2 [MH]⁺.

Preparación 79: [2-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol



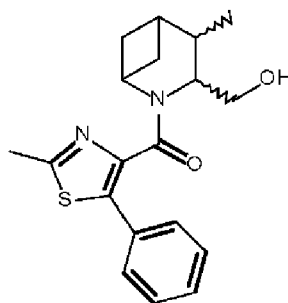
- 5 A una disolución de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p72**, 78,3 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron HATU (148 g, 0,39 mmol) y DIPEA (0,1 mL, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió a una solución de clorhidrato de 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p20**, 50 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,36 mmol) en DMF (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se añadió agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cartucho CF C18 (eluyente de 100 % H₂O + 0,1 % AF a CH₃CN + 0,1 % 100 %) dando {2-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p79**, 0,076 g, y = 73 %) como aceite amarillo.

MS (m/z): 347,0 [MH]⁺.

- 10 Los siguientes intermedios se prepararon usando un procedimiento análogo como en la Preparación 79, haciendo reaccionar clorhidrato de 2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetanol (**p20**) con el ácido carboxílico apropiado (RCOOH) como se informa en la tabla siguiente.

Número prep.	Estructura	Nombre	RCOOH	MS (m/z): [MH] ⁺	Y%
p80		[2-(2-cloro-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol	p75	349,2	73
p81		[2-(2-metoxi-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol	p76	345,2	60
p82		[2-(2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol	p77	355,4	84

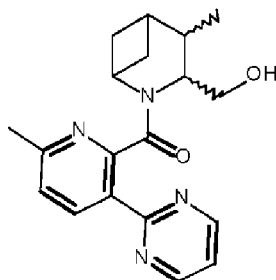
Preparación 83: CIS/TRANS [4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol



Se disolvió ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (426 mg, 1,95 mmol) en DMF (5 mL), después se añadió HATU (875 mg, 2,3 mmol) seguido de DIPEA (0,4 mL, 2,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min y después se añadió a una solución de CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p39**, 250 mg, 1,77 mmol) en DMF (2 mL) y se agitó durante 1H a TA. La mezcla se diluyó con s.s. de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 8: 2) y después por cartucho FI C18 (de Agua/CH₃CN 95:5 con 0,1% de ácido fórmico a Agua/CH₃CN 5:95 con 0,1% de ácido fórmico) obteniéndose CIS/TRANS [4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p83**, 390 mg, y = 64 %, mezcla de diastereoisómeros cis y trans).

MS (*m/z*): 343,3 [MH]⁺.

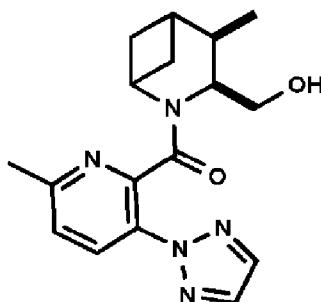
Preparación 84: CIS/TRANS {4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol



A una disolución de ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxílico (p58, 703 mg, 3,27 mmol) en DMF (10 mL), se añadieron HATU (1,24 g, 3,27 mmol) y DIPEA (1,14 mL, 6,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió a una solución de CIS/TRANS {4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p39**, 419 mg, 2,97 mmol) en DMF (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1H. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por FI sobre cartucho C18 (eluyente: de 100 % H₂O + 0,1 % AF a CH₃CN + 0,1 % 100 %) obteniéndose CIS/TRANS {4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p84**, 230 mg, y = 22 %, mezcla de diastereoisómeros cis y trans).

MS (*m/z*): 339,1 [MH]⁺.

Preparación 85: CIS-{4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol

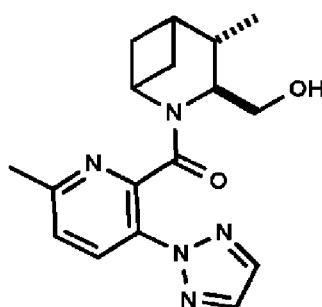


A una disolución de ácido 6-metil-3-(triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (**p67**, 478,05 mg, 2,34 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,39 mL, 2,34 mmol) en DMF (4 mL), se añadió HATU (890,19 mg, 2,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución agitada de CIS-{4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p54**, 290 mg, 1,95 mmol) en DMF (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con ss NaHCO₃, ss NH₄Cl y salmuera. Las fases acuosas se retroextrajeron con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron. El crudo obtenido se purificó por CF sobre FI (eluyente: H₂O + 0,1% HCOOH/ MeCN + 0,1% HCOOH de 95:5 a 50:50) proporcionando CIS-{4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p85**, 353 mg, y = 55%) como sólido blanco.

MS (m/z): 328,1 [MH]⁺.

Preparación 86:
azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol

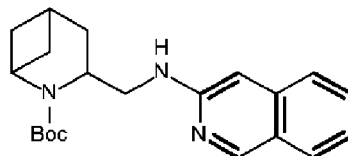
TRANS-(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-



A una disolución de ácido 6-metil-3-(triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (**p67**, 540 mg, 2,64 mmol) y HATU (1 g, 2,64 mmol) en DMF (12 mL) se añadió DIPEA (0,46 mL, 2,64 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min y después se añadió a una solución previamente enfriada (0 °C) de TRANS-(2-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (**p55**, 311 mg, 2,2 mmol) en DMF (6 mL). La reacción se agitó a TA durante 3 h, después se añadió solución s. s. de NaHCO₃ y la reacción se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CF sobre gel de sílice (eluyente: de cHex 100 % a AcOEt 100 %) TRANS-{4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p86**, 700 mg, y = 97 %) como aceite amarillo.

MS (m/z): 328,3 [MH]⁺.

Preparación 87: 3-[[[(isoquinolin-3-il)amino]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

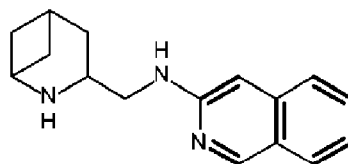


3-formil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p30**, 100 mg, 0,44 mmol) e isoquinolina-3-amina (63 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en DCM (3 mL), seguido de AcOH (25 µL, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min, después se añadió NaBH(OAc)₃ (131 mg, 0,62 mmol) y la reacción se agitó en un aparato PLS a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió agua y se separaron las dos fases. El orgánico se concentró y el crudo se combinó con crudo de preparación análoga y a continuación se purificó por CF en columna NH (eluyente: Cy a EtOAc 30%) proporcionando 3-[[[(isoquinolin-3-il)amino]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p87**, 94 mg) como goma verde.

MS (m/z): 354,3 [MH]⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon usando un procedimiento análogo como en la Preparación 87, haciendo reaccionar 3-formil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p30**) con la amina apropiada (R-NH₂) como se informa en la tabla siguiente.

Prep.	Estructura	Nombre	RNH ₂	MS (m/z): [MH] ⁺	y%
p88		3-[[quinolin-2-il]amino]metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo		354,4	22
p89		3-[[6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il]amino]metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo		378,3	31

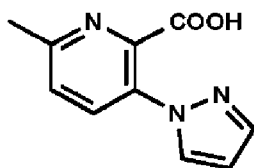
Preparación 90: N-{2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetil}isoquinolina-3-amina

- 5 A una solución de 3-[[isoquinolin-3-il]amino]metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (**p87**, 95 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 mL), se añadió TFA (1 mL) y la reacción se agitó a TA durante 2H. Después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por SCX lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1M en MeOH, obteniéndose N-{2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetil}isoquinolin-3-amina (**p90**, 61,7 mg, y = 88%) como goma verde.

MS (m/z): 254,3 [MH]⁺.

- 10 Los siguientes intermedios se prepararon usando un procedimiento análogo como en la Preparación 90, a partir del material de partida apropiado como se informa en la tabla siguiente.

Prep.	Estructura	Nombre	SM	MS (m/z): [MH] ⁺	y%
p91		N-{2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetil}quinolin-2-amina	p88	254,3	89
p92		N-{2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetil}-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina	p89	278,2	90

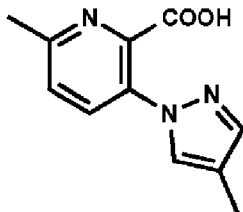
Preparación 93: ácido 6-metil-3-pirazol-1-ilpiridina-2-carboxílico

- 15 A una solución de ácido 3-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (500 mg, 2,31 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 mL)/agua (0,1 ml) se añadió 1H-pirazol (157,57 mg, 2,31 mmol), seguido de CuI (22 mg, 0,12 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (65,84 mg, 0,460 mmol) y carbonato de cesio (1,52 g, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo (100 °C) durante la noche. Tras enfriarse, se añadieron MTBE y agua. Tras agitar enérgicamente, se separaron las capas y la acuosa del fondo se acidificó a pH 2 con HCl 6N. Se extrajo varias veces

con EtOAc y después los orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar ácido 6-metil-3-pirazol-1-ilpiridin-2-carboxílico (**p93**, 393 mg, $y = 84\%$).

MS (m/z): 204,1 [MH]⁺

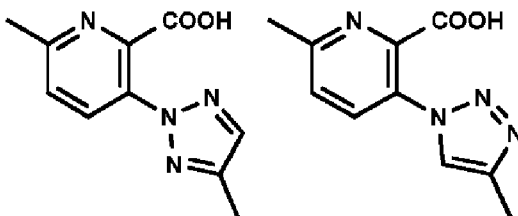
Preparación 94: ácido 6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina-2-carboxílico



A un matraz de 2 cuellos y fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxílico (0,50 g, 2,314 mmol), yoduro de cobre (22 mg, 0,116 mmol) y Cs₂CO₃ (1,5 g, 4,63 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (3 mL), a continuación agua (0,12 mL), después 4-metilpirazol (0,38 mL, 4,63 mmol), y finalmente Trans-N, N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,073 mL, 0,463 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 105 °C durante 6Horas. La mezcla se enfrió y a continuación se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. El precipitado resultante se eliminó por filtración. Los licores madre se concentraron y purificaron por FI en columna C18 (eluyente: de H₂O+0,1% de ácido fórmico a H₂O: MeCN + 0,1% de ácido fórmico 75:25). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar ácido 6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina-2-carboxílico (**p94**, 454 mg, $v=88\%$) como sólido blanco.

MS (m/z): 218,2 [MH]⁺

Preparación 95 y 96: ácido 6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (p95) y ácido 6-metil-3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-2-carboxílico (p96)



Se disolvió ácido 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxílico (408 mg, 1,89 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2mL)\Agua (0,200mL), a continuación 4-metil-1H-1,2,3-triazol (236 mg, 2,84 mmol), carbonato de cesio (1,24 g, 3,78 mmol), CuI (18 mg, 0,09 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (54 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2H. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se añadieron agua y MTBE. Tras agitar enérgicamente, se separaron las capas y la acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 6N. La solución ácida se concentró y purificó por FI en columna C18 [eluyendo H₂O (0,1% HCOOH)/CH₃CN de 100:0 a 60:40] proporcionando ácido 6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (p95, 274 mg, $y = 66\%$ de rendimiento) y ácido 6-metil-3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-carboxílico (**p96**, 40 mg, $y=10\%$) como sólidos blancos.

P95

MS (m/z): 219,2 [MH]⁺

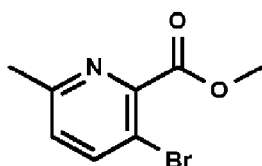
¹H RMN (MeOD-*d*₄) δ 8,17 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s. br., 1H), 2,62 (s. br., 3H), 2,38 (s, 3H)

P96

MS (m/z): 219,2 [MH]⁺

¹H RMN (MeOD-*d*₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

Preparación 97: 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo

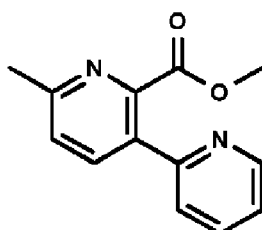


5

El ácido 3-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (1 g, 4,63 mmol) se disolvió en metanol (16 mL) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,41 mL, 5,55 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 7 con NaHCO₃. El producto se extrajo dos veces con DCM. Los orgánicos combinados se evaporaron para proporcionar 3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p97**, 879 mg, y= 82%).

MS (m/z): 232,1 [MH]⁺

Preparación 98: 6'-metil-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo



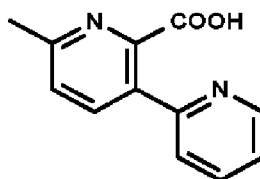
10

3-bromo-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (**p97**, 879 mg, 3,82 mmol), CuI (36 mg, 0,19 mmol), Pd(PPh₃)₄ (221 mg, 0,19 mmol) y tributil(2-piridinil)estano (1,22 mL, 3,82 mmol) se mezclaron en 1,2-dimetoxietano (20 mL). La solución se desgasificó con N₂ durante 10 min y después se agitó a 100 °C durante toda la noche. Tras enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyente de Cy a EtOAc 70%) para proporcionar 6'-metil-[2, 3'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo (**p98**, 700 mg, y= 80%).

MS (m/z): 229,2 [MH]⁺

15

Preparación 99: ácido 6'-metil-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico

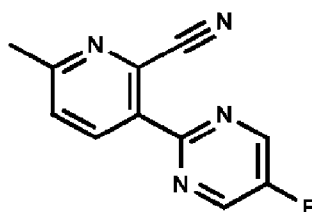


20

Una mezcla de 6'-metil-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxilato de metilo (**p98**, 700 mg, 3,07 mmol) e hidróxido de litio hidratado (197,67 mg, 4,6 mmol) en THF (20 mL)/Agua (20 mL) se agitó a TA durante la noche. El THF se eliminó al vacío y el residuo acuoso se lavó con DCM. Después se acidificó con HCl 6N hasta pH 3 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FI en columna C18 (eluyente de agua + 0,1% ac. fórmico a MeCN + 0,1% ac. fórmico). 10%) para proporcionar ácido 6'-metil-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico (**p99**, 449 mg, y= 68%).

MS (m/z): 215,2 [MH]⁺

Preparación 100: 3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-carbonitrilo



25

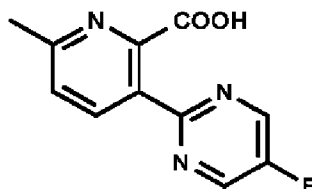
Etapla a:

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (8,72mL, 51,7mmol) en THF seco (62mL) bajo argón y se agitó a -30 °C; se añadió n-butil litio (21,33mL, 53,32mmol) 2,5 en hexano durante 5 minutos. La disolución amarilla se agitó a -30 °C durante 20 min, después se enfrió a -78 °C y se añadió borato de tripropan-2-ilo (10,94mL, 47,4mmol) durante 5 min. Después de 10 min a -78 °C, se añadió gota a gota (durante 20 min) 6-metil-2-piridinocarbonitrilo (5000 mg, 42,32 mmol) disuelto en THF seco (35 mL) manteniendo la temperatura interna por debajo de -73 °C y la mezcla adquirió un color marrón oscuro. La mezcla se agitó a -73 °C durante 6Horas. La mezcla se apagó con ácido acético (5,94 ml, 103,75 mmol) gota a gota a -73 °C (la temperatura nunca superó los -60 °C). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente: durante este periodo la mezcla se espesó y hubo que añadir nuevo THF (15 mL) para conseguir una mejor agitación. La mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió 2, 2-dimetilpropano-1,3-diol (6022,5 mg, 57,83 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo naranja se tomó con DCM y solución acuosa al 10 % de KH₂PO₄. Las fases se separaron y la fase acuosa se retroextrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa al 10 % de KH₂PO₄ (50 ml). El DCM se evaporó. El residuo se disolvió en Et₂O y se extrajo con NaOH 0,05 M (5 x 250 mL, éster borónico en fase acuosa). Se unieron las fases acuosas y se ajustó el pH entre pH = 4 y pH = 5 con solución acuosa al 10 % de KH₂PO₄ (50 mL). La solución amarilla así obtenida se extrajo con EtOAc y DCM. Todos los orgánicos unidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para obtener 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridina-2-carbonitrilo (Int a: 3,8 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla b:

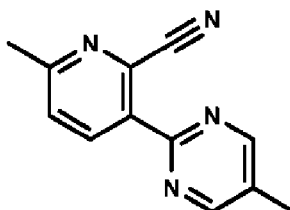
A una solución de 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridina-2-carbonitrilo (250 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-5-fluoropirimidina (115 mg, 0,65 mmol) en 1,4-Dioxano (2,6 mL) se añadieron CsF (199,4 mg, 1,3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (37,67 mg, 0,03 mmol) y CuI (22 mg, 0,11 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se selló y se agitó en un aparato PLS a 65 °C durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por medio de CF sobre SiO₂ (Cy/EtOAc de 100;0 a 80:20) obteniéndose 3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (p100, 102 mg, rendimiento del 73%) como un sólido amarillo.

MS (m/z): 215,0 [MH]⁺

Preparación 101: ácido 3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridina-2-carboxílico

3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-carbonitrilo (p100, 102 mg, 0,48 mmol) se disolvió parcialmente en HCl 6M en agua (6 mL, 36 mmol), se calentó a 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante 5hrs. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por FI en columna C18 (H₂O + 0,1% HCOOH/ MeCN + 0,1% HCOOH de 95:5 a 85:15) obteniéndose ácido 3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-carboxílico (p101, 74 mg, y= 67%) como un sólido amarillo pálido.

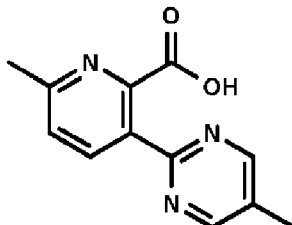
MS (m/z): 234,0 [MH]⁺

Preparación 102: 6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carbonitrilo

Se preparó 6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carbonitrilo (p102, 63mg, y= 46%) usando un procedimiento análogo al de la Preparación 100 haciendo reaccionar 2-cloro-5-metilpirimidina con 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridina-2-carbonitrilo (Int a de la preparación 100).

MS (*m/z*): 211,0 [MH]⁺

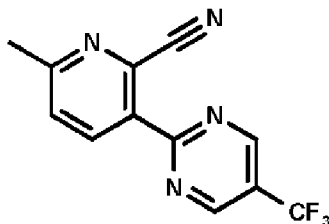
Preparación 103: ácido 6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carboxílico



Se suspendió 6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carbonitrilo (**p102**, 63 mg, 0,3 mmol) en HCl 6M (4 mL, 24 mmol) en agua y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta TA y se añadió NaHCO₃ para alcanzar un pH de 4-5. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por FI en columna C18 (H₂O + 0,1% HCOOH/ MeCN + 0,1% HCOOH de 95:5 a 85:15) obteniéndose ácido 6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carboxílico (**p103**, 8,5 mg, y= 12%).

MS (*m/z*): 230,0 [MH]⁺

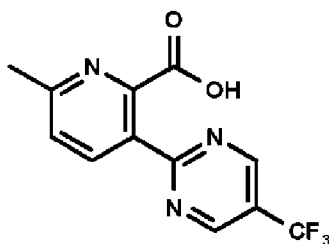
Preparación 104: 6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridin-2-carbonitrilo



Se preparó 6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridin-2-carbonitrilo (**p104**, 111 mg, y= 64%) usando un procedimiento análogo como en la Preparación 100, haciendo reaccionar 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina con 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridina-2-carbonitrilo (Int a de la preparación 100).

MS (*m/z*): 265,0 [MH]⁺

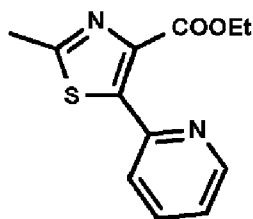
Preparación 105: ácido 6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridin-2-carboxílico



Se disolvió parcialmente 6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (**p104**, 111 mg, 0,42 mmol) en HCl 6M (6 mL, 36 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3Horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por medio de FI en columna C18 (H₂O + 0,1% HCOOH/ MeCN + 0,1% HCOOH de 95:5 a 75:25) para proporcionar ácido 6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridin-2-carboxílico (**p105**, 58 mg, y= 49%) como un sólido amarillo pálido.

MS (*m/z*): 284,0 [MH]⁺

Preparación 106: 2-metil-5-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

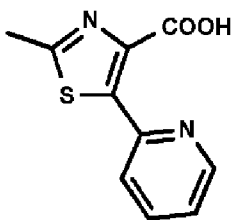


A una disolución de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 1 g, 3,64 mmol) en DMF (50 mL), se añadieron fluoruro de cesio (1,11 g, 7,28 mmol), CuI (69,29 mg, 0,360 mmol) y PPh₃ (420,44 mg, 0,360 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tributil(2-piridinil)estano (1,18 mL, 3,64 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante la noche.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió solución 1M de KF al cuadrado. Las dos fases se agitaron a temperatura ambiente durante 1h y a continuación se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyente de Cy a EtOAc al 50%) para proporcionar 2-metil-5-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p106**, 400 mg, rendimiento y= 44%).

MS (*m/z*): 249,0 [MH]⁺

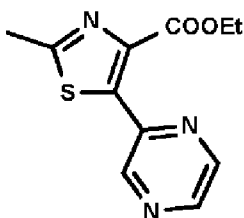
Preparación 107: ácido 2-metil-5-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxílico



Una solución de 2-metil-5-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p106**, 400 mg, 1,61 mmol) y NaOH 1M (4,82 mL, 4,82 mmol) en etanol (12,5 mL) se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min, después a TA durante toda la noche. El etanol se eliminó a presión reducida y se añadió gota a gota HCl 2M hasta pH 4-5. El agua se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de DCM y MeOH. La suspensión obtenida se filtró y el sólido se desechó. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por CF en columna C18 (eluyente de agua + 0,1% ac. fórmico a MeCN + 0,1% ac. fórmico. 10%) para proporcionar ácido 2-metil-5-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p107**, 262 mg, y= 74%) como sólido blanco.

RNM (¹H, DMSO-*d*6): δ 13,67 (s. br., 1H) 8,61 (dt, 1H) 7,88 - 7,97 (m, 2H) 7,42 (ddd, 1H) 2,65 - 2,72 (m, 3H).

Preparación 108: 2-metil-5-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

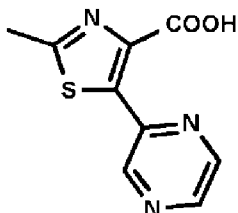


A una disolución de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 1 g, 3,64 mmol) en DMF (50 mL), se añadieron CuI (69,29 mg, 0,36 mmol), PPh₃ (420,44 mg, 0,36 mmol) y fluoruro de cesio (1,11 g, 7,28 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tributil(2-pirazinil)estano (1,15 mL, 3,64 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante la noche.

La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc y después se añadió solución 1M de KF al cuadrado. Las dos fases se dejaron agitando a TA durante 1h y a continuación se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en DCM y la suspensión resultante se filtró a través de un separador de fases. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyente de Cy a EtOAc 30%) para proporcionar 2-metil-5-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p108**, 368 mg, y= 41%) como sólido amarillo.

MS (*m/z*): 250,2 [MH]⁺

Preparación 109: ácido 2-metil-5-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxílico

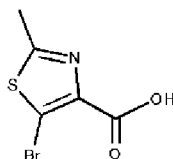


Una solución de 2-metil-5-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p108**, 368 mg, 1,48 mmol) e hidróxido sódico 1M (3,98 mL, 3,98 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a TA durante una noche.

El etanol se eliminó a presión reducida y se añadió HCl 2M (ac.) hasta pH 4-5. Se observó la formación de precipitados. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para obtener una primera cosecha del producto deseado. El licor madre se purificó por medio de FI en columna C18 (eluyente de agua + 0,1% de ac. fórmico a MeCN + 0,1% de ac. fórmico). 17%) para obtener un segundo lote que se mezcló con el anterior para obtener ácido 2-metil-5-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p109**, 303,6 mg, y= 93%) como sólido blanco.

RNM (¹H, DMSO-*d*6): δ 13,34 (s. br., 1H) 9,13 (d, 1H) 8,68 - 8,71 (m, 1H) 8,63 (d, 1H) 2,72 (s, 3H).

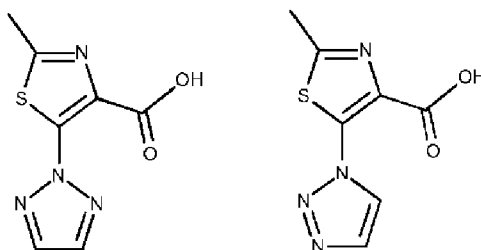
Preparación 110: ácido 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico



A una mezcla de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 0,41 g, 1,64 mmol) en 3,3 mL de EtOH se añadió a TA una disolución acuosa de NaOH (3,3 mL, 6,56 mmol, 2M). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2Horas. A la mezcla se añadieron NH₄Cl ss acuoso y 1,3 mL de HCl 6N y se extrajo con EtOAc (4x). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío para dar ácido 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p110**, 367 mg y=cantidad).

MS (*m/z*): 223,9 [MH]⁺

Preparación 111: ácido 2-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico y ácido 2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

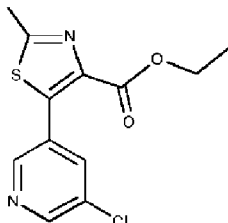


A un matraz de 2 cuellos y fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p110**, 0,100 g, 0,45 mmol), CuI (5 mg), y Cs₂CO₃ (0,295 g, 0,90 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (1,5 mL), a continuación agua (0,06 mL), después 1H-1,2,4-triazol (61 mg, 0,90 mmol), y finalmente Trans-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,02 mL). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 18Horas. La mezcla se enfrió y a continuación se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. El precipitado resultante se eliminó por filtración. Los licores madre se concentraron y purificaron por FI en columna C18 (eluyente: de H₂O+0,1% de ácido fórmico a H₂O:MeCN + 0,1% de ácido fórmico 75:25). Las fracciones que

contenían el producto deseado se evaporaron para obtener una mezcla de ácido 2-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico y ácido 2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p111**, 125 mg, y=50%).

MS (m/z): 210,9 [MH]⁺

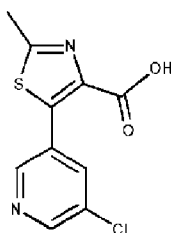
Preparación 112: 5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



A una mezcla de carbonato potásico (218,8 mg, 1,58 mmol), 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 200 mg, 0,72 mmol) y ácido (5-cloro-3-piridinil)borónico (125 mg, 0,79 mmol) en DMF (2 mL), desgasificado bajo N₂, se añadió Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂ y se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. El material de partida seguía presente, de acuerdo con comprobación por UPLC. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,011 mmol, 12 mg), carbonato potásico (0,36 mmol, 50 mg) y ácido (5-cloro-3-piridinil)borónico (0,36 mmol, 57 mg). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C O/N. El material de partida seguía presente, de acuerdo con la comprobación por UPLC. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,011 mmol, 12 mg), carbonato potásico (0,36 mmol, 50 mg) y ácido (5-cloro-3-piridinil)borónico (0,36 mmol, 57 mg). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C durante 4 h más. Tras enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente al vacío, se añadieron DCM y agua y se separaron las fases. El acuoso se extrajo dos veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron y concentraron. El material bruto se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyente de Cy a EtOAc al 50%) para proporcionar 5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p112**, 176,5 mg, y=87%) como amarillo suave.

MS (m/z): 283,2 [MH]⁺

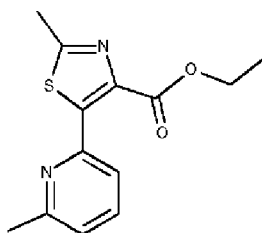
Preparación 113: ácido 5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico



Se agitó a TA O/N una solución de 5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p112**, 176 mg, 0,62 mmol) e hidróxido sódico 1M (1,68 mL, 1,68 mmol) en etanol (6 mL). El etanol se eliminó a presión reducida y se añadió HCl 2M (aq.) hasta pH 4-5. Se observó la formación de precipitados. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar ácido 5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p113**, 134 mg, y=84%).

MS (m/z): 255,1 [MH]⁺

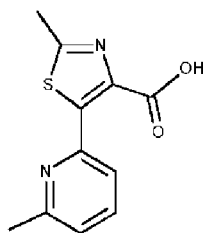
Preparación 114: 2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 1 g, 3,64 mmol) en DMF (50 mL), CuI (70 mg, 0,36 mmol), Pd(PPh₃)₄ (420 mg, 0,36 mmol) y CsF (1,11 g, 7,28 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tributil-(6-metil-2-piridinil)estano (1,23 mL, 3,64 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc y se añadió solución 1M KF aq. Las dos fases se agitaron a temperatura ambiente durante 4H y a continuación se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se disolvió en DCM y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyente de Cy a EtOAc al 50%) para proporcionar 2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p114**, 403 mg, y= 42%) como aceite naranja.

MS (m/z): 263,2 [MH]⁺

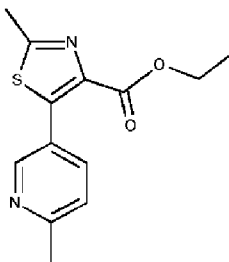
Preparación 115: ácido 2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Una solución de 2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p114**, 403 mg, 1,54 mmol) e hidróxido sódico 1M (4,14 mL, 4,14 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a TA durante una noche. El etanol se eliminó a presión reducida y se añadió HCl 2M (aq.) hasta pH 4-5. Se observó la formación de precipitados. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para obtener ácido 2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p115**, 291 mg, y= 81%), como sólido blanco.

MS (m/z): 235,2 [MH]⁺

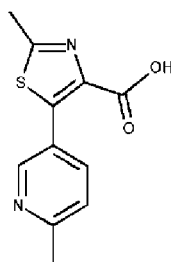
Preparación 116: 2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



A una mezcla de carbonato potásico (273,54 mg, 1,98 mmol), 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p68**, 250 mg, 0,9 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0,03 mmol) en DMF (2 mL), desgasificado bajo N₂, se añadió ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (135,51 mg, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂ y se agitó a 100 °C durante 6Horas. El material de partida seguía presente, de acuerdo con comprobación por UPLC. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,014 mmol, 16 mg), carbonato potásico (0,45 mmol, 62 mg) y ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (0,45 mmol, 62 mg). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C O/N. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,014 mmol, 16 mg), carbonato potásico (0,45 mmol, 62 mg) y ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (0,45 mmol, 62 mg). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C durante 5H. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,014 mmol, 16 mg), carbonato potásico (0,45 mmol, 62 mg) y ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (0,45 mmol, 62 mg). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C O/N. El disolvente se eliminó al vacío, después se añadieron DCM y agua y se separaron las fases. El acuoso se extrajo dos veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre un separador de fases y se concentraron. El material bruto se purificó FI en columna C18 (eluyente de agua + 0,1% de HCOOH a MeCN + 0,1% de HCOOH 15%) para proporcionar 2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p116**, 55 mg, y= 23%) como sólido amarillo.

MS (m/z): 263,2 [MH]⁺

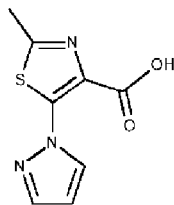
Preparación 117: ácido 2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Una solución de 2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**p116**, 107 mg, 0,33 mmol) y NaOH 1M (0,88 mL, 0,88 mmol) en etanol (3 mL) se agitó a TA durante la noche. El etanol se eliminó a presión reducida y se añadió HCl 2M (aq.) hasta pH 4-5. El agua se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por FI en columna C18 (eluyendo H₂O + 0,1% HCOOH/ MeCN + 0,1% HCOOH de 95:5 a 93:7) para proporcionar ácido 2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p117**, 96 mg, y=cuantil).

MS (m/z): 235,0 [MH]⁺

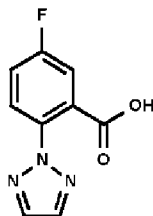
Preparación 118: ácido 2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazolo-4-carboxílico



A un matraz de 2 cuellos y fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p110**, 0,100 g, 0,45 mmol), yoduro de cobre (5 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (0,295 g, 0,900 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (1,5 mL), agua (0,06 mL), a continuación 4-pirazol (61 mg, 0,9 mmol), y finalmente Trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,02 mL, 0,09 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 18Horas. La mezcla se enfrió y a continuación se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. La solución acuosa se concentró y se purificó por FI en columna C18 (eluyente: de H₂O+0,1% HCOOH a H₂O : MeCN + 0,1% HCOOH 70:30). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para obtener ácido 2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (**p118**, 88 mg, y= 93%).

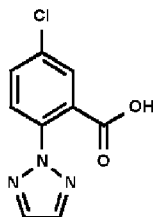
MS (m/z): 209,9 [MH]⁺

Preparación 119: ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico



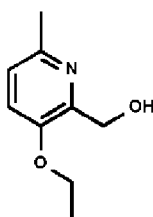
A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (1 g, 4,57 mmol), yoduro de cobre (0,045 g, 0,23 mmol) y Cs₂CO₃ (2,98 g, 9,13 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (7 mL), agua (0,035 mL), 1H-1,2,3-triazol (0,52 mL, 9,13 mmol), y finalmente trans-1,2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,145 mL, 0,91 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4Horas. Después se enfrió la mezcla y se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. A continuación, la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, y se concentraron. El residuo se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo de DCM a DCM:MeOH 95:5) para proporcionar ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**p119**, 0,52 g, y= 55%) como sólido blanco.

MS (m/z): 208,2 [MH]⁺

Preparación 120: ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

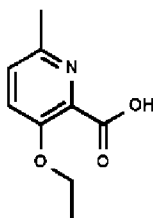
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (1,15 g, 4,07 mmol), yoduro de cobre (0,04 g, 0,2 mmol) y Cs₂CO₃ (2,65 g, 8,14 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (6 mL), agua (0,05 mL), a continuación 1H-1,2,3-triazol (0,47 mL, 8,14 mmol), y finalmente trans-1,2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,3 mL, 0,81 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4Horas. Después se enfrió la mezcla y se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. A continuación, se extrajo el acuoso dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El aceite se agitó durante una noche en EtOAc (8 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración obteniéndose una primera cosecha del producto buscado (100 mg). Los licores madre se concentraron y purificaron por medio de CF en columna de SiO₂ (eluyendo de DCM a DCM : MeOH: 90: 10) para proporcionar un segundo lote del producto deseado que se mezcló con el anterior para proporcionar ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**p120**, 620 mg, y=68%).

MS (m/z): 223,9 [MH]⁺

Preparación 121: (3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)metanol

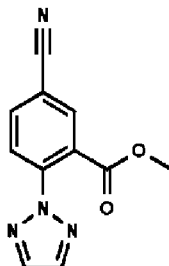
A una disolución de 2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-ol (2,0 g, 14,37 mmol) en DMF (20 mL) se añadió yodoetano (1,38 mL, 17,24 mmol) y carbonato potásico (9,92 g, 71,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24Horas y después se repartió entre éter dietílico y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)metanol (**p121**, 1,05 g, 6,3 y=44%).

MS (m/z): 168,2 [MH]⁺

Preparación 122: ácido 3-etoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico

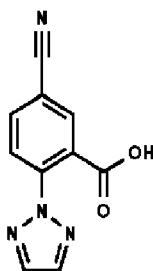
A una suspensión de (3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)metanol (**p121**, 1,05 g, 6,3 mmol) en agua (5 mL) se añadieron hidróxido potásico (0,353 g, 6,3 mmol) y KMnO₄ (2,0 g, 12,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2H. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por FI en columna C18 (eluyendo con Agua+0,1% de ácido fórmico/MeCN+0,1% de ácido fórmico 90/10) para proporcionar ácido 3-etoxi-6-metilpiridin-2-carboxílico (**p122**, 0,410 g, y= 36%).

MS (m/z): 182,1 [MH]⁺

Preparación 123: 5-ciano-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo

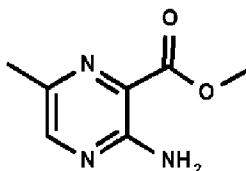
A una solución agitada de 1H-1,2,3-triazol (0,26 mL, 4,52 mmol) en DMF (8 mL), a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió porciones de dispersión de NaH 60% en aceite (199 mg, 4,97 mmol). Después de 10 min, se añadió porciones de 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (890 mg, 4,97 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 85 °C durante 4Horas. Después de enfriar a TA, se añadieron agua y EA a la mezcla, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 75/25) 5-ciano-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (**p123**, 360 mg, y= 35% de rendimiento) como sólido blanco.

MS (*m/z*): 229,0 [MH]⁺

Preparación 124: ácido 5-ciano-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

5-ciano-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (**p123**, 412 mg, 1.32 mmol) se disolvió en THF (10 mL) y metanol (1 mL), después se añadió una disolución de hidróxido de litio hidratado (68 mg, 1,58 mmol) en agua (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó O/N a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por FI en columna C18 (eluyendo con MeCN/agua (ambos añadidos con ácido fórmico al 0,1%) de 0/100 a 20/80) para dar ácido 5-ciano-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**p124**, 297 mg, y=cuantil) como sólido blanco.

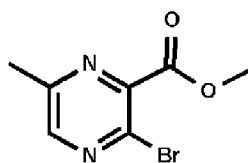
MS (*m/z*): 215,1 [MH]⁺

Preparación 125: 3-amino-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo

3-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (2 g, 8,62 mmol), Pd₂(OAc)₃ (0,2 g, 0,89 mmol) y Xantphos (0,79 g, 1,37 mmol) se colocaron en un recipiente cerrado con tolueno (30 mL) y agua (1 mL). Se añadieron ácido metilborónico (0,78 g, 13,1 mmol) y fosfato potásico tribásico (3,42 g, 16,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1H. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA, se filtró sobre Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (DCM:EtOAc de 98:2 a 85:15) obteniéndose 3-amino-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo (**p125**, 870 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido de color beige.

MS (*m/z*): 168,0 [MH]⁺

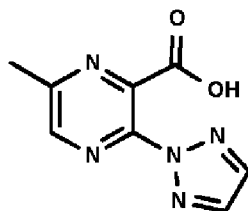
Preparación 126: 3-bromo-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo



Br₂ (0,36 mL, 7,06 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 3-amino-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo (**p125**, 400 mg, 2,39 mmol) y HBr (2,82 mL, 11,96 mmol) a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (412,75 mg, 5,98 mmol) en agua (2,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió por porciones en una mezcla de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y hielo y, a continuación, se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó en una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. El material bruto se purificó por CF sobre SiO₂ (cHex/EtOAc de 90:10 a 70:30) para proporcionar 3-bromo-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo (**p126**, 159 mg, y= 29%) como un aceite amarillo.

MS (m/z): 232,9 [MH]⁺

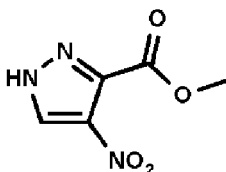
Preparación 127: ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirazina-2-carboxílico



A una solución de 3-bromo-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo (**p126**, 281 mg, 1,22 mmol), 1H-1,2,3-triazol (0,14 mL, 2,43 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (34,6 mg, 0,240 mmol) en 1,4-Dioxano (3,15 mL) y agua (0,31 mL), se añadieron carbonato de cesio (792,5 mg, 2,43 mmol) y CuI (11,6 mg, 0,06 mmol) en un recipiente cerrado. La suspensión azul así obtenida se calentó a 100 °C durante toda la noche, tras lo cual la mezcla se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por FI sobre C18 (eluyendo H₂O:MeCN de 100:0 a 85:15) para dar 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (**p127**, 105 mg, y= 31%) como sólido blanquecino.

MS (m/z): 206,0 [MH]⁺

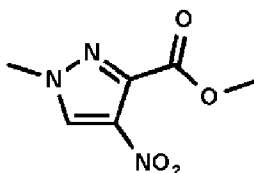
Preparación 128: 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



Se añadió cloruro de tionilo (6,28 mL, 86,07 mmol) a una disolución enfriada con hielo de ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (10,4 g, 66,21 mmol) en metanol (150 mL). La solución resultante se agitó a TA O/N. Al día siguiente se eliminó el MeOH al vacío; se añadió tolueno y se volvió a secar. El sólido se suspendió en pentano y se filtró al vacío para proporcionar 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p128**, 11,15 g, y= 98%) como sólido cremoso.

MS (m/z): 171,9 [MH]⁺

Preparación 129: 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



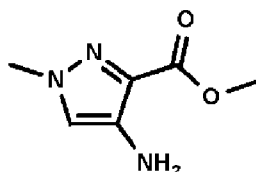
Etapla a

La dispersión de NaH al 60% en aceite (3,13 g, 78,2 mmol) se añadió por porciones a una suspensión enfriada con hielo de 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p128**, 11,15 g, 65,16 mmol) en THF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió iodometano (6,09 mL, 97,74 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a TA O/N. Al día siguiente, la UPLC mostró principalmente la hidrólisis del éster metílico y la presencia del ácido carboxílico correspondiente. La reacción se aclaró con agua y se diluyó con EtOAc, pero no había producto en la fase orgánica, por lo que ésta se desechó. La fase acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl 6N, después se extrajo varias veces con EtOAc, pero sólo se detectaron trazas de producto en fase orgánica. A continuación, la fase acuosa se secó al vacío, el residuo naranja se trituró con Et₂O/MeOH 9/1 para proporcionar ácido 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxílico (**Int A**, 20 g, 116,88 mmol) como sólido amarillo pálido en mezcla con sales inorgánicas que se usó como tal.

Etapla b

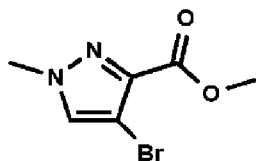
El ácido 1-metil-4-nitropirazol-3-carboxílico (**Int A**, 20 g, 64,29 mmol) se suspendió en metanol (200 mL), se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2,4 mL, 45 mmol) y la suspensión resultante se sometió a reflujo O/N. Al día siguiente se enfrió, se diluyó con agua y se eliminó el MeOH al vacío. La fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc, la fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se trituró con pentano y después con éter para proporcionar 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p129**, 8,15 g, γ =68%) como sólido amarillo anaranjado.

MS (*m/z*): 186,0 [MH]⁺

Preparación 130: 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se añadió paladio/C al 10% (2,87 g, 2,7 mmol) a una disolución agitada de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p129**, 7,15 g, 38,6 mmol) en metanol (250 mL) y se agitó a TA bajo atmósfera de H₂ durante 4H. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p130**, 6 g, γ = quant) como cera púrpura usada como tal en la etapa siguiente.

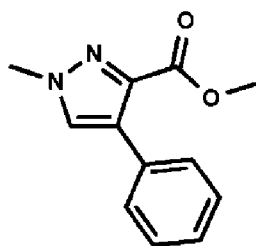
MS (*m/z*): 156,1 [MH]⁺.

Preparación 131: 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se añadió nitrito de isoamilo (1,3 mL, 9,67 mmol) gota a gota a una suspensión de 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p130**, 1 g, 6,45 mmol), CuBr₂ (1,44 g, 6,45 mmol) y CuBr (924 mg, 6,45 mmol) en MeCN (25 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2Horas. Tras enfriar a TA, los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo de cHex a EtOAc al 40 %) para proporcionar 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p131**, 500 mg, γ = 35 %) como sólido marrón.

MS (*m/z*): 220,9 [MH]⁺

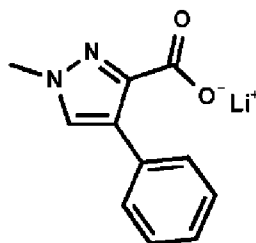
Preparación 132: 1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



A una mezcla de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p131**, 80 mg, 0,37 mmol) y ácido fenilborónico (57,9 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,7 mL) se añadió carbonato potásico (151,44 mg, 1,1 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y a continuación se añadió Pd(Ph₃)₄ (42 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂ y se agitó a 120 °C durante 3Horas. Se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron y se evaporaron al vacío. El material bruto se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo de cHex a EtOAc al 60%) para proporcionar 1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p132**, 50 mg, y=63%).

MS (m/z): 217,0 [MH]⁺

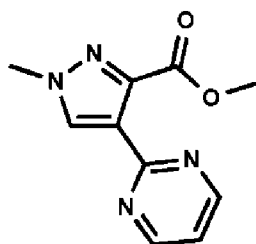
Preparación 133: 1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de litio



se disolvió 1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p132**, 50 mg, 0,23 mmol) en THF (3 mL) y Agua (0,5 mL) después se añadió hidrato de hidróxido de litio (11,9 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA O/N. El día después se eliminaron volátiles al vacío para proporcionar 1-metil-4-fenil-1H-pirazol - 3-carboxilato de litio (**p133**, 56 mg, y= quant) como sólido blanquecino apagado usado como tal en la etapa siguiente.

MS (m/z): 203,1 [MH]⁺

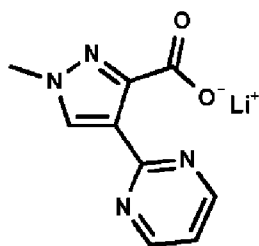
Preparación 134: 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



A una disolución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p131**, 270,mg, 1,23 mmol) en DMF (8 mL), se añadieron CuI (23,6 mg, 0,12 mmol) y se añadieron Pd(Ph₃)₄ (142,4 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20min antes de añadir tributil(2-pirimidinil)estano (0,5 mL, 1,51 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 4Hs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y solución acuosa de KF 1M. Las fases se agitaron a TA durante 1H y a continuación se separaron. La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de CF en columna de NH (eluyendo de Cy a 60%EtOAc) para proporcionar 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p134**, 90 mg, rendimiento y= 33%) como sólido blanco.

MS (m/z): 219,0 [MH]⁺

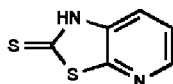
Preparación 135: 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de litio



se disolvió 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (**p134**, 90 mg, 0,41 mmol) en THF (3 mL) y Agua (1 mL), después se añadió hidrato de hidróxido de litio (21 mg, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA O/N. El día después se eliminaron volátiles al vacío para proporcionar 1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de litio (**p135**, 90 mg, y= quant) como sólido blanquecino apagado usado como tal en la etapa siguiente.

MS (m/z): 205,0 [MH]⁺

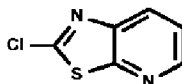
Preparación 136: 1H,2H-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina-2-tiona



A una solución de 2-bromo-3-piridinamina (700 mg, 4,05 mmol) en DMF (0,600 mL), se añadió xantogenato de etilo y potasio (1,3 g, 8,09 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C O/N. Se añadió agua (100 mL) y la solución se trató con HCl 6N (2 mL). El precipitado se filtró, el sólido se suspendió en metanol y se secó a presión reducida para obtener 1H-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina-2-tiona (**p136**, 674 mg, y=99%) como un sólido de color beige.

MS (m/z): 169,0 [MH]⁺

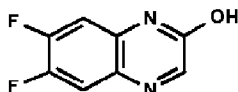
Preparación 137: 2-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina



Una disolución de 1H-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-tiona (**p136**, 670,mg, 3,98 mmol) y cloruro de sulfurilo (3,23 mL, 39,82 mmol) se agitó a TA durante 2H. Después se vertió sobre hielo, se neutralizó con Na₂CO₃ ss y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo con Cy/EtOAc 100 a 50:50) obteniéndose 2-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina (**p137**, 267 mg, y= 39%).

MS (m/z): 170,9 [MH]⁺

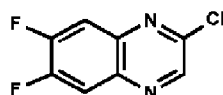
Preparación 138: 6,7-difluoroquinoxalin-2-ol



Una solución de 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina (500 mg, 3,47 mmol) y ácido glioxílico monohidratado (351,3 mg, 3,82 mmol) en etanol (20 mL) se sometió a reflujo durante 2Hs. Después se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido obtenido se suspendió en DCM y se secó a presión reducida para proporcionar 6,7-difluoroquinoxalin-2-ol (**p138**, 566 mg, y= 89%) como un sólido de color beige.

MS (m/z): 182,9 [MH]⁺

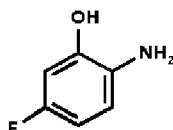
Preparación 139: 2-cloro-6,7-difluoroquinoxalina



5 oxicloruro de fósforo (0,86 mL, 9,17 mmol) se añadió a 6,7-difluoroquinoxalin-2-ol (**p138**, 167 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5H. Después se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se enfrió en un baño de hielo, antes de neutralizarlo con Na₂CO₃ 5% sol. acuoso. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-6,7-difluoroquinoxalina (**p139**, 165 mg, y= 90%).

MS (m/z): 200,9 [MH]⁺

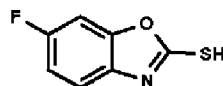
Preparación 140: 2-amino-5-fluorofenol



10 A una disolución de 5-fluoro-2-nitrofenol (2 g, 12,73 mmol) y formiato de amonio (4,01 g, 63,65 mmol) en metanol (20 mL), se añadió Pd(OH)₂ al 20% (0,91 g, 1,27 mmol) bajo nitrógeno. Inmediatamente después de añadir el 20% de Pd(OH)₂, la temperatura de la solución aumentó y se observó un fuerte burbujeo durante unos minutos. Después de 10 minutos, la solución se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 2-amino-5-fluorofenol (**p140**, 1,7 g, y= quant) como un aceite amarillo.

MS (m/z): 128,2 [MH]⁺

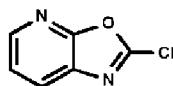
Preparación 141: 6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-tiol



20 A una disolución de 2-amino-5-fluorofenol (**p140**, 0,5 g, 3,54 mmol) en DMF (30 mL), en etanol (15mL), se añadió xantogenato potásico de etilo (567,46 mg, 3,54 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24Horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con CH₃OH hasta pH 4 y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo Cy/EtOAc 50:50) para obtener 6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-tiol (p141, 537 mg, y= 90%) como sólido rosa.

MS (m/z): 169,9 [MH]⁺

Preparación 142: 2-cloro-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina

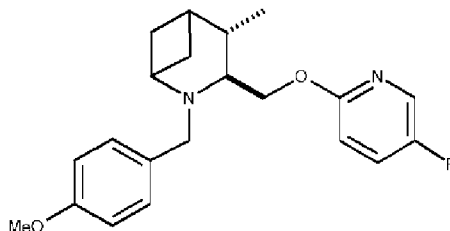


Etap a

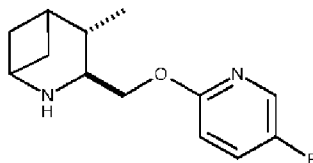
25 A una suspensión de 3-aminopiridin-2-ol (128 mg, 1,16 mmol) en THF (3 mL), se añadió 1,1'-Tiocarbonildiimidazola (310,7 mg, 1,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 1N (aq) y EtOAc. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se secaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar [1,3]oxazolo[5,4-b]piridina-2-tiol (**IntA**, 148 mg, y= 84%).

Etap a b

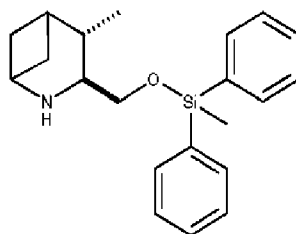
35 A una suspensión de [1,3]oxazolo[5,4-b]piridina-2-tiol (**IntA**, 90 mg, 0,59 mmol) en tolueno (2,5 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,16 mL, 2,13 mmol) y una gota de DMF (0,02 mL). La reacción se calentó a 110 °C durante 2Horas. Los volátiles se eliminaron cuidadosamente (se observó sublimación) a presión reducida para proporcionar 2-cloro-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (**p142**, 95 mg, y= quant).

MS (*m/z*): 154,9 [MH]⁺**Preparación 143:**
azabicyclo[3.1.1]heptano**TRANS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-**

- 5 A una disolución de (TRANS)[2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p47**, 430 mg, 1,65 mmol) en DMF (9 mL) se añadió 2,5-difluoropiridina (0,22 mL, 2,47 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH 60% dispersión en aceite (98,7 mg, 2,47 mmol). La reacción se calentó a TA y después de 5 min se calentó a 60 °C durante 24hs. Se añadió agua y la reacción se extrajo con AcOEt. Se añadió agua y la reacción se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de
- 10 CF sobre columna de SiO₂ (de cHex al 20 % de AcOEt) obteniéndose TRANS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p143**, 0,4 g, y= 68%) como aceite amarillo.

MS (*m/z*): 357,3 [MH]⁺**Preparación 144: TRANS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano**

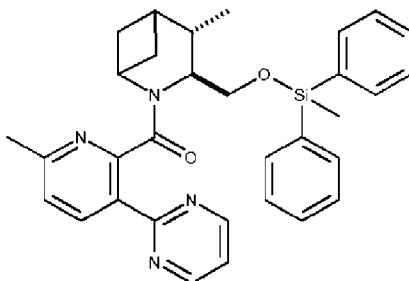
- 15 A una solución de TRANS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p143**, 400 mg, 1,12 mmol) en metanol (30 mL) se añadieron 20% de Pd(OH)₂ (15 mg, 0,02 mmol) y formiato de amonio (708 mg, 11,22 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 1h y se enfrió a TA. La mezcla se filtró sobre Celite y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por SCX lavando primero con MeOH y después con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose TRANS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-
- 20 azabicyclo[3.1.1]heptano (**p144**, 241 mg, y= 91%) como aceite incoloro.

MS (*m/z*): 237,2 [MH]⁺**Preparación 145: TRANS 4-metil-3-[[3-(metildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano**

- 25 (TRANS)(4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol (**p55**, 135 mg, 0,96 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) después se añadió 1H-imidazol (228 mg, 3,35 mmol) y terc-butil-cloro-difenilsilano (0,27 mL, 1,05 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 días a TA. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 50/50) obteniéndose TRANS 4-metil-3-[[3-(metildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p145**, 480 mg, y= quant) como aceite amarillo. El producto se utilizó en la siguiente etapa
- 30 sin purificación adicional.

MS (*m/z*): 380,5 [MH]⁺

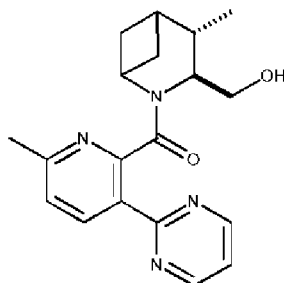
Preparación 146: TRANS 4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-3-[[(metildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



- 5 A una mezcla agitada de ácido 6-metil-3-pirimidin-2-ilpiridin-2-carboxílico (**p58**, 71,6 mg, 0,32 mmol), TRANS 4-metil-3-[[(metildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p145**, 240 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 mL), posteriormente se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,95 mmol) y TBTU (111,6 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico; la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por medio de CF en columna de NH
- 10 (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 75/25) obteniéndose TRANS 4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-3-[[(metildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p146**, 154 mg, y= 84%).

MS (*m/z*): 577,3 [MH]⁺

Preparación 147: TRANS {4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol

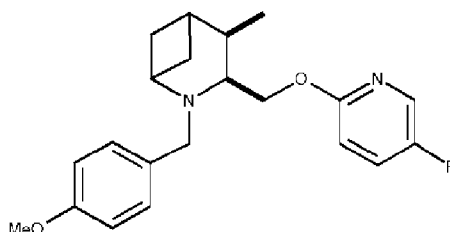


- 15 A una solución de TRANS 4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-3-[[(metildifenilsilil)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p146**, 146 mg, 0,25 mmol) en THF (2 mL), a TA, se añadió una solución 1M/THF de fluoruro de tetrabutilamonio (0,3 mL, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a TA. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de FI sobre C18 (de H₂O + 0,1 % AF a CH₃CN + 0,1 % AF) proporcionando TRANS {4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p147**, 85 mg, y= 99 %) como espuma blanca.
- 20

MS (*m/z*): 339,2 [MH]⁺

Preparación 148: azabicyclo[3.1.1]heptano

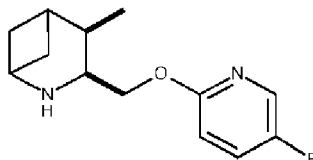
CIS 3-[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-[[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-



El intermedio **p148** se preparó usando un procedimiento análogo al de la Preparación 143Haciendo reaccionar CIS 2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-4-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p46**)..

MS (m/z): 357,4 [MH]⁺

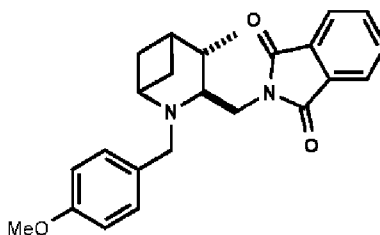
Preparación 149: CIS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano



El intermedio **p149** se preparó usando un procedimiento análogo al de la Preparación 144Haciendo reaccionar CIS 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p148**)..

MS (m/z): 237,3 [MH]⁺

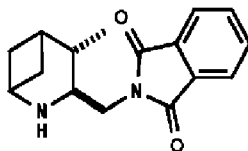
Preparación 150: TRANS 2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona



A una solución de TRANS-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**p47**, 1 g, 3,83mmol) en THF (20 mL), se añadieron PPh₃ (1,51 g, 5,74 mmol) y ftalimida (0,84 g, 5,74 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0° C y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,13 mL, 5,74 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a TA durante 5 min y a 55 °C durante 3H. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de CF en columna de NH (de cHex a cHex/AcOEt 1:1) obteniéndose TRANS 2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p150**, 1,19 g, y= 79 %) como aceite amarillo.

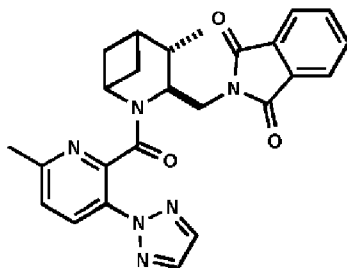
MS (m/z): 391,4 [MH]⁺

Preparación 151: TRANS 2-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona



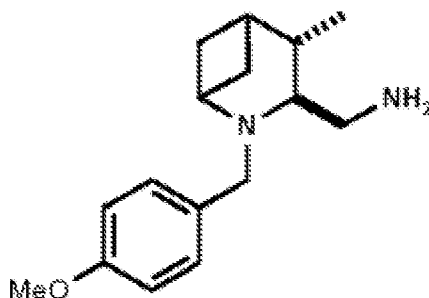
A una solución de TRANS 2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p150**, 300 mg, 0,77mmol) en metanol (10mL), se añadieron 20% de Pd(OH)₂ (108 mg, 0,15 mmol) y formiato de amonio (484 mg, 7,68 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 1H y se enfrió a TA. El análisis UPLC-MS reveló la presencia de SM, por lo que la reacción se enfrió a TA y se añadieron 0,2 eq adicionales de Pd(OH)₂ al 20% (108 mg) y formiato de amonio (484 mg). La reacción se agitó a 65 °C durante 2Hs, después se filtró sobre celita y se concentró al vacío. El residuo se purificó por SCX lavando primero con MeOH y después con NH₃ 1M en MeOH obteniéndose 2-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p151**, 184 mg, y= 88%) como aceite amarillo.

MS (m/z): 271,3 [MH]⁺

Preparación 152: TRANS 2-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona

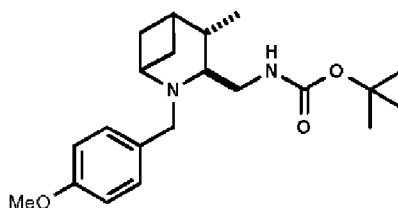
A una disolución de ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (**p67**, 243 mg, 1,13 mmol) y HATU (380 mg, 1 mmol) en DMF (3 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,33 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min y después se añadió a una solución de 2-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p151**, 180 mg, 0,67 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se agitó O/N / TA. Al día siguiente se añadió s.s. de NaHCO₃ y la reacción se extrajo con AcOEt (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (de cHex a cHex/AcOEt 1:1) obteniéndose TRANS 2-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p152**, 166 mg, y= 55%) como aceite amarillo.

MS (m/z): 457,4 [MH]⁺

Preparación 153: TRANS {2-[{4-metoxifenil}metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina

A una solución de TRANS 2-({2-[{4-metoxifenil}metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p150**, 900 mg, 2,3 mmol) en etanol (30 mL), se añadió hidracina al 64-65% en agua (0,72 mL, 23,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24Horas a temperatura ambiente. Se formó un sólido blanco que se filtró. La solución clara se concentró y se purificó por SCX eluyendo con MeOH y después 1 N NH₃ en MeOH para proporcionar TRANS {2-[{4-metoxifenil}metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p153**, 342 mg, y= 57%) como aceite amarillo claro.

MS (m/z): 261,1 [MH]⁺

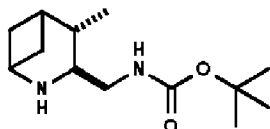
Preparación 154: TRANS N-({2-[{4-metoxifenil}metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de terc-butilo

A una solución de TRANS {2-[{4-metoxifenil}metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p153** 342 mg, 1,31 mmol) en DCM seco (15 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (315 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y después el residuo se purificó por

SCX lavando primero con MeOH y después con 1M de NH₃ en MeOH obteniendo N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p154**, 422 mg, y= 89%) como aceite amarillo.

MS (m/z): 361,3 [MH]⁺

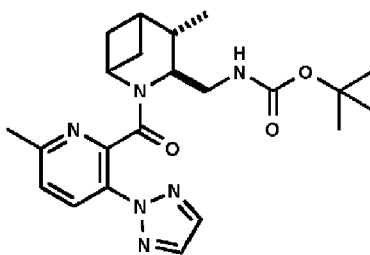
Preparación 155: TRANS N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de terc-butilo



A una solución desgasificada de N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p154**, 422 mg, 0,9 mmol) en metanol (20 mL) se añadieron Pd/C al 10% (192 mg, 0,18 mmol) y formiato de amonio (568 mg, 9,01 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 1H. A continuación, la mezcla se filtró sobre Celite® y se evaporó obteniendo N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de TRANS terc-butilo (**p155**, 216 mg, y= 99%) como un aceite gris.

MS (m/z): 241,1 [MH]⁺

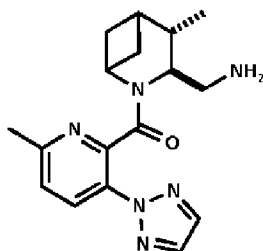
Preparación 156: TRANS tert-butil N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato



Una solución de ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (**p67**, 284 mg, 1,35 mmol), HATU (512 mg, 1,35 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,45 mL, 2,7 mmol) en DMF seca (4 mL) se agitó a TA durante 1H. Después, la mezcla preparada anteriormente se añadió lentamente a una solución de N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de TRANS tert-butilo (**p155**, 216 mg, 0,9 mmol) en DMF seca (2 mL). La mezcla de reacción se agitó con N₂ a temperatura ambiente durante 3Horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de una CF sobre columna de NH (eluyendo de CHEx\EtOAc 80\20 a 60\40) obteniéndose N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p156**, 396 mg, y=cuantitativa) como un aceite incoloro.

MS (m/z): 427,3 [MH]⁺

Preparación 157: TRANS (4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina



Procedimiento A

A una solución de TRANS 2-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (**p152**, 166 mg, 0,36 mmol) en etanol (7 mL), se añadió hidracina al 64-65%

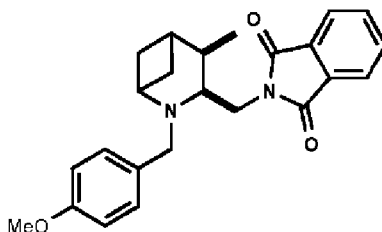
en agua (0,11 mL, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24Horas a temperatura ambiente. Se formó un sólido blanco que se filtró al vacío. La solución clara se concentró y se purificó por SCX eluyendo con MeOH y después 1 N NH₃ en MeOH obteniéndose TRANS {4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p157**, 106 mg, y= 89%) como aceite amarillo claro.

5 **Procedimiento B**

TRANS tert-butil N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p156**, 386 mg, 0,78 mmol) en DCM (20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,58 mL, 7,78 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3Horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por SCX eluyendo con MeOH y después 1M NH₃ en MeOH obteniendo TRANS {4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p157**, 270 mg, y= quant) como aceite amarillo claro.

MS (*m/z*): 327,4 [MH]⁺

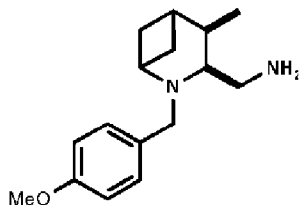
Preparación 158: CIS 2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona



A una solución de CIS-2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanol (**p46**, 1,9 g, 6,03 mmol) en THF (32 mL) se añadieron PPh₃ (2,37 g, 9,05 mmol) y ftalimida (0,84 g, 5,74 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0° C y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,78 mL, 9,05 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a 55 °C durante 2Hs. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (de cHex/AcOEt 80/20 a cHex/AcOEt a 50:50) obteniéndose CIS 2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p158**, 1,95 g, y=83 %) como aceite amarillo.

MS (*m/z*): 391,4 [MH]⁺

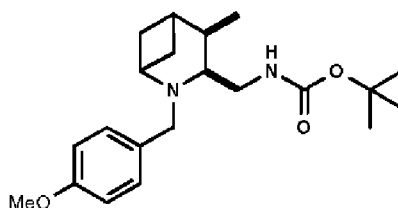
Preparación 159: CIS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina



A una solución de CIS 2-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-2,3-dihidro-1H-isondol-1,3-diona (**p158**, 1,95 g, 4,05 mmol) en etanol (50 mL), se añadió hidracina al 64-65% en agua (2,9 mL, 60,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante O/N a TA. Se formó un sólido blanco que se filtró. La solución clara se concentró y se purificó por SCX eluyendo con MeOH y después 1 N NH₃ en MeOH para proporcionar CIS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p159**, 904 mg, y= 86%).

MS (*m/z*): 261,1 [MH]⁺

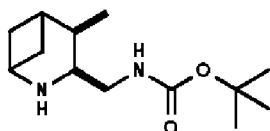
Preparación 160: CIS N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de CIS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p159** 1,25 g, 4,8 mmol) en DCM seco (35 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,05 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y después el residuo se purificó por medio de CF en columna de NH (eluyendo de cHex a EtOAc al 10%) obteniéndose N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS terc-butilo (**p160**, 1,5 g, y= 87%) como aceite incoloro.

MS (m/z): 361,2 [MH]⁺

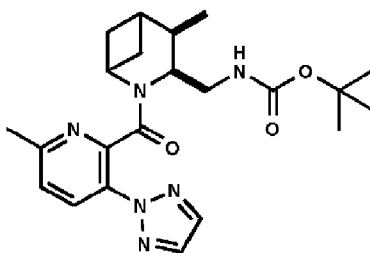
Preparación 161: CIS N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de terc-butilo



A una solución desgasificada de N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p160**, 1,5 g, 4,16 mmol) en metanol (40 mL) se añadieron Pd/C al 10% (0,89 g, 0,83 mmol) y formiato de amonio (1,57 g, 24,97 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite® y se evaporó obteniéndose N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS tert-butilo (**p161**, 915 mg, y= 91%).

MS (m/z): 241,3 [MH]⁺

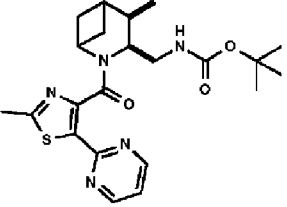
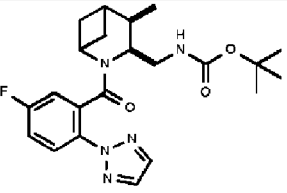
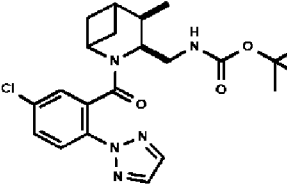
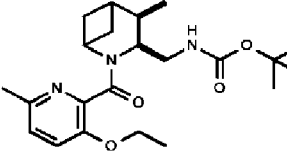
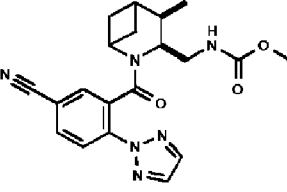
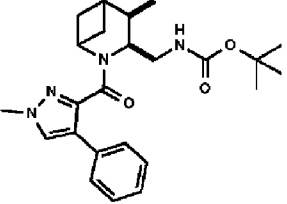
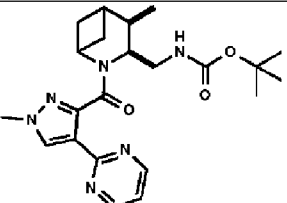
Preparación 162: CIS tert-butil N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato



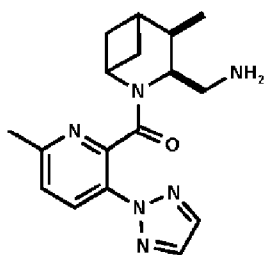
Una disolución de ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carboxílico (**p67**, 374 mg, 1,78 mmol), HATU (676 mg, 1,78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,49 mL, 2,96 mmol) en DMF seca (5 mL) se agitó a TA durante 1h. Después, la mezcla preparada anteriormente se añadió lentamente a una solución de N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS tert-butilo (**p161**, 356 mg, 1,48 mmol) en DMF seca (5 mL). La mezcla de reacción se agitó con N₂ a temperatura ambiente durante 3Horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y NH₄Cl, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por medio de una CF sobre columna de NH (eluyendo de cHex\EtOAc 80\20 a 60\40) obteniéndose N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p162**, 525 mg, y= 83%) como un aceite incoloro.

MS (m/z): 427,3 [MH]⁺

Los siguientes intermedios se prepararon usando un procedimiento análogo como en la Preparación 162, haciendo reaccionar N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS terc-butilo (**p161**) con el ácido carboxílico apropiado (R-COOH) como se indica en la tabla siguiente.

Prep.	Estructura	Nombre	RCOOH	MS (m/z): [MH] ⁺	y%
p163		CIS tert-butil N-({4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato	P70	444,1	32
P164		CIS tert-butil N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato	P119	430,4	52
P165		CIS tert-butil N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato	P120	446,4	57
P166		N-{{2-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil}carbamato de terc-butilo de la CEI	P122	404,3	79
p167		CIS tert-butil N-({2-[5-ciano-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato	P124	437,2	74
P168		N-{{4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil}carbamato de terc-butilo de la CEI	P133	425,4	quant
P169		N-({4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS terc-butilo	P135	427,4	quant

Preparación 170: CIS (4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metanamina

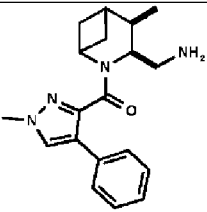
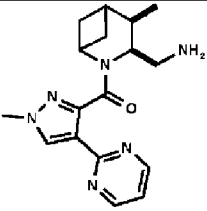


CIS tert-butil N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p162**, 520 mg, 1,22 mmol) en DCM (20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,58 mL, 7,78 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3Horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por SCX eluyendo con MeOH y después NH₃ 1M en MeOH obteniéndose CIS {4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p170**, 320 mg, y= 80%) como aceite naranja.

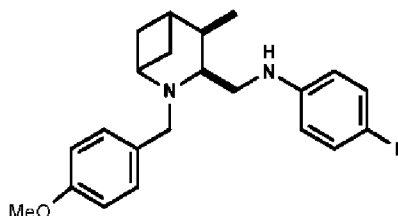
MS (m/z): 327,4 [MH]⁺

Los siguientes intermedios se prepararon usando un procedimiento análogo como en la Preparación 170, a partir del material de partida apropiado como se informa en la tabla siguiente.

Prep.	Estructura	Nombre	SM	MS (m/z): [MH] ⁺	y%
P171		CIS {2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metanamina	P164	330,4	93
P172		CIS {4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metanamina	P163	344,3	quant
P173		CIS {2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metanamina	P165	346,3	93
P174		2-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il}metanamina CIS	P166	304,4	99
P175		CIS 3-[3-(aminometil)-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo	P167	337,4	82

P176		CIS [4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanamina	P168	325,4	87
P177		CIS {4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina	P169	327,3	79

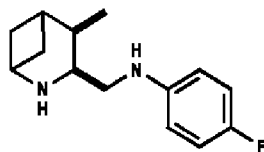
Preparación 178: CIS 4-fluoro-N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina



- 5 CIS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p159**, 150 mg, 0,58 mmol) se disolvió en tolueno (2,08 mL), después se añadieron terc-butoxido sódico (110,7 mg, 1,15 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (0,06 mL, 0,58 mmol) y BINAP (36 mg, 0,06 mmol). La mezcla se desgasificó bajo N₂ y a continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (15,8 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C O/N. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc. El material bruto se purificó por medio de CF en columna de NH (ciclohexano/acetato de etilo eluyendo de 100% a 50/50) obteniéndose CIS 4-fluoro-N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina (**p178**, 85 mg, y= 42%) como aceite amarillo claro.

MS (m/z): 355,4 [MH]⁺.

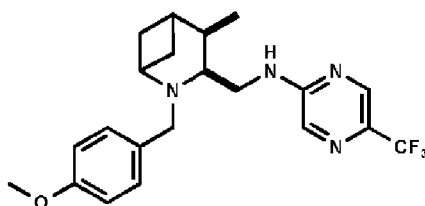
Preparación 179: CIS 4-fluoro-N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina



- 15 CIS 4-fluoro-N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina (**p178**, 85 mg, 0,24 mmol) se disolvió en metanol (4,3 mL), después se añadieron formiato de amonio (151,2 mg, 2,4 mmol) y Pd/C al 10% (51 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se calentó a reflujo durante 1,5Horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró sobre Celite, se evaporó y después se purificó por SCX eluyendo con MeOH y después con 1 M NH₃/MeOH obteniendo CIS 4-fluoro-N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina (**p179**, y= 68%).

MS (m/z): 355,4 [MH]⁺

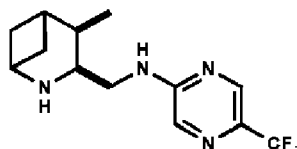
- 20 **Preparación 180: CIS N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina**



Una solución de CIS {2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina (**p159**, 300 mg, 1.15 mmol) N,N-diisopropiletilamina (0,38 mL, 2,3 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,21 mL, 1,73 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó durante 3H a 80 °C. Se dejó que la reacción llegara a TA. La reacción se dejó alcanzar TA y se particionó entre NaHCO₃ ss y EtOAc, y después el producto se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó por medio de CF en columna de NH (de cHex a AcOEt) obteniéndose CIS N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (**p180**, 216 mg, y= 46%) como aceite amarillo.

MS (*m/z*): 407,1 [MH]⁺.

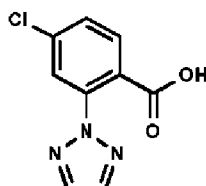
Preparación 181: CIS N-({4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina



El intermedio **p181** se preparó usando un procedimiento análogo al de la Preparación 144Haciendo reaccionar CIS N-({2-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (**p180**)..

MS (*m/z*): 287,3 [MH]⁺

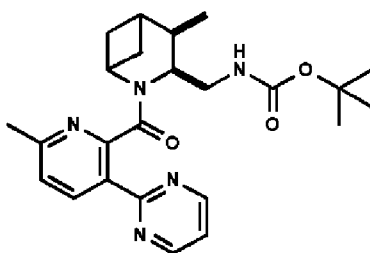
Preparación 182: ácido 4-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico



En un tubo MW se añadió ácido 4-cloro-2-yodobenzoico (260 mg, 0,92 mmol), 1H-1,2,3-triazol (0,11 mL, 1,84 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,03 mL, 0,18 mmol). A estos sólidos se añadieron 1,4-Dioxano (1 mL) y Agua (0,1 mL), después CuI (8,77 mg, 0,05 mmol) y finalmente Cs₂CO₃ (0,6 g, 1,84 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5H y se dejó a TA O/N. Se añadió HCl 6 N hasta pH 2, después se eliminaron los volátiles al vacío y el material bruto se purificó por FI en columna C18 (de H₂O/CH₃CN 95:5 + 0,1 % de AF a H₂O/CH₃CN 5:95 + 0,1 % de AF) dando ácido 4-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**p182**, 120 mg, y= 58%) como sólido blanco.

MS (*m/z*): 223,9 [MH]⁺

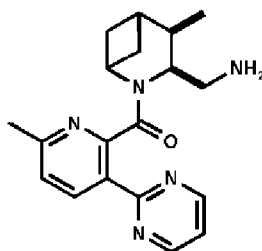
Preparación 183: N-({4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS terc-butilo



A una solución de ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carboxílico (**p58**, 103,68 mg, 0,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,21 mL, 1,25 mmol) en DMF (1,5 mL), se añadió TBTU (160,31 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y después se añadió gota a gota una solución de N-({4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS (**p161**, 100 mg, 0,42 mmol) en DMF (0,75 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3Hs y después se particionó entre NaHCO₃ ss y EtOAc. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con ss NH₄Cl. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc, los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de CF en columna de NH (Cy/EtOAc de 100:0 a 80:20) para proporcionar N-({4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato de CIS terc-butilo (**p183**, 84 mg, y= 46%).

MS (m/z): 438,1 [MH]⁺

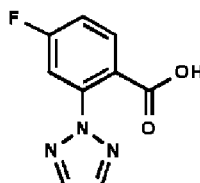
Preparación 184: CIS {4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metanamina



El intermedio **p184** se preparó usando un procedimiento análogo al de la Preparación 170 haciendo reaccionar N-({4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)carbamato (**p183**).

MS (m/z): 338,1 [MH]⁺

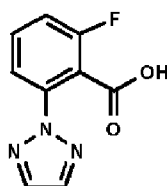
Preparación 185: ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico



En un tubo MW se añadió ácido 4-fluoro-2-yodobenzoico (600 mg, 1,88 mmol), 1H-1,2,3-triazol (0,22 mL, 3,76 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,06 mL, 0,38 mmol). A estos sólidos se añadieron 1,4-Dioxano (2 mL) y Agua (0,2 mL), después CuI (18 mg, 0,09 mmol) y finalmente Cs₂CO₃ (1,22 g, 3,76 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5H y se dejó a TA O/N. Se añadió HCl 6 N hasta pH 2, después se eliminaron los volátiles al vacío y el material bruto se purificó por FI en columna C18 (de H₂O/CH₃CN 95:5 + 0,1 % de AF a H₂O/CH₃CN 5:95 + 0,1 % de AF) obteniéndose ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**p185**, 250 mg, y= 64%) como sólido blanco.

MS (m/z): 206,3 [M-H]⁻

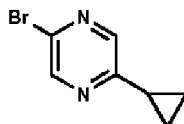
Preparación 186: ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético elevado, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se añadieron ácido 2-Fluoro-6-iodobenzoico (2,5 g, 9,4 mmol), CuI (0,09 g, 0,47 mmol), y Cs₂CO₃ (6,1 g, 18,8 mmol). A estos sólidos se les añadió dioxano (12,5 mL), agua (0,05 mL), 1H-1,2,3-triazol (1,09 mL, 18,8 mmol), y finalmente (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,3 mL, 1,88 mmol). A continuación, la mezcla se calentó hasta 100 °C ON. Al día siguiente se enfrió la mezcla y se añadieron MTBE y agua. Tras mezclar enérgicamente, se separaron las capas y la capa acuosa inferior se acidificó a pH 2 con HCl 6N. A continuación, la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, y se concentraron. El residuo se purificó por CF sobre columna de SiO₂ (eluyente : de DCM a DCM:MeOH 90:10) para proporcionar ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**p186**, 1,1 g, y= 56%).

MS (m/z): 208,0 [M+H]⁺

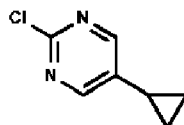
Preparación 187: 2-bromo-5-ciclopropilpirazina



Se suspendieron 2,5-dibromopirazina (1 g, 4,2 mmol) y Cs₂CO₃ (5,51 g, 16,82 mmol) en una mezcla de Agua (1,2 mL)/Tolueno (22,8 mL). La suspensión se desgasificó por medio de burbujeo de nitrógeno. A continuación se añadió el complejo [1,1'-Bis (difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (86 mg, 0,11 mmol) y ácido ciclopropilborónico (469,4 mg, 5,46 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2Hs, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc; la capa orgánica se filtró, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo con Cy) para proporcionar 2-bromo-5-ciclopropilpirazina (**p187**, 156 mg, y=19%).

MS (m/z): 202,0 [M+H]⁺

Preparación 188: 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina



Se suspendieron 5-bromo-2-cloropirimidina (1 g, 5,12 mmol) y Cs₂CO₃ (6,78 g, 20,68 mmol) en una mezcla de Agua (1,5 mL)/Tolueno (28 mL). La suspensión se desgasificó por medio de burbujeo de nitrógeno. A continuación se añadió el complejo [1,1'-Bis (difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con DCM (106 mg, 0,13 mmol) y ácido ciclopropilborónico (577,3 mg, 6,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2Hs, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc; la capa orgánica se filtró, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de CF sobre columna de SiO₂ (eluyendo con Cy/EtOAc de 100:0 a 85:15) para proporcionar 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (**p188**, 630 mg, y=79%) como un sólido blanco.

MS (m/z): 155,2 [M+H]⁺

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo uno de los procedimientos generales que se describen a continuación, tal como se indica en la tabla.

Procedimiento general A:

- 5 Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p17-18, p21-22, p28-29, p35** como se reportó; 1 eq), ácido carboxílico (**p58, 61, 62, 65-67, 71** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1,2 eq), DIPEA (3 eq), y T3P (3 eq) en DMF seco (33 vol) fue agitada a 90 °C durante 40 minutos y después se dejó agitando a TA durante 1H. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó por medio de CF en cartucho C18 (eluyente: agua +0,1 % HCOOH/acetonitrilo +0,1 % HCOOH), después el compuesto se disolvió en 3-5 mL de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título.

Procedimiento general B:

- 10 Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p17-18, p21-22, p28-29, p35** de acuerdo con se ha informado; 1 eq), ácido carboxílico (**p58, 61, 62, 65-67, 71** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1,1 eq), DIPEA (4 eq) y T3P (3 eq) en DMF seco (33 vol) se agitó a 90-95 °C durante 20-45 minutos. El disolvente se evaporó y el material crudo se purificó por CF sobre gel de sílice o sílice amínica mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla de elución. A continuación, el producto se trituró con Et₂O para dar el compuesto diana

Procedimiento general C:

- 15 Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p17-18, p21-22, p28-29, p35** de acuerdo con se indica; 1 eq), ácido carboxílico (**p58, 61, 62, 65-67, 71** o disponible comercialmente si no se especifica en la tabla; 0,9 eq), DIPEA (4 eq) y T3P (3 eq) en DMF seco (33 vol) se agitó a 90 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre AcOEt y una solución de NaOH (0,5 N). La fase acuosa se extrajo con AcOEt, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. El disolvente se evaporó y el material crudo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla de elución. A continuación, el producto se trituró con Et₂O para dar el compuesto diana.

Procedimiento general D:

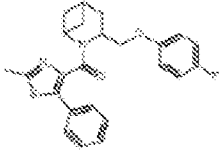
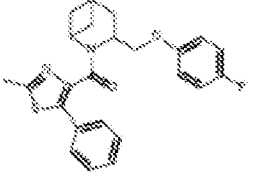
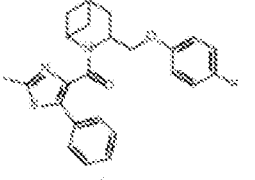
- 25 Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p17-18, p21-22, p28-29, p35** de acuerdo con se indica; 1 eq), ácido carboxílico (**p58, 61, 62, 65-67, 71** o disponible comercialmente si no se especifica en la tabla; 1,2 eq), DIPEA (2 eq) y T3P (1 eq) en DMF seco (100 vol) se agitó a 80 °C durante 18Hs. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM y agua helada. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por CF sobre sílice amínica mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla de elución. A continuación, el producto se purificó por medio de CF en cartucho C18 (eluyente: agua +0,1 % HCOOH/acetonitrilo +0,1 % HCOOH) para obtener el compuesto diana

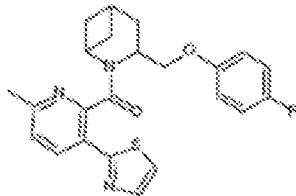
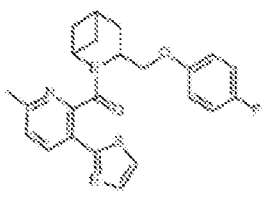
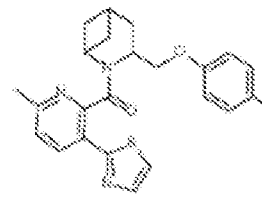
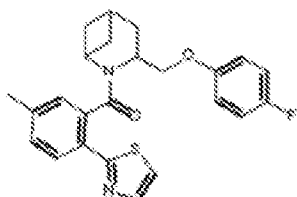
- 30 **Procedimiento general E:**

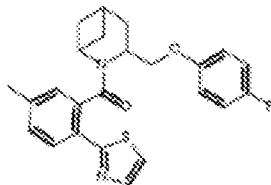
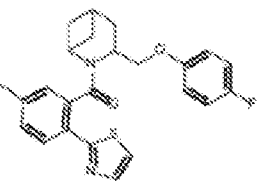
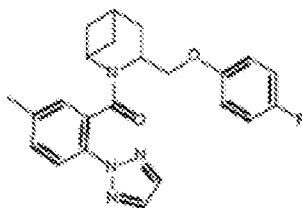
- Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p17-18, p21-22, p28-29, p35** de acuerdo con se indica; 1 eq), ácido carboxílico (**p58, 61, 62, 65-67, 71** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1,2 eq), DIPEA (1,5 eq) y T3P (3 eq) en DMF seco (100 vol) se agitó a 50 °C durante 1H. La mezcla fue tratada con 1N NaOH, y después extraída con AcOEt, el extracto se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y purificó por medio de CF en gel de sílice mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla eluyente. A continuación, el producto se purificó por medio de CF en cartucho C18 (eluyente: agua +0,1 % de HCOOH/acetonitrilo +0,1 % de HCOOH) para obtener el compuesto diana.

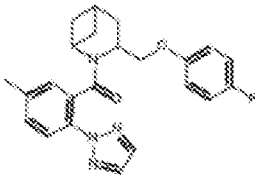
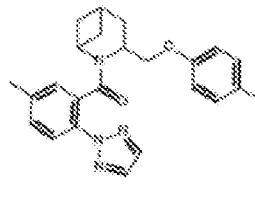
Procedimiento general F:

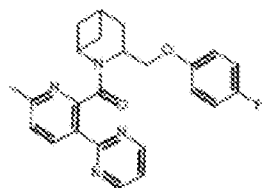
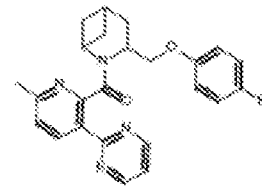
- 40 A una solución de ácido carboxílico (**p58, 61, 62, 65-67, 71** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1,1 eq) en DMF (40 vol), se añadieron HATU (1,3 eq) y DIPEA (2,2 eq). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p17-18, p21-22, p28-29, p35** de acuerdo con se indica; 1 eq) en DMF (20 vol) y DIPEA (1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1H, después se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por CF en columna de C18, NH o sílice con la mezcla de eluyentes apropiada para dar el compuesto del título.

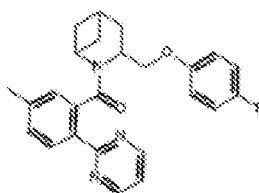
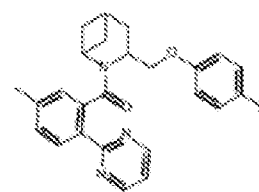
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
1 	p28	B	50
MS (m/z): 423,0 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): 5,726 - 7,47 (m, 5H), 6,96 - 7,22 (m, 4H), 4,63 (d, 1H), 4,09-4,28 (m, 2H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,02 - 2,21 (m, 3H), 1,69 (t, 1H), 1,03 (t, 1H)			
3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/Etanol 60/40% v/v	
	Caudal (ml/min)	15 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	2500 μl	
	Inyección	30 mg (cada inyección)	
2  3R o 3S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 8,9 min	100% ee
MS (m/z): 423,1 [MH] ⁺ .			
(3R o 3S) 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5- fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			
3  3S o 3R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 13,9 min	100% ee
MS (m/z): 423,1 [MH] ⁺ .			
(3S o 3R) 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5- fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			

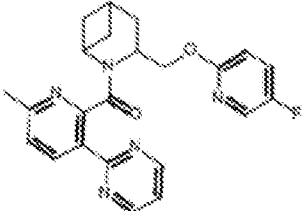
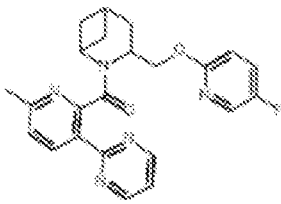
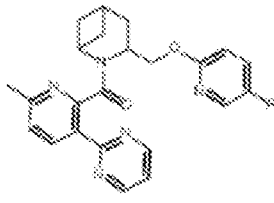
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
4	p28 + p65	B	71	
				
MS (m/z): 424,3 [MH] ⁺ .				
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 8,19 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,95 - 7,20 (m, 4H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,77 (q, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,42 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,39 (m, 1H), 2,22 (d, J=13,7Hz, 1H), 2,14 (dt, 1H), 2,02 - 2,08 (m, 1H), 1,80 (t, 1H), 1,15 - 1,27 (m, 1H)				
3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-biazol-2-il) piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano / (Etanol/Metanol + 0,1% IPA) 85/15 % v/v		
	Caudal (ml/min)	14 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	2500 μl		
	Inyección	23 mg (cada inyección)		
5	 3R o 3S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 8,1 min	99 % ee
MS (m/z): 424,3 [MH] ⁺ .				
(3R o 3S) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-biazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
6	 3S o 3R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 10,3 min	99 % ee
MS (m/z): 424,3 [MH] ⁺ .				
3S o 3R) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-biazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
7	p28+p66	B	57	
				
MS (m/z): 423,0 [MH] ⁺ .				
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,04 - 7,19 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,00 (t, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,37 - 2,42 (m, 1H), 2,35 - 2,36 (m, 3H), 2,11-2,33 (m, 3H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 1,57 (t, 1H), 0,85 (t, 1H)				

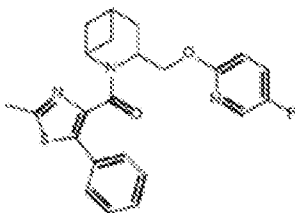
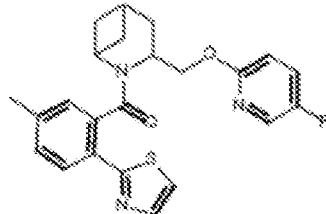
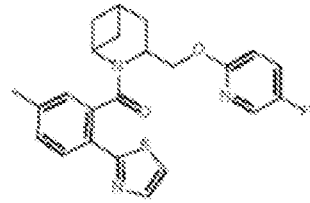
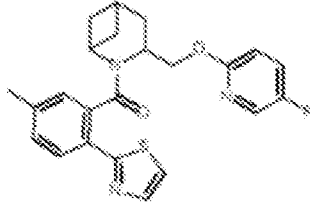
3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 µ		
	Fase móvil	n-Hexano / (Etanol/Metanol + 0,1% IPA) 80/20 % v/v		
	Caudal (ml/min)	18 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	2700 µl		
	Inyección	32 mg (cada inyección)		
	8		Enantiómero 1	TA: min
MS (m/z): 423,3 [MH] ⁺ .				
(3R o 3S) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
9		Enantiómero 2	TA: min	% ee
MS (m/z): 423,3 [MH] ⁺ .				
(3S o 3R) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
10	p28 + p62	B	37	
MS (m/z): 407,0 [MH] ⁺ .				
				
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 7,98 - 8,08 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 - 7,20 (m, 4H), 4,60 (t, 1H), 4,37 (dd, 1H), 3,88 (t, 1H), 3,82 (q, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,35 - 2,38 (m, 3H), 2,10 - 2,33 (m, 2H), 1,91 - 2,07 (m, 2H), 1,44 - 1,49 (m, 1H), 1,14 (t, 1H)				

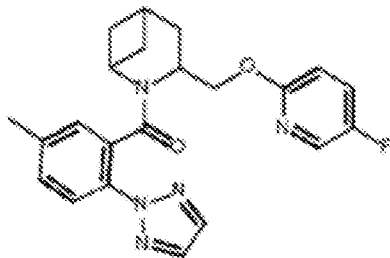
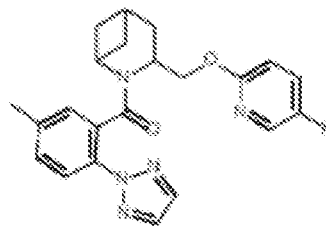
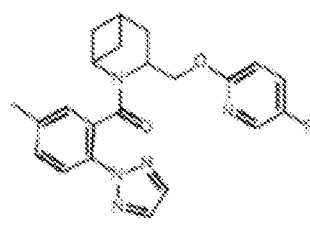
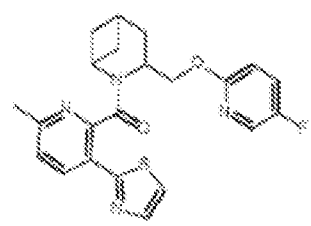
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano / (Etanol/Metanol + 0,1% ipa) 80/20 % v/v		
	Caudal (ml/min)	18 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	750 μ l		
	Inyección	30 mg (cada inyección)		
11		Enantiómero 1	TA: 7,6 min	99 % ee
MS (m/z): 407,4 [MH] ⁺ .				
(3R o 3S) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-([5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
12		Enantiómero 2	TA: 13,6 min	99 % ee
MS (m/z): 407,4 [MH] ⁺ .				
(3S o 3R) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-([5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
13	p28 + p58	B	52	
MS (m/z): 419,0 [MH] ⁺ .				
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 8,84 - 8,92 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 4H), 4,56 - 4,63 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,88 (q, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 1,79 - 1,86 (m, 1H), 1,48 (t, 1H)				
3-(4-fluorofenoximetil)-2-([6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				

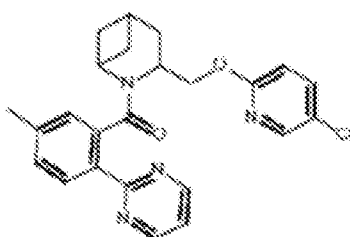
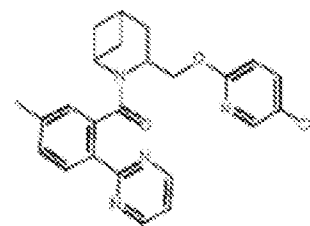
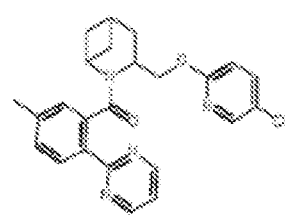
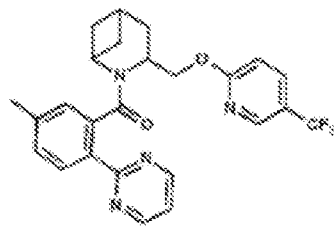
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano / (Etanol/Metanol + 0,1% IPA) 85/15 % v/v		
	Caudal (ml/min)	14 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	2000 μ l		
	Inyección	10 mg (cada inyección)		
14		Enantiómero 1	TA: 7,6 min	100 % ee
	MS (m/z): 419,1 [MH] ⁺ .			
	(3R o 3S) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
15		Enantiómero 2	TA: 9,4 min	100 % ee
	MS (m/z): 419,1 [MH] ⁺ .			
	(3S o 3R) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
16	p28 + p61	B	26	
	MS (m/z): 418,1 [MH] ⁺ .			
	RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 8,79 - 8,87 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 5H), 4,61(d, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 4,01 -4,08 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 - 2,43 (m, 1H), 2,12 - 2,27 (m2H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 1,74 - 1,81 (m, 1H), 1,28 - 1,36 (m, 1H)			
3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano				

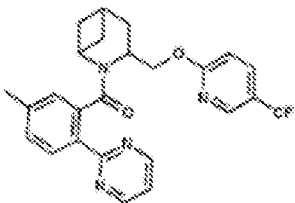
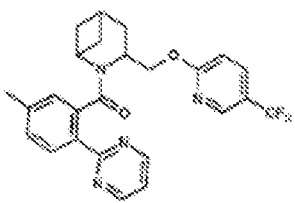
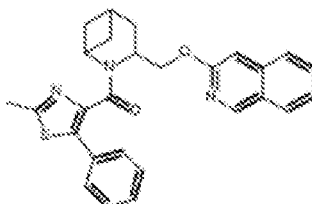
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 70/30 % v/v		
	Caudal (ml/min)	15 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	2500 μ l		
	Inyección	7,5 mg (cada inyección)		
17	 3S o 3R ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 11,2 min	99 % ee
MS (m/z): 418,1 [MH] ⁺ .				
(3S o 3R) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-([5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
18	 3R o 3S ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 18,8 min	99 % ee
MS (m/z): 418,1 [MH] ⁺ .				
(3R o 3S) 3-(4-fluorofenoximetil)-2-([5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
19	p29 + p61	A	33	
MS (m/z): 434,3 [MH] ⁺ .				
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 8,83 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 6,94 (s, 5H), 4,49-4,66 (m, 2H), 4,05 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (q, 1H), 2,34 (br. s., 3H), 2,29 - 2,47 (m, 2H), 2,13 - 2,24 (m, 2H), 1,93 - 2,00 (m, 1H), 1,57 (t, 1H), 1,32 (t, 1H)				
3-(4-clorofenoximetil)-2-([5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
20	p29 + p66	B	33	
MS (m/z): 439,2 [MH] ⁺ .				
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 7,86 (dd, 1H), 7,65-7,79 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 3H), 6,95-7,24 (m, 3H), 4,53-4,72 (m, 1H), 4,32-4,52 (m, 1H), 3,99-4,29 (m, 1H), 3,74-3,97 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,36 (d, 3H), 2,10-2,33 (m, 3H), 1,84-2,08 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 1H), 0,77-1,49 (m, 2H)				

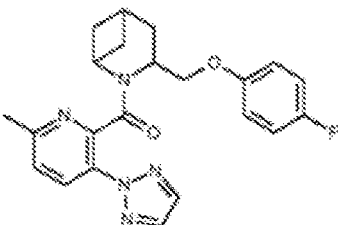
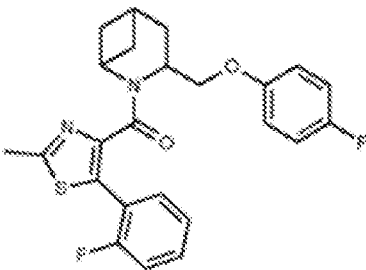
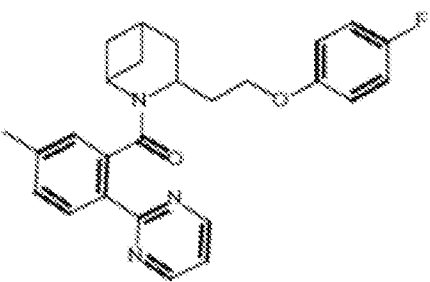
3-(4-clorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
21	p21 + p56	B	37	
	MS (m/z): 420,1 [MH] ⁺ .			
	RMN (1H, DMSO-d6): δ 8,89 (d, 2H), 8,44 - 8,50 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,60 - 4,72 (m, 2H), 4,38 (t, 1H), 3,87 (q, 1H), 2,56 (br. s., 3H), 2,46 - 2,51 (m, 2H), 2,07- 2,27 (m, 3H), 1,76 (t, 1H), 1,49 (t, 1H)			
3-[[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 70/30 % v/v		
	Caudal (ml/min)	14 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	1000 μl		
	Inyección	20 mg (cada inyección)		
22	 3S O 3R ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 5,2 min	100 % ee
		MS (m/z): 420,3 [MH] ⁺ .		
		(3S o 3R) 3-[[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		
23	 3R O 3S ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 8,8min	100 % ee
		MS (m/z): 420,3 [MH] ⁺ .		
		(3R o 3S) 3-[[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		

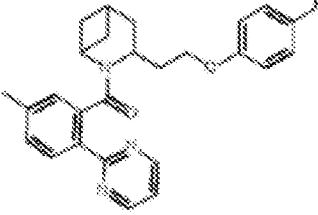
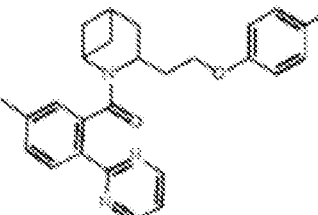
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
24 	p21	B	17
MS (m/z): 424,3 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,17 (d, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 5H), 6,91 (dd, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,41-4,48 (m, 2H), 3,93 (g, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 2,02 - 2,19 (m, 3H), 1,65 (t, 1H), 1,04 (t, 1H)			
3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-((2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			
25 	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
	p21 + p66	B	47
MS (m/z): 424,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,17 (d, 1H), 7,60 - 7,96 (m, 4H), 7,27 - 7,41 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,61-4,72 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 3,81 (t, 1H), 2,42 - 2,47 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 - 2,40 (m, 1H), 2,15 (d, 2H), 1,99 - 2,08 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,39 - 1,48 (m, 1H)			
3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-((5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil)carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 60/40 % v/v	
	Caudal (ml/min)	14 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	53 mg (cada inyección)	
26  3S O 3R ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 11,6 min	100% ee
MS (m/z): 424,2 [MH] ⁺ .			
(3S o 3R) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-((5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil)carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			
27  3R O 3S ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 14,6 min	100% ee
MS (m/z): 424,2 [MH] ⁺ .			
(3R o 3S) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-((5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil)carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano			

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
28	p21 + p62	B	62
	MS (m/z): 408,3 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,16 (d, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,94 (td, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,83 (q, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 1,77 (t, 1H), 1,40 - 1,48 (m, 1H)			
3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-(((5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 60/40 % v/v	
	Caudal (ml/min)	14 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	53 mg (cada inyección)	
29	Enantiómero 1	TA: 9,9 min	100% ee
	MS (m/z): 408,2 [MH] ⁺ .		
(3S o 3R) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-(((5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
30	Enantiómero 2	TA: 12,2 min	100% ee
	MS (m/z): 408,2 [MH] ⁺ .		
(3R o 3S) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-(((5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
31	p21 + p65	A	46
	MS (m/z): 425,0 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,14 - 8,23 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,57 - 4,69 (m, 2H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 3,76 (q, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,31 - 2,47 (m, 2H), 2,00 - 2,22 (m, 3H), 1,77 (t, 1H), 1,18 - 1,27 (m, 1H)			
3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-(((6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il)carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
32	p22 + p61	B	55
	MS (m/z): 435,3 [MH] ⁺ .		
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 8,85 (m, 8,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,93 (q, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 - 2,36 (m, 1H), 2,17 (d, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 1H), 1,75 (t, 1H), 1,40 - 1,51 (m, 1H)			
3-[[5-(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 50/50 % v/v	
	Caudal (ml/min)	18 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	3300 μl	
	Inyección	30 mg (cada inyección)	
33	Enantiómero 1	TA: 8,4 min	100% ee
	MS (m/z): 424,2 [MH] ⁺ .		
3S o 3R) 3-[[5-(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
3S O 3R ENANTIÓMERO			
34	Enantiómero 2	TA: 13,8 min	100% ee
	MS (m/z): 424,2 [MH] ⁺ .		
(3R o 3S) 3-[[5-(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
3R O 3S ENANTIÓMERO			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
35	p17 + p61	C	36
	MS (m/z): 469,3 [MH] ⁺ .		
RMN (1H, DMSO-d ₆): δ 8,84 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,05 - 8,16 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,64 - 4,70 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 3,94 (q, 1H), 2,42 - 2,48 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,14 - 2,22 (m, 2H), 1,95 - 2,03 (m, 1H), 1,76 (t, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H)			
2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			

La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de SFC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak OD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Modificador	Metanol 17%		
	Caudal (ml/min)	46		
	Presión (bar)	120		
	Temperatura (°C)	38		
	Detección UV	220 nm		
	Bucle	6500 μl		
	Inyección	9,75 mg		
36		Enantiómero 1	TA: 3,7 min	99% ee
MS (m/z): 469,3 [MH] ⁺ .				
(3S o 3R) 2-([5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil)-3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
37		Enantiómero 2	TA: 5,4 min	99% ee
MS (m/z): 469,3 [MH] ⁺ .				
(3R o 3S) 2-([5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil)-3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
38	p18	D	37	
MS (m/z): 456,1 [MH] ⁺ .				
				
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,82 - 9,16 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 4,67 - 5,03 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,94 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,26 - 2,45 (m, 2H), 2,17 - 2,25 (m, 1H), 2,02 - 2,16 (m, 2), 1,00 - 1,90 (m, 2H)				
3-([2-(2-metil-5-fenil-1,3-fiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi)isoquinolina				

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
39	p28 + p67	F	6
	MS (m/z): [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,17 (d, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 4H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,94 (q, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,38 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,45 (t, 1H).		
	3-[(4-fluorophenoxy)metil]-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		
40	p28 + p71	F	56
	MS (m/z): 441,1 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, Cloroformo-d): δ 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 4H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,16 (q, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,46 - 2,44 (m, 1H), 2,29 - 2,26 (m, 2H), 2,07 (dt, 2H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H).		
	3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
41	p35 + p61	E	36
	MS (m/z): 432,2 [MH] ⁺		
	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,74 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,84 - 7,00 (m, 4H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,13 - 4,34 (m, 2H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,43 - 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,08 - 2,28 (m, 3H), 1,88 - 1,96 (m, 1H), 1,79 (t, 1H), 1,11 (t, 1H)		
	3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		

La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna		Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ
	Fase móvil		n-Hexano / Etanol 40/60 % v/v
	Caudal (ml/min)		14 ml/min
	Detección DAD		220 nm
	Bucle		3000 μ l
	Inyección		40 mg (cada inyección)
42  3S o 3R ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 10 min	100% ee
	MS (m/z): 432,2 [MH] ⁺ . 3S o 3R) 3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		
43  3R o 3S ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 16,3 min	100% ee
	MS (m/z): 432,2 [MH] ⁺ . (3R o 3S) 3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo uno de los procedimientos generales que se describen a continuación, tal como se indica en la tabla.

Procedimiento general G:

- 5 A una suspensión agitada de NaH 60% p/p (1,3 eq) en DMF seca (~30 vol), se añadió a TA el intermedio de alcohol deseado (**p78-82** como se indica en la tabla, 1 eq). Transcurridos 30', se añadió el cloruro de arilo correspondiente (1,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2Horas. La reacción se apagó añadiendo agua helada y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron y concentraron. El crudo se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o cartucho C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) y/o HPLC preparativa para obtener el compuesto del título.
- 10

Procedimiento general H:

- 15 El intermedio de alcohol deseado (**p78-82** como se indica en la tabla, 1 eq) se disolvió en THF (~40 vol). Se añadió PPh₃ (1,5 eq), seguido del fenol deseado (disponible comercialmente, 1,5 eq). La mezcla se agitó a TA durante 15' y después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIAD (1,5 eq) y, después de 10', se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla alcanzara TA y se agitó a esa temperatura durante 1,5-2,5Hs. La mezcla se concentró y el crudo obtenido se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o cartucho C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

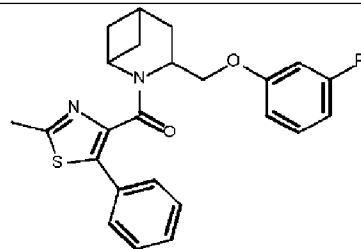
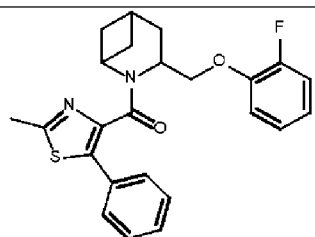
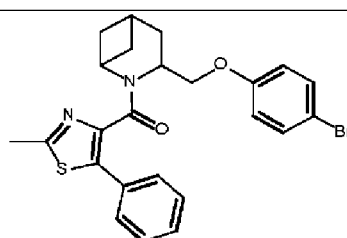
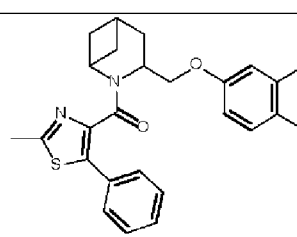
Procedimiento general I:

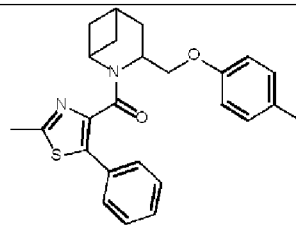
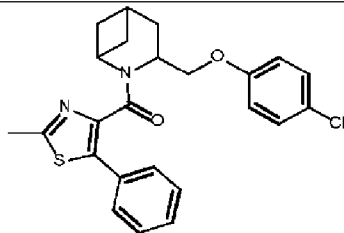
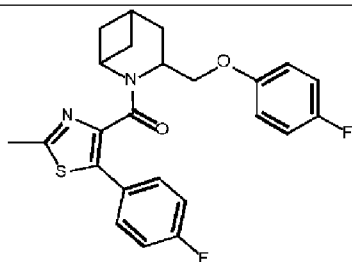
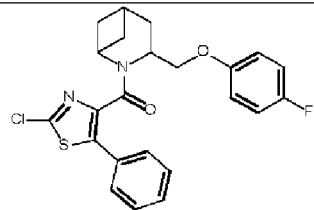
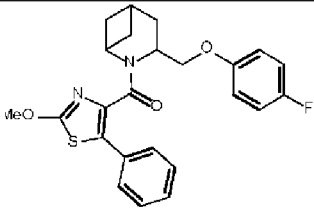
- 20 El intermedio de alcohol deseado (**p78-82** como se indica en la tabla, 1 eq) se disolvió en THF (~40 vol). Se añadió PPh₃ (1,5 eq), seguido del fenol deseado (disponible comercialmente, 1,5 eq). La mezcla se agitó a TA durante 15' y después se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (1,5 eq) gota a gota y, después de 10', se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 1,5-2,5Hs. La mezcla se concentró y el crudo obtenido se purificó por CF sobre

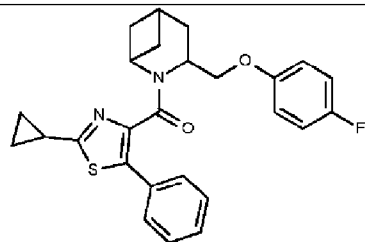
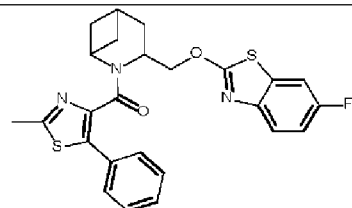
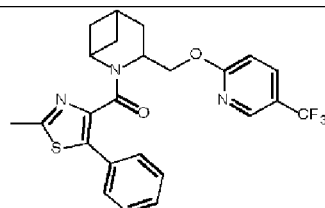
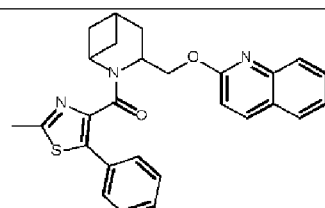
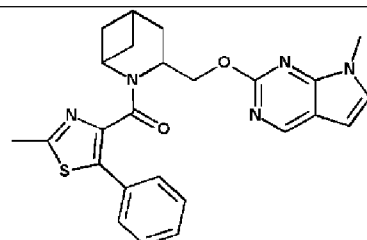
gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o cartucho C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

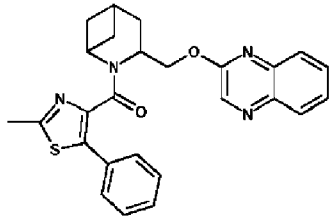
Procedimiento general L:

- 5 A una suspensión agitada de NaH 60% p/p (1,3 eq) en DMF seca (~30 vol), se añadió a TA el intermedio de alcohol deseado (**p78-82** como se indica en la tabla, 1 eq). Después de 30', se añadió el fluoruro de arilo correspondiente (1,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2H. La reacción se apagó añadiendo agua helada y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron y concentraron. El crudo se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o cartucho C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) y/o HPLC preparativa para obtener el compuesto del título.

Número de ejemplo	Intermedio	Procedimiento general	Rendimiento (%)
44	p78	G	50
	MS (m/z): 423,0 [MH] ⁺ . RNM (1H, CLOROFORMO-<i>d</i>): δ 0,97 (t, 1H) 1,27 (s. br, 1H) 1,57 - 1,65 (m, 1H) 1,96 - 2,08 (m, 2H) 2,25 - 2,33 (m, 2H) 2,44 (dd, 1H) 2,73 (s, 3H) 4,04 (q, 1H) 4,10 - 4,20 (m, 1H) 4,45 (dd, 1H) 4,74 - 4,86 (m, 1H) 6,68 (td, 1H) 6,75 (dt, 1H) 6,83 (dd, 1H) 7,20 - 7,33 (m, 4H) 7,42 (dd, 2H)		
3-(3-fluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
45	p78	G	39
	MS (m/z): 423,0 [MH] ⁺ . RMN(1H, DMSO-<i>d</i>6): δ 7,41-7,45 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 5H), 7,05-7,14 (m, 2H), 6,89-6,96 (m, 1H), 4,78-4,90 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,27-2,52 (m, 3H), 2,03 (br. s., 2H), 1,73 (s, 1H), 1,02 (d, 1H)		
3-(2-fluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
46	p78	H	34
	MS (m/z): 483,2 [M] ⁺ . RNM (1H, CLOROFORMO-<i>d</i>): δ 7,38 - 7,46 (m, 4H) 7,26 - 7,34 (m, 3H) 6,93 - 6,98 (m, 2H) 4,75 - 4,83 (m, 1H) 4,47 (dd, 1H) 4,13 (dd, 1H) 4,05 (q, 1H) 2,75 (s, 3H) 2,41-2,48 (m, 1H) 2,26 - 2,31 (m, 2H) 1,96 - 2,08 (m, 2H) 1,60 (dd, 1H) 0,92 - 0,99 (m, 1H)		
3-(4-bromofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
47	p78	H	55
	MS (m/z): 441,3 [MH] ⁺ . RNM (1H, CLOROFORMO-<i>d</i>): δ 7,41-7,46 (m, 2H) 7,27 - 7,34 (m, 3H) 7,09 (q, 1H) 6,89 (ddd, 1H) 6,76 - 6,82 (m, 1H) 4,73 - 4,82 (m, 1H) 4,45 (dd, 1H) 4,02 - 4,13 (m, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,42 - 2,49 (m, 1H) 2,26 - 2,32 (m, 2H) 1,97 - 2,09 (m, 2H) 1,53 - 1,61 (m, 1H) 0,92 - 0,99 (m, 1H)		
3-(3,4-difluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			

48	p78	H	55
	MS (m/z): 419,3 [MH] ⁺ . RNM (¹H, CLOROFORMO-d) δ 7,42 - 7,47 (m, 2H) 7,26 - 7,32 (m, 3H) 7,09 - 7,15 (m, 2H) 6,92 - 6,98 (m, 2H) 4,78 - 4,86 (m, 1H) 4,47 (dd, 1H) 4,10 - 4,16 (m, 1H) 4,05 (q, 1H) 2,74 (s, 3H) 2,40 - 2,48 (m, 1H) 2,24 - 2,37 (m, 5H) 1,96 - 2,06 (m, 2H) 1,61-1,69 (m, 1H) 0,98 (t, 1H)		
2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-(4-metilfenoximetil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
49	p78	H	70
	MS (m/z): 439,2 [MH] ⁺ . RNM (¹H, CLOROFORMO-d) δ 7,40 - 7,50 (m, 2H) 7,23 - 7,36 (m, 5H) 6,97 - 7,07 (m, 2H) 4,75 - 4,85 (m, 1H) 4,44 - 4,53 (m, 1H) 4,09-4,19 (m, 1H) 4,01-4,09 (m, 1H) 2,74 (s, 3H) 2,41-2,51 (m, 1H) 2,26 - 2,36 (m, 2H) 1,96 - 2,10 (m, 2H) 1,53 - 1,67 (m, 1H) 0,92 - 1,03 (m, 1H)		
3-(4-clorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
50	p79	H	63
	MS (m/z): 441,0 [MH] ⁺ . RNM (¹H, CLOROFORMO-d) δ 7,37-7,47 (m, 2H), 6,88-7,07 (m, 5H), 4,74-4,86 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,33 (s. br, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 1H), 0,99-1,11 (m, 1H)		
3-(4-fluorofenoximetil)-2-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
51	p80	H	17
	MS (m/z): 443,3 [MH] ⁺ . RNM (¹H, CLOROFORMO-d) δ 7,42 (d, 2H), 7,28 (s, 4H), 6,90-7,06 (m, 3H), 4,73-4,85 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,08 (d, 1H), 2,44-2,58 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,00-2,18 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 1H), 0,98-1,12 (m, 1H).		
2-(2-cloro-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-3-[(4-fluorofenossi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
52	p81	H	48
	MS (m/z): 439,3 [MH] ⁺ . RNM (¹H, CLOROFORMO-d) δ 7,34-7,46 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 4H), 6,96-7,06 (m, 3H), 4,73-4,84 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 4,07-4,20 (m, 5H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,24-2,37 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,02-1,13 (m, 1H)		
3-[(4-fluorofenossi)metil]-2-(2-metossi-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			

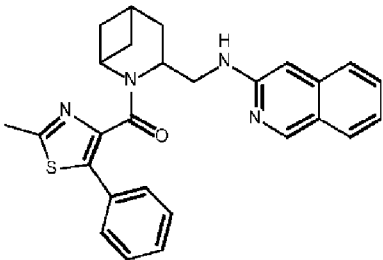
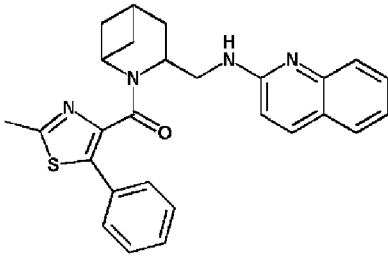
53	p82	H	42
	MS (m/z): 449,3 [MH] ⁺ .		
	RNM (¹ H, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,40-7,47 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,01 (d, 4H), 4,73-4,85 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 3H), 1,98-2,10 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,11-1,23 (m, 4H), 0,96-1,09 (m, 1H).		
2-(2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
54	p78	I	15
	MS (m/z): 479,0 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,82 - 7,89 (1H, m) 7,68 - 7,75 (1H, m) 7,22 - 7,49 (5H, m) 4,69-4,87 (2H, m) 3,92 - 4,00 (1H, m) 2,68 (3H, s) 2,27 - 2,46 (3H, m) 2,04 - 2,20 (3H, m) 1,53 - 1,62 (1H, m) 1,03-1,15(1H, m).		
6-fluoro-2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]-1,3-benzotiazol			
55	p78	L	15
	MS (m/z): 474,3 [MH] ⁺ .		
	RNM (¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (1H, s) 8,06 - 8,14 (1H, m) 7,29 - 7,46 (5H, m) 7,05 (1H, d) 4,67 - 4,78 (1H, m) 4,50 - 4,67 (2H, m) 3,91 - 3,98 (1H, m) 2,68 (3H, s) 2,28 - 2,46 (3H, m) 2,04 - 2,18 (3H, m) 1,60 - 1,69 (1H, m) 1,02 - 1,11 (1H, m).		
2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]metil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
56	p78	H	29
	MS (m/z): 456,3 [MH] ⁺ .		
	RNM (¹ H, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ 8,01 (d, 1H) 7,88 (d, 1H) 7,74 (d, 1H) 7,65 (t, 1H) 7,50 (d, 2H) 7,40 (t, 1H) 7,30 - 7,36 (m, 3H) 6,93 (d, 1H) 4,83 - 5,01 (m, 2H) 4,69-4,76 (m, 1H) 4,07 (q, 1H) 2,75 (s, 3H) 2,41-2,48 (br. s., 1H) 2,23 - 2,41 (m, 2H) 2,00 - 2,1 (s. br., 2H) 1,67 - 1,76 (m, 1H) 1,06 (t, 1H)		
2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quiniolina			
57	p78	H	8
	MS (m/z): 460,3 [MH] ⁺ .		
	RNM (¹ H, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ 8,72 (s, 1H) 7,49 (dd, 2H) 7,29 - 7,38 (m, 3H) 7,00 (d, 1H) 6,46 - 6,49 (m, 1H) 4,90 - 4,99 (m, 2H) 4,54 - 4,61 (m, 1H) 4,06 (q, 1H) 3,82 (s, 3H) 2,74 (s, 3H) 2,30 - 2,48 (m, 3H) 1,96 - 2,09 (m, 2H) 1,73 - 1,80 (m, 1H) 0,98 (t, 1H)		
2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-3-[(7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
58	p78	H	54

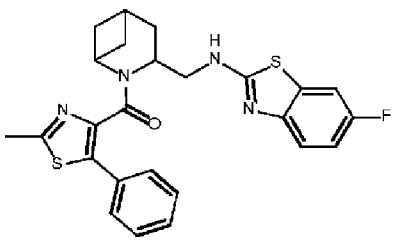
	MS (m/z): 457,3 [M] ⁺ .
	RNM (¹H, CLOROFORMO-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 -7,64 (m, 1H), 7,63 -7,51 (m, 1H), 7,50 -7,38 (m, 2H), 7,32 -7,27 (m, 3H), 4,97 -4,90 (m, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,06 (q, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,59 -2,18 (m, 3H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,73-1,51 (m, 2H), 1,02 (t, 1H).
2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quinoxalina	

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito a continuación, tal como se indica en la tabla.

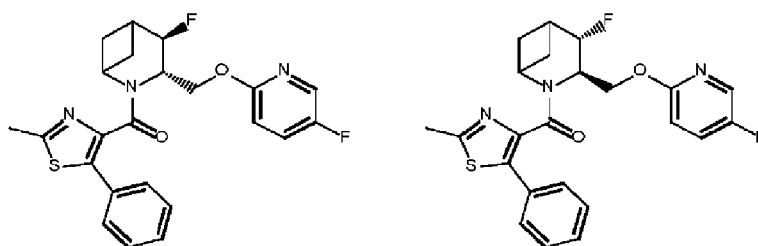
Procedimiento general M:

- 5 Se disolvió ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (1,1 eq) en DMF (~ 25 vol), después se añadió HATU (1,3 eq) seguido de DIPEA (2,2 eq). La solución resultante se agitó durante 10 min a TA y después se añadió el intermedio deseado (**p90-92** como se indica en la tabla, 1 eq) en DMF (~25 vol) y se agitó a TA durante 1h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl ss helado y DCM, las dos fases se separaron y la fase acuosa se retroextrajo dos veces con DCM. Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de CF en cartucho C18 (eluyente de agua + 0,1% de ac. fórmico. / MeCN + 0,1% ac. fórmico. 40%) para obtener el compuesto del título.
- 10

Número de ejemplo	Intermedio	Procedimiento general	Rendimiento (%)
59	p90	M	87
	MS (m/z): 455,3 [MH] ⁺ . RNM (¹H, CLOROFORMO-<i>d</i>): δ 8,83 (s, 1H) 7,76 (d, 1H) 7,70 (d, 1H) 7,54 (t, 1H) 7,43 - 7,50 (m, 2H) 7,33 - 7,41 (m, 3H) 7,21-7,31 (m, 2H) 5,65 - 5,96 (m, 1H) 4,64 - 4,77 (m, 1H) 4,03 - 4,13 (m, 2H) 3,38 - 3,51 (m, 1H) 2,77 (s, 3H) 2,43 - 2,52 (m, 1H) 2,26 - 2,37 (m, 1H) 2,14 - 2,24 (m, 1H) 2,02 - 2,11 (m 1H) 1,94 - 2,02 (m, 1H) 1,44 - 1,53 (m, 1H) 0,89 (t, 1H)		
N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]isoquinolin-3-amina			
60	p91	M	48
	MS (m/z): 455,3 [MH] ⁺ . RNM (¹H, DMSO-<i>d</i>6): δ 9,99 (s. br, 1H), 7,31-8,52 (m, 5H), 7,26 - 7,60 (m, 5H), 6,97 - 7,27 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 3,99-4,15(m, 1H), 3,62 - 3,97 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,43 - 2,49 (m, 1H), 2,27 - 2,40 (m, 1H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,58 - 1,69 (m, 1H), 0,86(s. br, 1H)		
N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]quinolin-2-amina			
61	p92	M	34
MS (m/z): 479,3 [M] ⁺ .			

Número de ejemplo	Intermedio	Procedimiento general	Rendimiento (%)
		RMN (¹H, CLOROFORMO-d) δ 7,42 - 7,51 (m, 3H) 7,26 - 7,34 (m, 3H) 6,98 - 7,07 (m, 2H) 4,86 - 4,94 (m, 1H) 4,10 (d, 1H) 3,90 - 3,99 (m, 1H) 3,78 - 3,86 (m, 1H) 2,74 (s, 3H) 2,41-2,51 (m, 2H) 2,04 - 2,13 (m, 2H) 1,96 - 2,04 (m, 1H) 1,58 - 1,63 (m, 1H) 1,11 (t, 1H)	
6-fluoro-N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina			

Ejemplos 62 y 63: (3S,4R o 3R,4S)-4-fluoro-3-[[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (E62) y (3R,4S o 3S,4R)-4-fluoro-3-[[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (E63)



Etapa a:

Se disolvió ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (1,18 g, 5,38 mmol) en DMF (5 mL), después se añadió HATU (2,4 g, 6,36 mmol) seguido de DIPEA (1,87 mL, 10,76 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-ol *cis/trans* (**p9**, 700 mg, 4,89 mmol) en DMF (0,5 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con NH₄Clss y DCM, se separaron las dos fases y el producto se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (de DCM a 10% de MeOH) para obtener *CIS*-3-(hidroximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-ol (**Int. a**, 900 mg) y *TRANS*-3-(hidroximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-ol (100 mg).

Etapa b:

Int. a (850 mg, 2,47 mmol) e imidazol (670 mg, 9,88 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (744 mg, 4,93 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min hasta completarse. La reacción se apagó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyendo de *n*-Hex a EtOAc al 60%) para proporcionar 3-[[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-ol (**Int. b**, 600 mg).

Etapa c:

Int. b (250 mg, 0,54 mmol) se disolvió en DCM (8 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota DAST (0,144 mL, 1,09 mmol) y la mezcla se agitó a TA 1 h. La reacción se apagó cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (8 mL) y HCl 1,25M en MeOH (1,25 mL, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a TA 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (de DCM a MeOH al 10%) para proporcionar [4-fluoro-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metanol (**Int. c**, 120 mg) como mezcla de intermedio diana y subproductos debidos al reordenamiento de carbocatión durante la etapa de fluoración.

Etapa d:

Int. c (120 mg, 0,346 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió dispersión de NaH 60% p/p en aceite mineral (21 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó 10 min antes de añadir 2,5-difluoropiridina (0,05 mL, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo varias veces con DCM. Las capas orgánicas se secaron y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el

crudo, que se purificó por medio de CF sobre gel de sílice (eluyendo de DCM a MeOH al 5%) y se purificó por medio de HPLC quiral preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ
Fase móvil	n-Hexano/ (2-propanol + 0,1% isopropilamina) 83/17 % v/v
Caudal (ml/min)	17 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	400 μ L
Inyección	7,8 mg/inyección

permitiendo:

- 5 (3S,4R o 3R,4S)-4-fluoro-3-[[5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (E62):

Enantiómero 1, TA = 24,7 min, 100% ee.

MS (m/z): 442,0 [MH] ⁺ .
RNM (¹H, CLOROFORMO-d): δ 1,35 - 1,78 (m, 2H), 1,81-2,32 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H), 2,61-2,91 (m, 4H), 4,09 (q, 1H), 4,49-4,77 (m, 2H), 4,78 - 4,94 (m, 1H), 5,01 - 5,39 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,28 - 7,49 (m, 6H), 8,01 (d, 1H)

- 10 (3R,4S o 3S,4R)-4-fluoro-3-[[5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (E63):

Enantiómero 2, TA = 32,7 min, 100% ee.

MS (m/z): 442,0 [MH] ⁺ .
RNM (¹H, CLOROFORMO-d): δ 1,36 - 1,71 (m, 1H), 1,49 - 1,79 (m, 1H), 1,81-2,28 (m, 1H), 2,12 (dq, 1H), 2,61-2,87 (m, 4H), 3,96 - 4,15 (m, 1H), 4,42 - 4,77 (m, 2H), 4,77 - 4,95 (m, 1H), 4,99 - 5,43 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,28 - 7,57 (m, 5H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo uno de los procedimientos generales que se describen a continuación, tal como se indica en la tabla.

Procedimiento general N:

- 15 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p40-42, p49, 51, 53** según se informa; 1 eq) se disolvió en DMF (~50 vol), a continuación se añadió el ácido carboxílico (**p58, p61-62, p65-67, p70** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1. eq.2 eq) se añadió seguido de T3P (2 eq) y DIPEA (2 eq). La mezcla se calentó a 90 °C y se dejó agitando a la misma temperatura 1-18H, después se evaporó el disolvente y el material bruto se purificó por CF sobre gel de sílice o sílice amínica mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla de elución para dar el compuesto del título.

Procedimiento general O:

- 20 Una mezcla de 4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p40-42, p49, 51, 53** como se reportó; 1 eq), ácido carboxílico (**p58, p61-62, p65-67, p70** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1,2 eq), DIPEA (3 eq), y T3P (3 eq) en DMF seco (~33 vol) fue agitada a 90 °C durante 40 minutos a continuación se dejó agitando durante 1H. El disolvente se evaporó y el material crudo se purificó por CF sobre gel de sílice o sílice amínica mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla de elución para dar el compuesto del título.

Procedimiento general P:

- 30 Una mezcla de 2-azabicyclo[3.1.1]heptanos (**p40-42, p49, 51, 53** como se reportó; 1 eq), carboxílico (**p58, p61-62, p65-67, p70** o comercialmente disponible si no se especifica en la tabla; 1,2 eq), DIPEA (1,5 eq), y T3P (3 eq) en DMF seco (100 vol) fue agitada a 50 °C durante 1H. La mezcla fue tratada con 1N NaOH, y después extraída con AcOEt, el extracto se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y purificó por medio de CF en gel de sílice mediante el uso de Cy/AcOEt como mezcla eluyente. A continuación, el producto se purificó por medio de CF en cartucho C18 (eluyente: agua +0,1 % de HCOOH/acetronitrilo +0,1 % de HCOOH) para obtener el compuesto diana.

Procedimiento general Q:

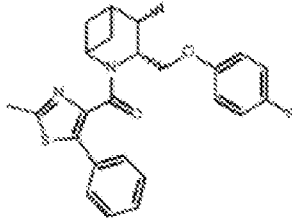
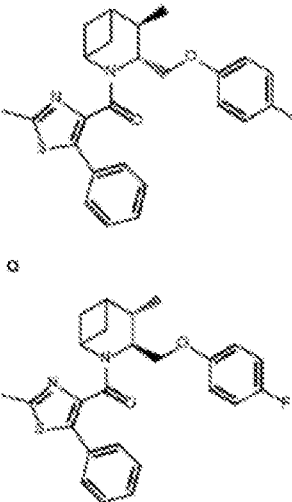
- 5 A una solución agitada de ácido carboxílico (1,2 eq) y HATU (1,2 eq) en DMF (2 mL) se añadió dipea (2 eq). La reacción se agitó a TA durante 30 min-1H y después se añadió a una solución de azabicyclo[3.1.1]heptano (1 eq) en DMF (1 mL). La reacción se agitó durante 3H a TA. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo la reacción con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto residual se purificó por medio de CF en gel de sílice o sílice amínica o columna C18 mediante el uso de los eluyentes adecuados.

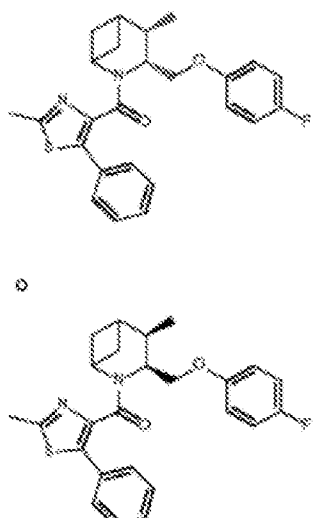
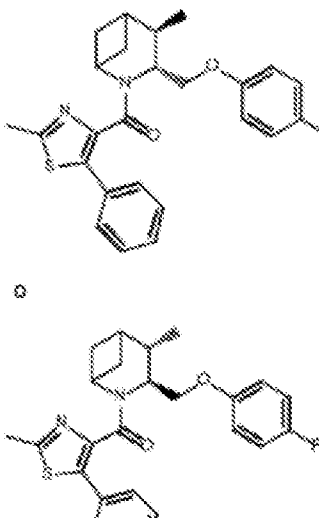
Procedimiento general R:

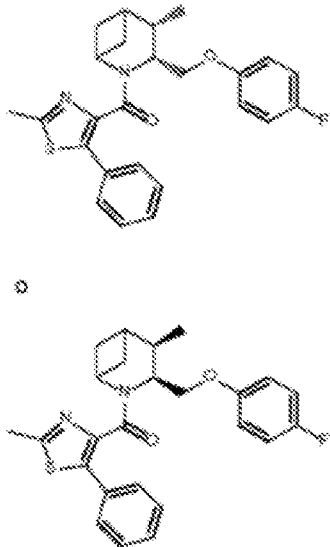
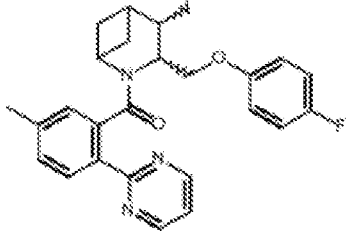
- 10 El intermedio de alcohol deseado (**p83-86** como se indica en la tabla, 1 eq) se disolvió en THF (~40 vol). Se añadió PPh₃ (1,5 eq), seguido del fenol deseado (disponible comercialmente, 1,5 eq). La mezcla se agitó a TA durante 15' y después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIAD (1,5 eq) y, después de 10', se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla alcanzara TA y se agitó a esa temperatura durante 1,5-2,5Hs. La mezcla se concentró y el crudo obtenido se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o cartucho C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

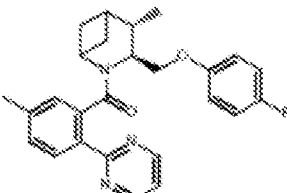
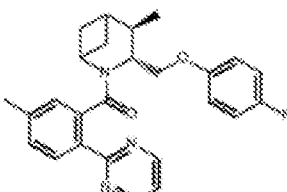
15 **Procedimiento general S:**

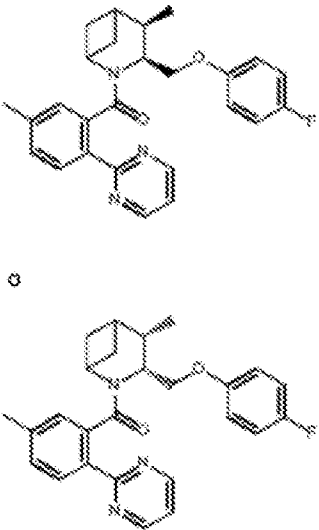
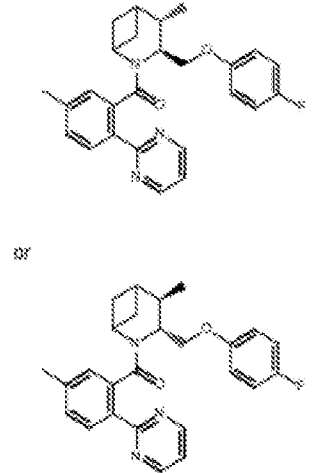
- 20 A una solución de haluro de arilo (1,5 eq), dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (1,5 eq) y alcohol intermedio deseado (**p83-86** como se indica en la tabla, 1 eq) se añadieron. La reacción se agitó a 60 °C O/N. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se lavó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o cartucho C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

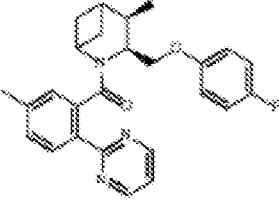
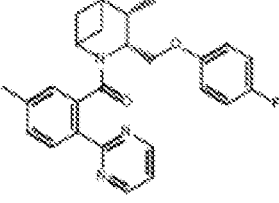
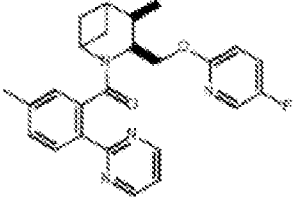
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
64	p49	N	82
			
MS (m/z): 437,0 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 7,26 - 7,48 (m, 5H), 6,95 - 7,20 (m, 4H), 4,74 - 4,81 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 3,98 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,95 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 2,17 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 2,16 (m, 1H), 1,82 - 1,95 (m, 1H), 1,03 - 1,13 (m, 4H), 0,95 - 1,01 (m, 1H)			
CIS/TRANS 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabiccilo[3.1.1]heptano			
La mezcla diastereomérica fue separada en los enantiómeros individuales por cada diastereómero por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 75/25 % v/v	
	Caudal (ml/min)	14 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	9,6 mg (cada inyección)	
65	TRANS	Enantiómero	% ee
			
TA: 10,7 min			
MS (m/z): 437,0 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H DMSO-d ₆): δ 7,29 - 7,46 (m, 5H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,00 - 7,07 (m, 2H), 4,25 - 4,29 (m, 1H), 4,17 - 4,23 (m, 1H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,38 - 2,47 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 1H), 1,85 - 1,94 (m, 1H), 1,63 (t, 1H), 1,07 - 1,12 (m, 1H), 1,06 (d, 3H)			
(3R,4R o 3S,4S) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabiccilo[3.1.1]heptano			

66 	CIS Enantiómero 1	TA: 11,7 min	98,4% ee
MS (m/z): 370,0 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 7,27 - 7,45 (m, 5H), 7,15 (t, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,90 (q, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 3H), 1,86 (t, 1H), 1,09 (d, 3H), 0,96 (t, 1H)			
(3R,4S o 3S,4R) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-liazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
67 	TRANS Enantiómero 2	TA: 13,5 min	100% ee
MS (m/z): 370,0 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 7,29 - 7,46 (m, 5H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,00 - 7,07 (m, 2H), 4,25 - 4,29 (m, 1H), 4,17 - 4,23 (m, 1H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 1H), 1,85 - 1,94 (m, 1H), 1,63 (t, 1H), 1,07 - 1,12 (m, 1H), 1,06 (d, 3H)			
(3S,4S o 3R,4R) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-liazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			

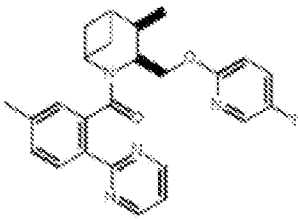
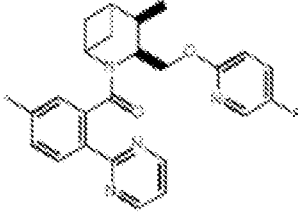
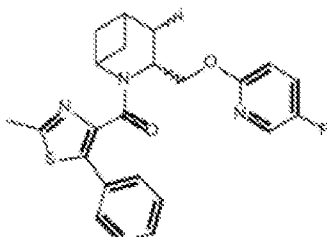
68		CIS Enantiómero 2	TA: 22,1 min	100% ee	
		MS (m/z): 370,0 [MH] ⁺ .			
		RMN (¹ H DMSO-d ₆): δ 7,27 - 7,45 (m, 5H), 7,15 (t, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 4,78 (t, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 1H), 4,01(dd, 1H), 3,90 (q, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 3H), 1,86 (t, 1H), 1,09 (d, 3H), 0,98 (t, 1H)			
(3S,4R o 3R,4S) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptano					
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimient o Gen.		(%) Rendimiento	
69	p49 + p61	N		76	
		MS (m/z): 432,1 [MH] ⁺ .			
		RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,66 - 8,97 (m, 1H), 8,03 - 8,20 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 6,85 - 7,22 (m, 6H), 4,68 - 4,80(m, 1H), 4,22 - 4,42 (m, 2H), 3,81 - 3,97 (m, 1H), 2,64 - 2,72 (m, 1H), 2,36 (br. s., 3H), 1,40 - 2,25 (m, 5H), 1,09 - 1,18 (m, 3H)			
CIS/TRANS 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicio[3.1.1]heptano					

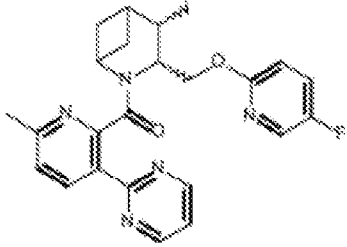
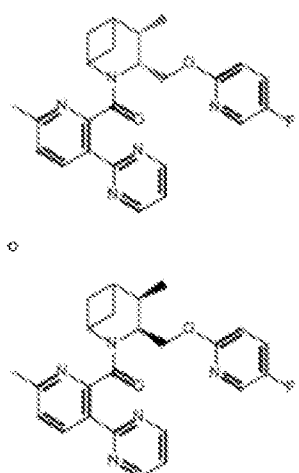
La mezcla diastereomérica fue separada en los enantiómeros individuales por cada diastereómero por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 75/25 % v/v	
	Caudal (ml/min)	14 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μ l	
	Inyección	9,5 mg (cada inyección)	
70  o 	TRANS Enantiómero 1	TA: 10,1 min	100% ee
	MS (m/z): 432,1 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, Acetona): δ 1,16 - 1,25 (m, 3H), 1,46 - 1,88 (m, 3H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,25 - 2,46 (m, 4H), 2,54 - 2,70 (m, 1H), 3,94 - 4,13 (m, 1H), 4,14 - 4,29 (m, 1H), 4,33 - 4,89 (m, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 7,03 - 7,25 (m, 4H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 8,12 - 8,26 (m, 1H), 8,73 - 8,91 (m, 2H)		
(3S,4S o 3R,4R) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicio[3.1.1]heptano			

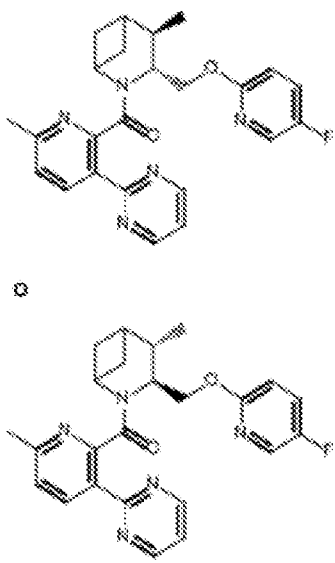
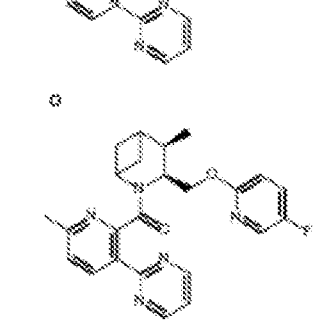
71 	CIS Enantiómero 1	TA: 12,0 min	100% ee
MS (m/z): 432,1 [MH]⁺.			
72 	TRANS Enantiómero 2	TA: 13,7 min	95,2% ee
MS (m/z): 432,1 [MH]⁺.			
RMN (¹H, Acetona): δ 1,23 (d, 3H), 1,53 - 2,00 (m, 3H), 2,09 - 2,28 (m, 2H), 2,29 - 2,36 (m, 1H), 2,37 - 2,45 (m, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 1H), 3,95 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,31 (m, 1H), 4,33 - 4,86 (m, 2H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 7,08 (s, 4H), 7,28 - 7,42 (m, 2H), 8,09 - 8,26 (m, 1H), 8,84 (d, 1H)			
(3R,4R o 3S,4S) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicielo[3.1.1]heptano			

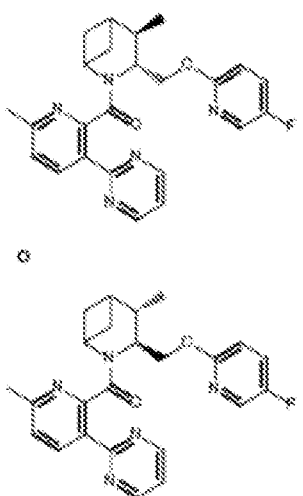
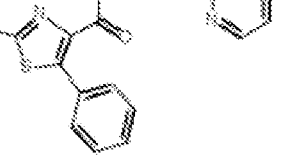
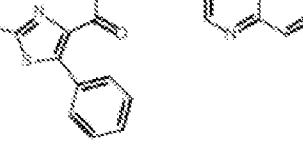
73  o 	Cis Enantiómero 2	TA: 22,5 min	100% ee
MS (m/z): 432,1 [MH]⁺. RMN (¹H, Acetona): δ 1,24 (d, J=7,34Hz, 3H), 1,41-2,03 (m, 3H), 2,11-2,35 (m, 4H), 2,36 - 2,45 (m, 3H), 3,96 - 4,13 (m, 1H), 4,27 - 4,61 (m, 2H), 4,78 - 5,04 (m, 1H), 6,88 - 7,19 (m, 5H), 7,25 - 7,45 (m, 2H), 8,11-8,30 (m, 1H), 8,91 (d, 1H)			
(3R,4S o 3S,4R) 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicielo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
74  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p40 + p61	N	58
MS (m/z): 433,1 [MH]⁺. RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 6,76 - 6,93 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,05 - 8,19 (m, 1H), 7,71 (td, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,86 (d, 1H), 2,66 - 2,77 (m, 1H), 2,35 - 2,42 (m, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 1,57 (t, 1H), 1,16 - 1,23(m, 1H), 1,08 - 1,15 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicielo[3.1.1]heptano			

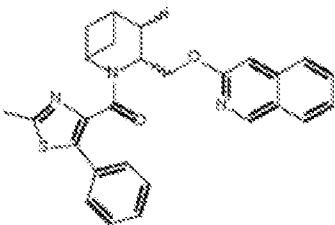
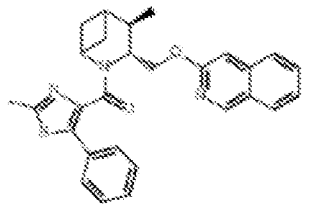
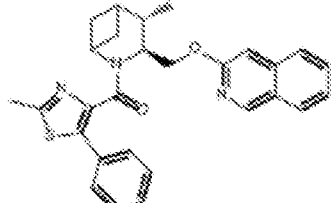
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa

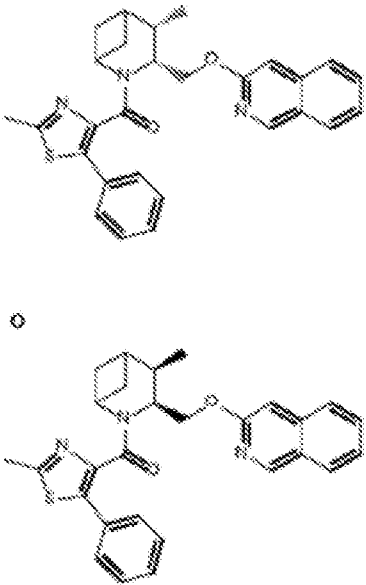
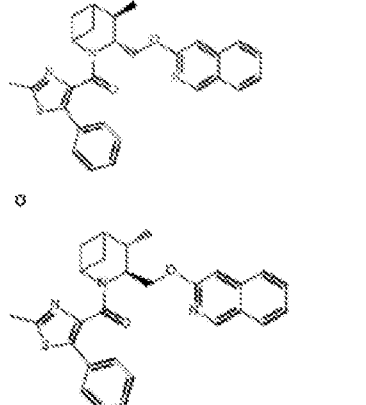
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 50/50 % v/v	
	Caudal (ml/min)	14 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	500 μ l	
	Inyección	14,5 mg (cada inyección)	
75  (3S,4R) o (3R,4S) ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 10,1 min	100% ee
	MS (m/z): 433,1 [MH] ⁺ .		
	(3S,4R o 3R,4S) 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicielo[3.1.1]heptano		
76  (3R,4S) o (3S,4R) ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 15,7 min	100% ee
	MS (m/z): 433,1 [MH] ⁺ .		
	(3R,4S o 3S,4R) 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicielo[3.1.1]heptano		
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
77 	p40	N	40
	MS (m/z): 438,1 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 1H), 7,25 - 7,47 (m, 5H), 6,85 - 6,95 (m, 1H), 3,85 - 5,07 (m, 4H), 2,65 - 2,65 (m, 3H), 1,53 - 2,72 (m, 6H), 1,04 - 1,13 ppm (m, 3H)		
CIS/TRANS 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicielo[3.1.1]heptano			

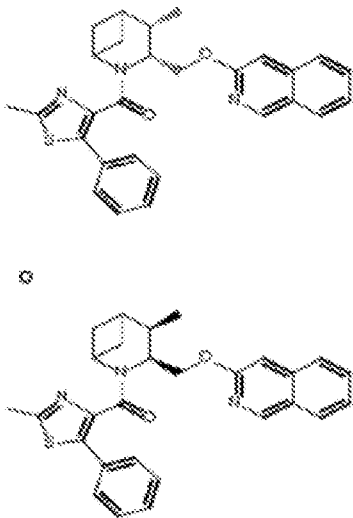
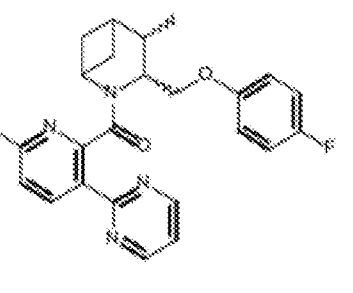
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
78	p40 + p58	N	98
	MS (m/z): 434,4 [MH] ⁺ .		
	 RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,79 - 8,97 (m, 1H), 8,34 - 8,53 (m, 1H), 7,82 - 8,26 (m, 1H), 7,55 - 7,76 (m, 1H), 7,29 - 7,53 (m, 2H), 6,54 - 7,03 (m, 1H), 3,78 - 4,99 (m, 4H), 2,64 - 2,81 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,02 - 2,39 (m, 3H), 1,40 - 1,98 (m, 2H), 0,89 - 1,29 (m, 3H)		
Cis/TRANS 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-((6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
La mezcla diastereomérica fue separada en los enantiómeros individuales por cada diastereómero por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / (2-Propanol/Metanol 1/1) 90/10 % v/v	
	Caudal (ml/min)	15 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1500 μl	
	Inyección	35 mg (cada inyección)	
79	CIS Enantiómero 1	TA: 14,4 min	100% ee
	MS (m/z): 434,4 [MH] ⁺ .		
	 RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 8,82 - 8,96 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,44(d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,74 - 4,83 (m, 1H), 4,49-4,63 (m, 2H), 3,85 (q, 1H), 2,72 - 2,80 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,99 -2,41 (m, 3H), 1,41-1,83 (m, 2), 1,13 (d, 3H)		
(3R,4S o 3S,4R)	3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-((6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano		

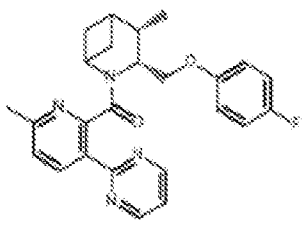
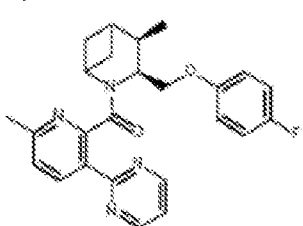
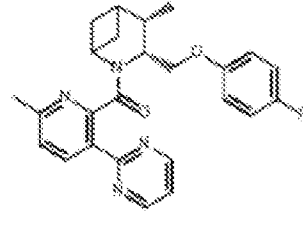
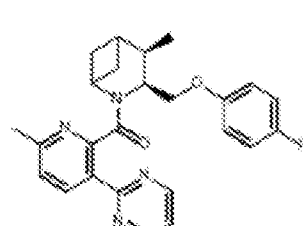
80 	TRANS Enantiómero 2	TA: 19,3 min	100% ee
MS (m/z): 434,4 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 8,88 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,88 (q, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (br. s., 1H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 2,14 - 2,22 (m, 1H), 1,94 (dt, 1H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,58 - 1,66 (m, 1H), 1,22			
(3R,4R 3S,4S) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-{6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil}-2-azabicclo[3.1.1]heptano			
81 	CIS Enantiómero 1	TA: 24,2 min	100% ee
MS (m/z): 434,4 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 8,82 - 8,86 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,74 - 4,83 (m, 1H), 4,49-4,63 (m, 2H), 3,85 (q, 1H), 2,72 - 2,80 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,99 -2,41 (m, 3H), 1,41-1,63 (m, 2H), 1,13 (d, 3H)			
(3S,4R 3R,4S) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-{6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil}-2-azabicclo[3.1.1]heptano			

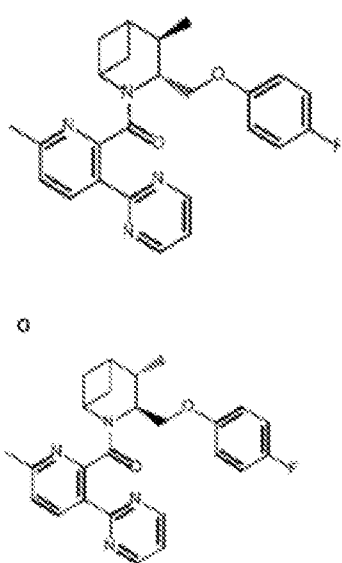
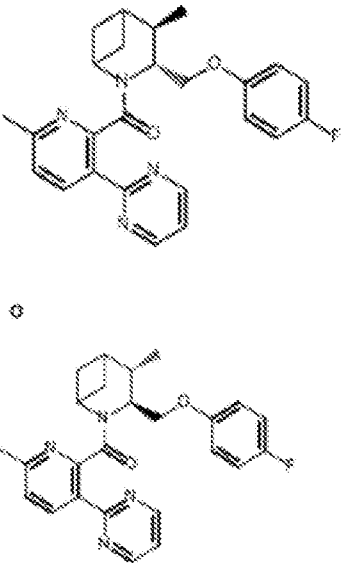
82 	TRANS Enantiómero 2	TA: 37,4 min	100% ee
MS (m/z): 434,4 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 8,88 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,88 (q, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (br. s., 1H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 2,14 - 2,22 (m, 1H), 1,94 (dt, 1H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,59 - 1,66 (m, 1H), 1,22 (d, 3H)			
(3S,4S o 3R,4R) 3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-{6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil}-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
83 	P41	O	76
MS (m/z): 470,1 [MH]⁺.			
RMN (¹H, CLOROFORMO-d): δ 0,94 - 1,41 (m, 5H) 1,64 - 2,62 (m, 6H) 3,89 - 5,44 (m, 1H) 7,07 - 7,26 (m, 4H) 7,41-8,39 (m, 7H)			
CIS/TRANS 1-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-liazolo-4-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
84 	p42	P	57
MS (m/z): 505,1 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 8,26 - 8,87 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,18 - 7,51 (m, 5H), 3,77 - 5,12 (m, 4H), 2,44 - 2,76 (m, 4H), 1,54 - 2,40 (m, 4H), 0,83 - 1,22 (m, 4H)			
CIS/TRANS 7-cloro-2-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-liazolo-4-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quinoxalina			

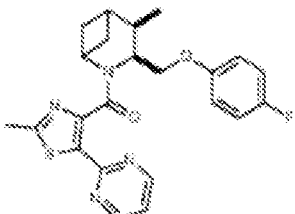
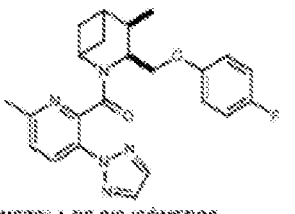
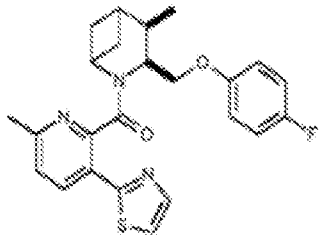
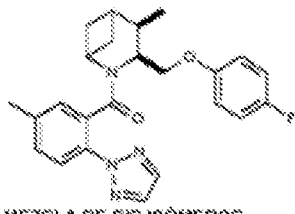
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
85	p83	R	85
			
MS (m/z): 470,3 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 4,79-4,53 (m, 1H), 4,95 - 4,16 (m, 1H), 4,45 - 4,09 (m, 1H), 5,10 - 3,85 (m, 1H), 2,77 - 2,43 (m, 1H), 2,74 - 2,27 (m, 3H), 2,27 - 2,04 (m, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 3H), 2,30 - 0,91			
CIS/TRANS 3-((4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-liazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metoxi)isoquinolina			
La mezcla diastereomérica fue separada en los enantiómeros individuales por cada diastereómero por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / (2-Propanol/Metanol 1/1) 80/10 % v/v	
	Caudal (ml/min)	15 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1500 μl	
	Inyección	35 mg (cada inyección)	
86	TRANS Enantiómero 1	TA: 15,9 min	100% ee
			
MS (m/z): 470,3 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, DMSO-d ₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,18 - 7,50 (m, 7H), 4,55 - 4,65 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,73 (t, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,08 - 1,16 (m, 1H)			
			
3-(((3R,4R o 3S,4S)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-liazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metoxi)isoquinolina			

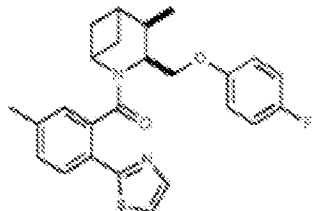
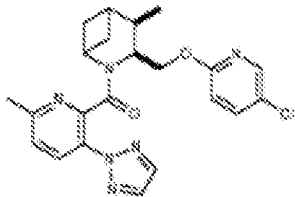
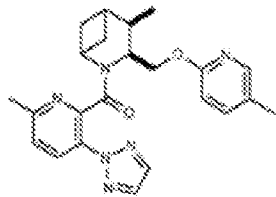
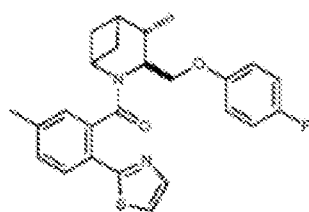
87 	CIS Enantiómero 1	TA: 18,0 min	98,6% ee
MS (m/z): 470,3 [MH]⁺.			
88 	TRANS Enantiómero 2	TA: 22,0 min	100% ee
MS (m/z): 470,3 [MH]⁺.			
RMN (¹H, DMSO-d₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,18 - 7,50 (m, 7H), 4,55 - 4,65 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,73 (t, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,08 - 1,16 (m, 1H)			
3-(((3S,4S o 3R,4R)-4-metil-2-((2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metoxi)isoquinolina			

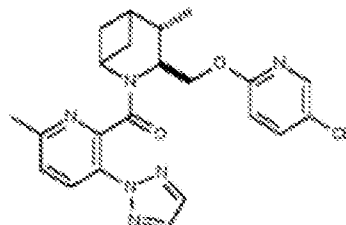
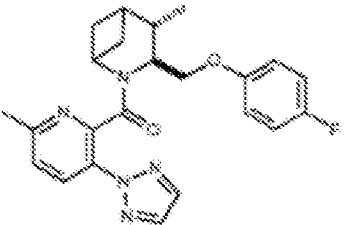
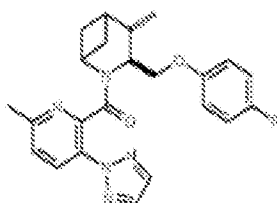
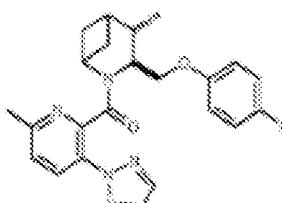
89		CIS Enantiómero 2	TA: 30,0 min	98,6% ee
		MS (m/z): 470,3 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 0,87 - 1,39 (m, 1H), 0,99 - 1,24 (m, 3H), 1,70 - 2,31 (m, 2H), 1,92 - 2,45 (m, 1H), 2,10 - 2,74 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 2,39 - 2,75 (m, 3H), 3,96 - 5,16 (m, 1H), 4,14 - 4,57 (m, 1H), 4,22 - 5,16 (m, 1H), 4,56 - 4,86 (m, 1H), 6,77 - 7,15 (m, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,82 - 9,01 (m, 1H)		
3-[[[(3S,4R o 3R,4S)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
	p84	R	46	
		MS (m/z): 433,3 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, DMSO-d6): δ 8,82 - 8,97 (m, 2H), 8,38 - 8,49 (m, 1H), 7,29 - 7,55 (m, 2H), 6,62 - 7,18 (m, 4H), 3,81 - 4,84 (m, 4H), 2,52 - 2,56 (m, 3H), 1,39 - 2,85 (m, 6H), 0,95 - 1,20 ppm (m, 3H)		
CIS/TRANS carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano 3-[[[4-fluorofenoxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-				
La mezcla diastereomérica fue separada en los enantiómeros individuales por cada diastereómero por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano / (Etanol + 0,1% isopropilamina) 70/30 % v/v		
	Caudal (ml/min)	40 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	1300 μl		
	inyección	25,4 mg (cada inyección)		

80  o 	CIS Enantiómero 1	TA: 5,9 min	100% ee
MS (m/z): 433,3 [MH]⁺			
RMN (¹H, CLOROFORMO-<i>d</i>): δ 1,01-1,27 (m, 3H), 1,49 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 2,08 (m, 1H), 1,98 - 2,41 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,16 - 2,65 (m, 3H), 2,21-2,33 (m, 1H), 2,65 - 2,87 (m, 1H), 3,88 - 5,08 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,23 - 4,64 (m, 2H), 6,59 - 7,07 (m, 4H), 7,08 - 7,25 (m, 1H), 7,14 - 7,35 (m, 1H), 8,47 - 8,58 (m, 1H), 8,58 - 8,88 (m, 2H)			
(3R,4S o 3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
81  o 	CIS Enantiómero 2	TA: 6,8 min	97,6% ee
MS (m/z): 433,3 [MH]⁺			
RMN (¹H, CLOROFORMO-<i>d</i>): δ 0,98 - 1,34 (m, 3H), 1,46 - 1,93 (m, 1H), 1,69 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 2,41 (m, 1H), 2,07 - 2,51 (m, 1H), 2,17 - 2,65 (m, 3H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,66 - 2,86 (m, 1H), 3,81 - 5,05 (m, 1H), 4,07 - 5,18 (m, 1H), 4,23 - 4,64 (m, 2H), 6,57 - 7,06 (m, 4H), 7,07 - 7,25 (m, 1H), 7,13 - 7,35 (m, 1H), 8,49 - 8,57 (m, 1H), 8,58 - 8,87 (m, 2H)			
(3S,4R o 3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			

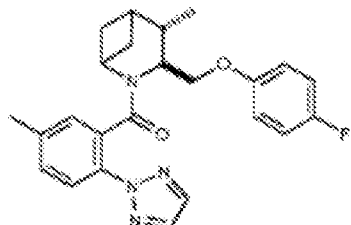
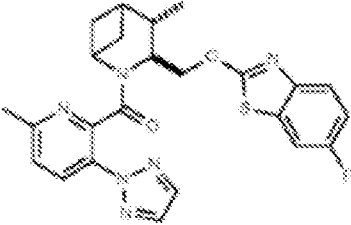
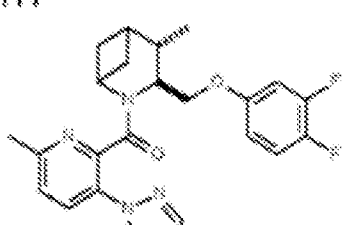
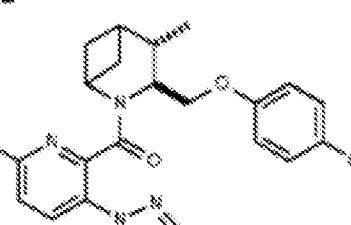
92 	TRANS Enantiómero 1	TA: 7,6 min	100% ee
MS (m/z): 433,3 [MH]⁺.			
RMN (¹H, CLOROFORMO-d): δ 1,02 - 1,24 (m, 3H), 1,60 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 2,22 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 2,46 - 2,68 (m, 3H), 2,58 - 2,74 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 4,18 - 4,77 (m, 2H), 4,29-4,40 (m, 1H), 6,53 - 7,11 (m, 2H), 6,82 - 7,04 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,26- 7,32 (m, 1H), 8,48 - 8,63 (m, 1H), 8,64 - 8,87 (m, 2H)			
(3R,4R o 3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-((6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina2-carbonil)-2-azabiciolo[3.1.1]heptano			
93 	TRANS Enantiómero 2	TA: 8,2 min	98,4 % ee
MS (m/z): 433,3 [MH]⁺.			
RMN (¹H, CLOROFORMO-d): δ 0,98 - 1,24 (m, 3H), 1,63 - 2,22 (m, 5H), 2,31 (dd, 1H), 2,41-2,73 (m, 4H), 3,79-4,78 (m, 4H), 6,51-7,11 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,64 - 8,86 (m, 2H)			
(3S,4S o 3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-((6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina2-carbonil)-2-azabiciolo[3.1.1]heptano			

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
94  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p51 + p70	Q	54
MS (m/z): 439,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,53 (d, 2H), 6,67 - 7,15 (m, 5H), 3,97 - 5,18 (m, 4H), 2,34 - 2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,65 - 2,21 (m, 4H), 1,28 (d, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-((2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
95  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p51 + p67	Q	18
MS (m/z): 422,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 1,00 - 1,31 (m, 3H) 1,45 - 1,54 (m, 1H) 1,69 - 2,11 (m, 2H) 2,11-2,66 (m, 5H) 2,67 - 2,84 (m, 1H) 3,91-4,17 (m, 1H) 4,24 - 4,39 (m, 1H) 4,41-4,55 (m, 1H) 4,87 - 5,04 (m, 1H) 6,60 - 7,05 (m, 4H) 7,19 - 7,31 (m, 1H) 7,55 - 7,88 (m, 2H) 8,10- 8,26 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
96  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p51 + p68	Q	3
MS (m/z): 438,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 0,98-1,45 (m, 4H) 1,65 - 1,84 (m, 1H) 2,00 - 2,15 (m, 2H) 2,14 - 2,64 (m, 4H) 2,63 - 2,80 (m, 1H) 3,80 - 4,15 (m, 1H) 4,20 - 4,38 (m, 1H) 4,38 - 4,52 (m, 1H) 4,92 - 5,07 (m, 1H) 6,59 - 7,19 (m, 4H) 7,27 (s, 1H) 7,71-7,89 (m, 1H) 7,98 - 8,15 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-((6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
97  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p51 + p62	Q	17
MS (m/z): 438,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 1,22 (dd, 3H) 1,39 - 1,48 (m, 1H) 1,64 - 2,27 (m, 4H) 2,39 (m, 3H) 2,51 - 2,78 (m, 1H) 3,85 - 4,62 (m, 3H) 4,87 - 5,04 (m, 1H) 6,54 - 7,22 (m, 5H) 7,28 - 7,33 (m, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,67 - 7,88 (m, 2H)			
Mezcla racémica de cis-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-((5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			

Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
98  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p51 + p66	Q	4
MS (m/z): 437,3 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 7,72 (s, 2H), 7,32 - 7,83 (m, 1H), 7,10 - 7,27 (m, 2H), 6,94 - 7,08 (m, 4H), 3,84 - 5,06 (m, 4H), 2,59 - 2,62 (m, 2H), 2,40 (d, 3H), 1,83-2,31 (m, 4H), 0,97-1,49 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
99  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p85	S	34
MS (m/z): 439,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,16 - 8,25 (m, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 1H), 7,72 - 7,85 (m, 2H), 7,44 - 7,58 (m, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 1H), 6,38 - 6,82 (m, 1H), 4,54 - 5,09 (m, 4H), 2,27-2,83 (m, 5H), 1,80-2,26 (m, 4H), 1,00- 1,20 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
100  MEZCLA DE CIS-ISÓMEROS	p85	S	28
MS (m/z): 419,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,17 (d, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 7,70 - 7,86 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,93 - 5,10 (m, 4H), 2,27 - 2,83 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,84 - 2,26 (m, 4H), 1,01-1,22 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-3-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
101  MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	p52 + p66	Q	18
MS (m/z): 437,4 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,10 - 8,36 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 6,76 - 6,86 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 2,51-2,89 (m, 4H), 2,28 - 2,36 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,85 (t, 1H), 1,64 (d, 1H), 1,24 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
102	p86	Q	6
	MS (m/z): 439,2 [MH] ⁺ .		
MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,13 - 8,32 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 6,80 - 6,87 (m, 1H), 4,74 - 4,81 (m, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 3,93 - 4,04 (m, 1H), 2,64 (s, 4H), 2,26 - 2,34 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,80 - 1,98 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,24 (d, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
103	p62 + p67	Q	32
	MS (m/z): 422,3 [MH] ⁺ .		
MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,17 (d, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,07 - 6,94 (m, 4H), 4,57 (dd, 1H), 4,29 (dt, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,93 (q, 1H), 2,62 (s, 4H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,16 (dt, 1H), 1,92 (dt, 1H), 1,80 (dd, 1H), 1,27 - 1,12 (m, 4H).		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IA (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / 2-Propanol 60/40 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección dad	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	11,5 mg (cada inyección)	
104	Enantiómero 1	TA: 6,2 min	100% ee
	MS (m/z): 422,4 [MH] ⁺ .		
3R,4R o 3S,4S ENANTIÓMERO	(3R,4R o 3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano		
105	Enantiómero 2	TA: 8,9 min	96% ee
	MS (m/z): 422,4 [MH] ⁺ .		
3S,4S o 3R,4R ENANTIÓMERO	(3S,4S o 3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano		

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
106	p52 + p65	Q	62
 MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	MS (m/z): 438,3 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CLOROFORMO- <i>d</i>): δ 8,09 (d, 1H), 7,71-7,93 (m, 1H), 7,16 - 7,48 (m, 2H), 6,90 - 7,09 (m, 4H), 4,55 (d, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 2,55 - 2,67 (m, 4H), 2,22 - 2,35 (m, 1H), 1,27 - 2,21 (m, 4H), 1,15 (d, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IA (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / 2-Propanol 60/40 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección dad	220 nm	
	Bucle	5500 μl	
	Inyección	10 mg (cada inyección)	
107	Enantiómero 1	TA: 7,3 min	100% ee
 3R,4R o 3S,4S ENANTIÓMERO	MS (m/z): 438,4 [MH] ⁺ .		
	(3R,4R o 3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano		
108	Enantiómero 2	TA: 10,5 min	94,6% ee
 3S,4S o 3R,4R ENANTIÓMERO	MS (m/z): 438,4 [MH] ⁺ .		
	(3S,4S o 3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano		

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
109  MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	p52 + p62	Q	18
MS (m/z): 421,1 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 7,49 - 7,95 (m, 3H), 6,93 - 7,37 (m, 6H), 3,83 - 4,64 (m, 4H), 2,35 - 2,46 (m, 3H), 2,21-2,68 (m, 2H), 1,40 - 2,21 (m, 4H), 1,09 - 1,19 (m, 3H)			
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluoropfenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-2-azabicio[3.1.1]heptano			
110  MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	p66	S	24
MS (m/z): 479,1 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,17 (d, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (td, 1H), 5,14 - 4,82 (m, 2H), 4,36 (dt, 1H), 3,96 (q, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,19 (dt, 1H), 1,84 (dd, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,63 (t, 1H), 1,25 (d, 3H).			
Mezcla racémica de trans-6-fluoro-2-[(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]hepta-3-il]metoxi]-1,3-benzotiazole			
111  MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	p66	R	18
MS (m/z): 440,4 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,17 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,07 (q, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,93 (a, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,17 (dt, 1H), 1,92 (dt, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).			
Mezcla racémica de trans-3-[(3,4-difluoropfenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptano			
112  MEZCLA DE TRANS-ISÓMEROS	p66	R	17
MS (m/z): 438,3 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, CLOROFORMO-d): δ 8,17 (d, 1H), 7,67 (s, 3H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 4,59 (dd, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 3,93 (q, 1H), 2,62 (s, 4H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).			
Mezcla racémica de trans-3-[(4-cloropfenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptano			

Procedimiento general T:

A una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo, **p157, p170-175**; 1 eq) en DMSO (15-40 vol) se añadieron el haluro de arilo apropiado (1-1,2 eq) y DIPEA (2-10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90-100 °C de 1H a O/N. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con

salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

Procedimiento general U:

- 5 A una disolución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo, **p176-177**; 1 eq) en DMF (15-20 vol) se añadieron el haluro de arilo apropiado (1,2 eq) y K_2CO_3 (1,4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90-100 °C de 1H a O/N. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

Procedimiento general V:

- 15 A una solución del ácido carboxílico apropiado (por ejemplo, **p105**; 1-1,1 eq) y DIPEA (1,6 eq) en DMF (15-30 vol), se añadió TBTU (1,5 eq). La mezcla se agitó a TA durante 30min-1H. Después se añadió gota a gota 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo **p51**; 1 eq) disuelto en DMF (15-30 vol) y la reacción se agitó a TA desde 1H hasta O/N. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con ss $NaHCO_3$ y ss NH_4Cl . Las capas acuosas se retroextrajeron con EtOAc, se reunieron las fases orgánicas, se secaron con un separador de fases y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

Procedimiento general W:

- 20 Una suspensión de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo **p170**; 1 eq), terc-butoxido sódico (2 eq), BINAP (0,1 eq) y el haluro de arilo apropiado (1,2 eq) en tolueno (~15 vol) se desgasificó con ciclos de N_2 /vacío. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,03 eq) y la reacción se calentó a 100 °C O/N. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se separaron las capas y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

Procedimiento general X:

- 30 A una suspensión de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo, **p170**; 1 eq), y haluro de arilo apropiado (1 eq) en 1,4 dioxano (~60 vol) tert-butoxido de potasio (2 eq), DavePhos (0,1 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (0,5 eq) y la reacción se calentó a 90 °C O/N. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se separaron las capas y la fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

Procedimiento general Z:

- 35 El intermedio de alcohol deseado (por ejemplo, **p86**; 1 eq) se disolvió en THF (~40 vol). Se añadió PPhs (1,5 eq), seguido del fenol deseado (1,5 eq). La mezcla se agitó 15 minutos a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (1,5 eq) gota a gota. Se añadió DIAD (1,5 eq) gota a gota y se dejó que la mezcla llegara a TA, después se calentó a 55 °C de 1 a 3Horas. La mezcla se concentró y el material bruto se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

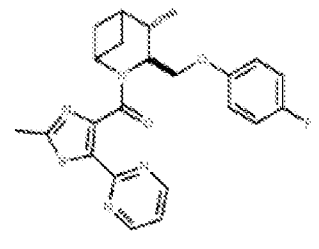
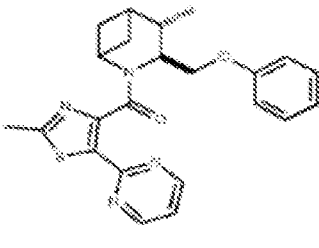
Procedimiento general A1:

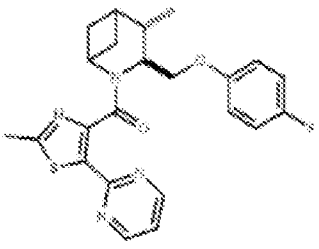
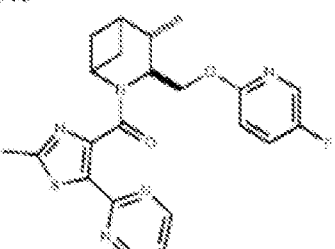
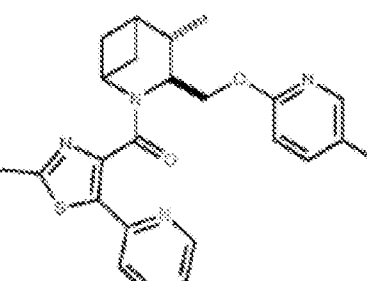
- 45 A una suspensión de intermedio de tiol (**p141** o disponible comercialmente si no se especifica en la tabla; 1,3 eq) y dicloruro de oxalilo (1,6 eq) en DCM (~20 vol) se añadió gota a gota una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (**p170**, 1 eq) y trietilamina (2 eq) en DMF (~15 vol). Se observó burbujeo. La reacción se agitó durante 5 min a TA y después se calentó a 85 °C y se agitó de 5 a 12Horas. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua y $NaHCO_3$ ss (aq) y se extrajo con DCM. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material bruto se purificó por medio de CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título.

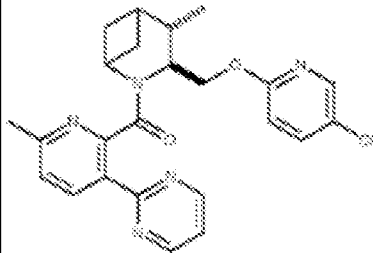
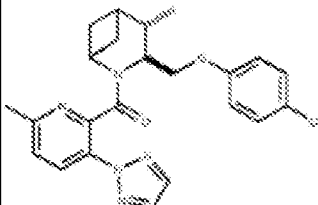
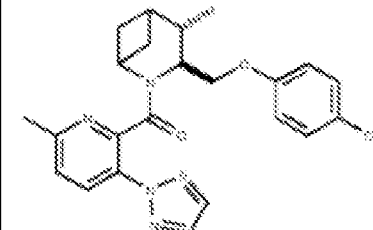
Procedimiento general B1:

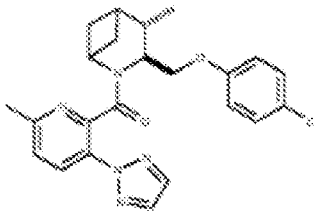
A una disolución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo, **p171**, **p175** o **p177**; 1 eq) en DMF (10-20- vol) se añadieron el haluro de arilo apropiado (1-1,2 eq) y DIPEA (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C O/N. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla

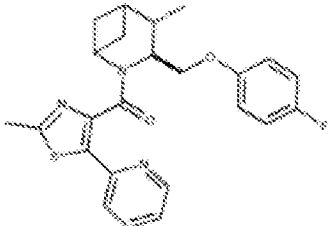
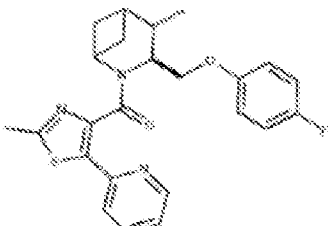
de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título.

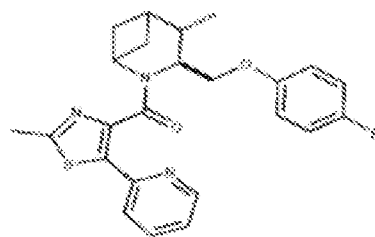
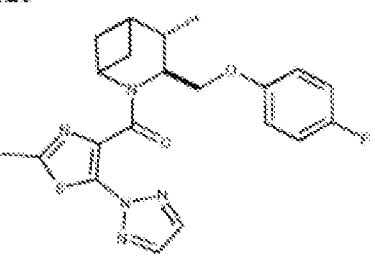
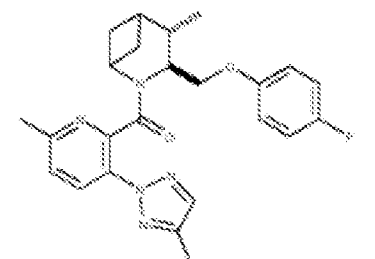
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
113	P53+P70	Q	49
	MS (m/z): 439,1 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,57 (d, 2H), 6,95 - 7,16 (m, 5H), 4,59-4,73 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 4,25 - 4,33 (m 1H), 3,96 - 4,05 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 2,31 - 2,40 (m, 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,65 - 1,75 (m, 1H), 1,22 (d, 3H)		
	Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicclo[3.1.1]heptano		
	Columna	Chiraipak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 60/40 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1500 μl	
	Inyección	23 mg (cada inyección)	
	Enantiómero 1	TA: 7,1 min	100% ee
114	MS (m/z): 439,1 [MH] ⁺ .		
 3S,4S o 3R,4R ENANTIÓMERO	(3S,4S) o (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicclo[3.1.1]heptano		

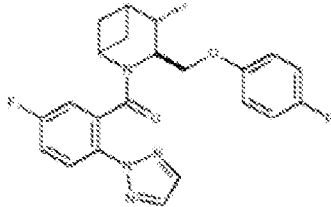
115  3R,4R o 3S,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 10,4 min	100% ee
MS (m/z): 439,1 [MH]⁺. (3R,4R) o (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxy)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-bazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
116 	p144 + p70	Q	6
MS (m/z): [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,82 - 8,76 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,37 (ddd, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 1H), 4,02 (q, 1H), 2,70-2,81 (m, 3H), 2,60 (td, 1H), 2,35 (dd, 1h), 2,21 (td, 1H), 2,00 (d, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 1,74 (d, 4H), 1,27 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-bazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
117 	p144	Q	52
MS (m/z): 438,4 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,51-8,60 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,49-2,58 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,21 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-bazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

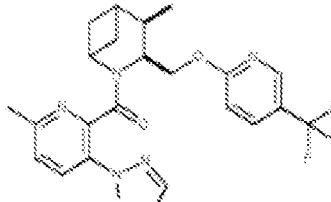
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
118	p147	S	52
	MS (m/z): 439,4 [MH] ⁺ .		
RMN (1H, CDCl3-d) δ: 8,79 (d, 2H), 8,52-8,59 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 5 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 4,87-4,96 m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 3,93-3s 4,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52-2,61 (s, 1H), 2,27-2,37 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 2H), 1,27 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-3-[[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptano			
Ejemplo			
112			
			
Mezcla racémica de trans-3-[[[4-clorofenoxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptano			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 50/50 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	500 μl	
	Inyección	7,5 mg (cada inyección)	
119	Enantiómero 1	TA: 5,8 min	100% ee
	MS (m/z): 438,3 [MH] ⁺ .		
(3S,4S) o (3R,4R)-3-[[[4-clorofenoxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptano			
3S,4S o 3R,4R ENANTIÓMERO			

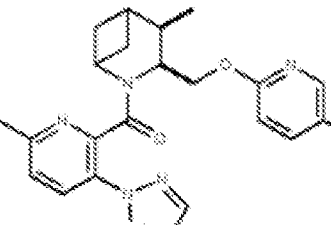
120		Enantiómero 2	TA: 6,8 min	96,8% ee
		MS (m/z): 438,3 [MH] ⁺ .		
		(3R,4R) o (3S,4S)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabiciolo[3.1.1]heptano		
3R,4R o 3S,4S ENANTIÓMERO				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
121	p53 + p109	Q	53	
		MS (m/z): 439,4 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,91 (d, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 6,97-7,09 (m, 4H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,31-4,40 (m, 2H), 4,07-4,13 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,20 (d, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirazin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabiciolo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
122	p53 + P93	Q	24	
		MS (m/z): 421,5 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -a) δ: 7,82-7,90 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 4H), 6,28-6,34 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,10 (d, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1H-pirazol-1-il)piridina-2-carbonil]-2-azabiciolo[3.1.1]heptano				

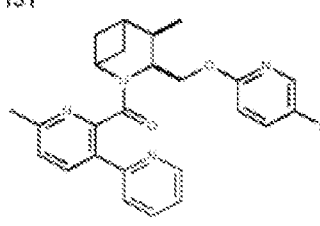
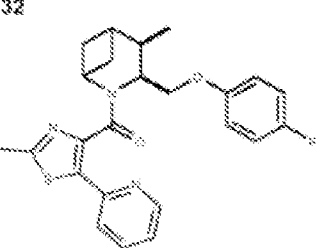
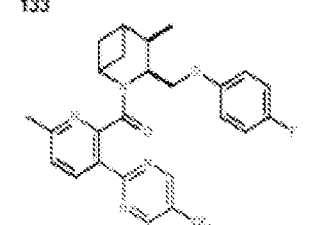
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
123	p53 + p107	Q	60
	MS (m/z): 438,4 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,50-8,56 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,95-7,07 (m, 4H), 4,48-4,58 (m, 1H), 4,29-4,42 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,13-1,22 (m, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 55/45 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	11 mg (cada inyección)	
124	Enantiómero 1	TA: 9,3 min	100% ee
 3S,4S o 3R,4R ENANTIÓMERO	MS (m/z): 438,4 [MH] ⁺ .		
	(3S,4S) o (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		

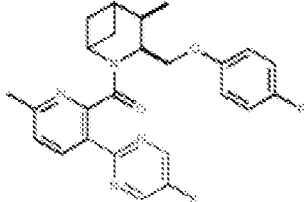
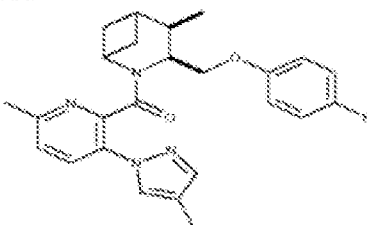
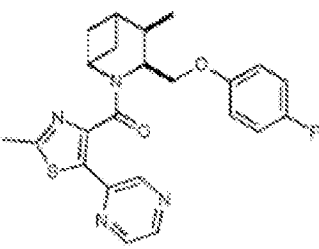
125		Enantiómero 2	TA: 14,9 min	100% ee
		MS (m/z): 438,4 [MH] ⁺ .		
		(3R,4R) o (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano		
3R,4R o 3S,4S ENANTIÓMERO				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
126	p53 + p111	Q	42	
		MS (m/z): 428,4 [MH] ⁺ .		
		RMN (1H, CDCl ₃ -ar) δ: 7,66 (s, 2H), 6,96-7,09 (m, 4H), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,31-2,38 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 1H), 1,19 (d, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
127	p53 + p95	Q	32	
		MS (m/z): 436,2[MH] ⁺ .		
		RMN (1H, CDCl ₃ -d) δ: 8,15 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,95-7,12 (m, 4H), 4,68 (dd, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 1H), 3,97 (q, 1H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,28-2,38 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,20 (d, 3H)		
Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano				

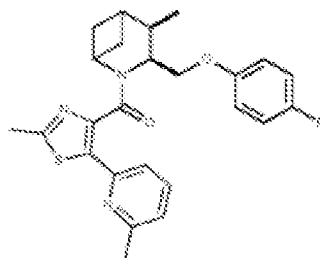
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
128	p53 + p119	Q	91
	MS (m/z): 425,1 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 7,83-8,01 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,90-7,27 (m, 6H), 4,44-4,55 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,88-4,09 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,18-2,36 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,33-1,56 (m, 2H), 1,17 (dd, 3H)		
Mezcla racémica de trans-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

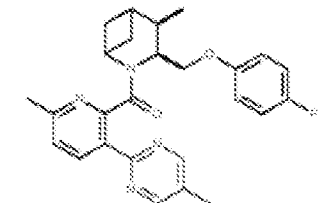
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
129	p85	S	30
	MS (m/z): 473,1[MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,37 - 8,51 (m, 1H), 8,14 - 8,24 (m, 1H), 7,68 - 7,87 (m, 3H), 7,19 - 7,33 (m, 1H), 6,49 - 6,94 (m, 1H), 4,95 - 5,11 (m, 1H), 4,81-4,93 (m, 1H), 4,61-4,79 (m, 1H), 3,94 - 4,25 (m, 1H), 2,68 - 2,83 (m, 1H), 2,05 - 2,65 (m, 6H), 1,77 - 1,98 (m, 1H), 1,50 - 1,60 (m, 1H), 0,99 - 1,21 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-3-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

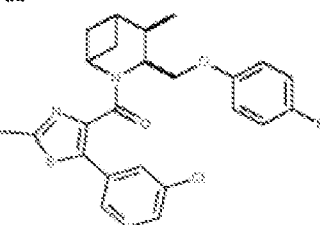
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
130	p149 + p67	Q	9
	MS (m/z): 423,4 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 0,99 - 1,22 (m, 3H) 1,47 - 1,55 (m, 1H) 1,80 - 2,00 (m, 1H) 2,04 - 2,64 (m, 4H) 2,20 - 2,26 (m, 1H) 2,65 - 2,82 (m, 1H) 3,93 - 4,20 (m, 1H) 4,51-4,82 (m, 2H) 4,93 - 5,08 (m, 1H) 6,35 - 6,82 (m, 1H) 7,16 - 7,38 (m, 2H) 7,71-7,84 (m, 2H) 7,93 - 8,04 (m, 1H) 8,14 - 8,23 (m, 1H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]he			

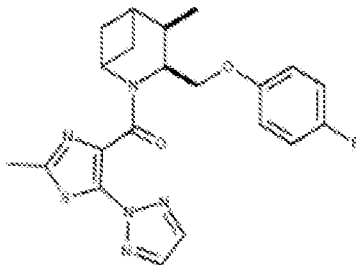
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
131	p149 + p99	Q	10
	MS (m/z): 423,4 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 0,92 - 1,15 (m, 3H) 1,32 - 1,65 (m, 1H) 1,67 - 1,84 (m, 1H) 1,91- 2,70 (m, 7H) 3,80 (q, 1H) 4,09-4,45 (m, 1H) 4,50 - 4,72 (m, 1H) 4,87 - 5,01 (m, 1H) 6,37 - 6,78 (m, 1H) 7,12 - 7,22 (m, 1H) 7,23 - 7,38 (m, 2H) 7,55 - 7,80 (m, 2H) 7,85 - 8,06 (m, 2H) 8,66 (d, 1H)		
Mezcla racémica de cis-2'-(3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-6'-metil-2,3'-bipiridina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
132	p51 + P107	Q	71
	MS (m/z): 436,1[MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 0,99 - 1,40 (m, 4H) 1,49 - 2,37 (m, 6H) 2,39 - 2,83 (m, 4H) 3,95 - 4,31 (m, 2H) 4,56 (dd, 1H) 4,99 - 5,18 (m, 1H) 6,58 - 7,04 (m, 4H) 7,05 - 7,18 (m, 1H) 7,23 (td, 1H) 7,55 - 7,67 (m, 1H) 8,46 - 8,57 (m, 1H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluoropnenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-liazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
133	p51 + p105	V	60
	MS (m/z): 501,4 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 1,03 - 1,34 (m, 3H) 1,51-1,88 (m, 2H) 2,03 - 2,66 (m, 6H) 2,68 - 2,90 (m, 1H) 3,92 - 4,19 (m, 1H) 4,25 - 4,42 (m, 1H) 4,52 - 4,66 (m, 1H) 4,93 - 5,09 (m, 1H) 6,60 - 7,13 (m, 4H) 7,17 - 7,35 (m, 1H) 8,59 (d, 1H) 8,71-9,05 (m, 2H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi) metil]-4-metil-2-(5-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridina-2-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

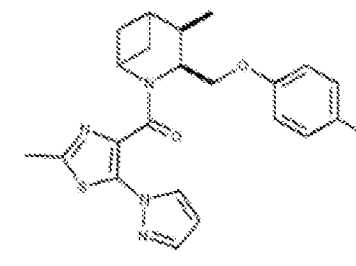
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
134 	p51 + p101	V	70
MS (m/z): 451,4 [MH] ⁺ .			
RMN (1H, CDCl ₃ -d) δ: 0,97 - 1,33 (m, 3H) 1,60 - 1,83 (m, 2H) 2,02 - 2,10 (m, 1H) 2,12 - 2,65 (m, 5H) 2,67 - 2,87 (m, 1H) 3,90 - 4,17 (m, 1H) 4,23 - 4,43 (m, 1H) 4,44 - 4,66 (m, 1H) 4,90 - 5,06 (m, 1H) 6,62 - 7,08 (m, 4H) 7,15 - 7,30 (m, 1H) 8,32 - 8,71 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridina-2-carbonil]-4-metil-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
135 	p51 + P94	V	26
MS (m/z): 438,24[MH] ⁺ .			
RMN (1H, DMSO-d ₆) δ: 7,90 - 7,97 (m, 1H) 7,80 - 8,01 (m, 1H) 7,48 - 7,58 (m, 1H) 7,29 - 7,46 (m, 1H) 6,73 - 7,18 (m, 4H) 4,23 - 4,38 (m, 1H) 4,01-4,33 (m, 1H) 3,97 - 4,75 (m, 1H) 3,73 - 4,66 (m, 1H) 2,52 - 2,70 (m, 1H) 1,96 - 2,57 (m, 3H) 1,95 - 2,11 (m, 3H) 1,91 - 2,30 (m, 4H) 1,48 - 1,87 (m, 1H) 0,91-1,14 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3- (4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
136 	p51 + p109	V	3
MS (m/z): [MH] ⁺ .			
RMN (1H, CDCl ₃ -d) δ: 8,92 (s, 1H), 8,38-8,54 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 4H), 5,01-5,08 (m, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,07 (q, 1H), 2,73-2,85 (m, 4H), 1,96-2,34 (m, 4H), 1,35 (t, 1H), 1,18-1,29 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirazin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			

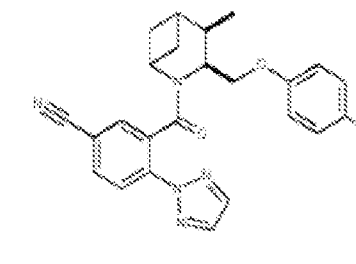
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
137	p51 + p115	V	64
	MS (m/z): 452,1[MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 1,21 (m, 4H) 1,49 - 1,74 (m, 1H) 2,00 - 2,24 (m, 3H) 2,24 - 2,80 (m, 7H) 3,99-4,57 (m, 3H) 4,99 - 5,16 (m, 1H) 6,56 - 7,05 (m, 5H) 7,16 (t, 1H) 7,37 (d, 1H)			
Mezcla racémica de cis-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-((2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil))-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			

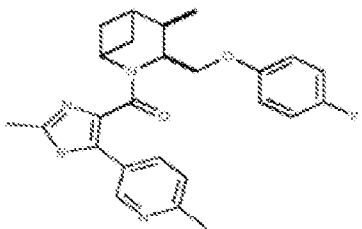
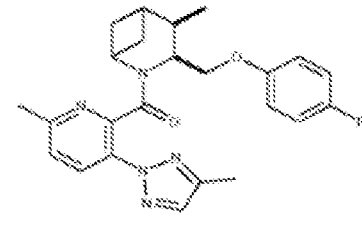
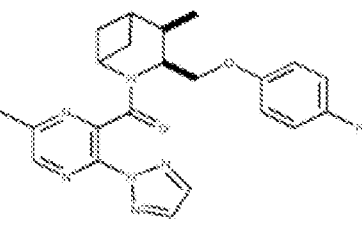
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
138	p51 + P103	V	18
	MS (m/z): 447,2[MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 1,02 - 1,30 (m, 3H) 1,49 - 1,92 (m, 2H) 2,01-2,85 (m, 10 H) 3,85 - 4,61 (m, 3H) 4,92 - 5,06 (m, 1H) 6,60 - 7,10 (m, 4H) 7,14 - 7,34 (m, 1H) 8,36 - 8,63 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-((6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridina-2-carbonil))-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			

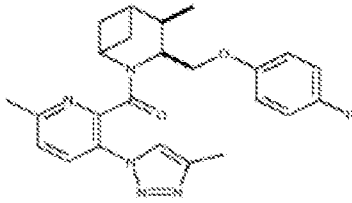
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
139	p51 + p113	V	29
	MS (m/z): 501,4 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 1,00 - 1,45 (m, 4H) 1,91 (t, 1H) 2,04 - 2,79 (m, 7H) 3,98 - 4,38 (m, 3H) 4,96 (t, 1H) 6,59 - 7,02 (m, 4H) 7,84 (s, 1H) 8,48 (d, 1H) 8,56 (s, 1H)			
Mezcla racémica de cis-2-((5-(6-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil))-3-((4-fluorofenoxi)metil)-4-metil-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			

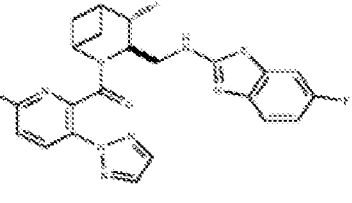
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
140	p51 + p111	V	52
	MS (m/z): 428,3 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, DMSO-d ₆) δ : 8,10 (s, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 4,74-4,84 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 2,62-2,74 (s, 4H), 2,04-2,31 (m, 3H), 1,83 (t, 1H), 1,29 (t, 1H), 1,14 (d, 3H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

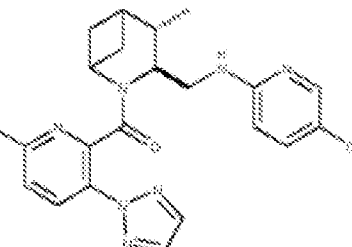
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
141	p51 + P118	V	40
	MS (m/z): 427,8[MH] ⁺ . RMN (¹ H, DMSO-d ₆) δ : 7,93-7,98 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 6,97-7,07 (m, 2H), 6,36-6,44 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,31-4,41 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,07-2,25 (m, 3H), 1,85-1,93 (m, 1H), 1,18-1,25 (m, 1H), 1,11 (d, 3H).		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

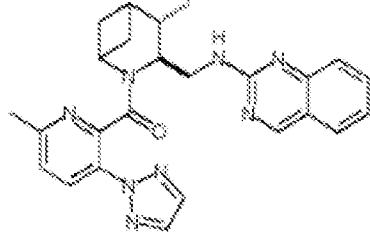
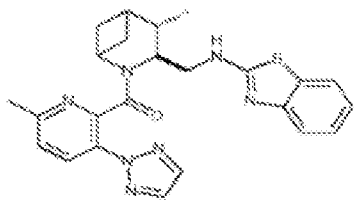
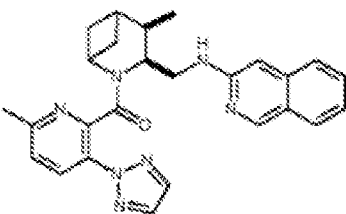
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
142	p51 + p124	V	65
	MS (m/z): 432,1 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ : 8,17-8,23 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 2H), 6,94-7,07 (m, 4H), 4,93-5,02 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 4,19-4,39 (m, 1H), 3,87-4,02 (m, 1H), 2,74-2,88 (m, 1H), 1,99-2,38 (m, 4H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,27 (d, 3H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo			

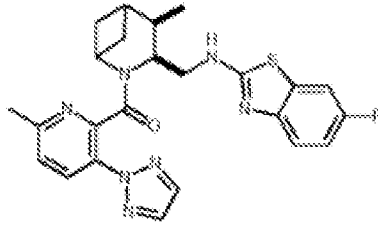
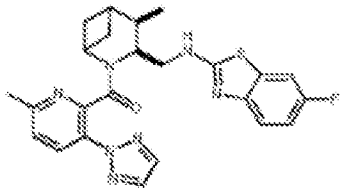
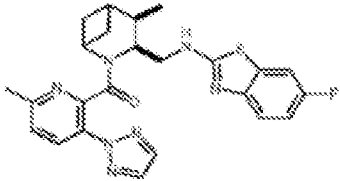
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
143	p51 + p117	V	33
	MS (m/z): 452,2[MH] ⁺ . RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,54 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 6,82-7,05 (m, 5H), 4,96 (t, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,05 (q, 1H), 2,65-2,84 (m, 4H), 2,45-2,61 (m, 4H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,19 (d, 3H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[(2-metil-5-(6-metilpiridin3-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
144	p51 + P95	Q	51
	MS (m/z): 436,3[MH] ⁺ . RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,11-8,20 (m, 1H), 7,39-7,59 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 1H), 6,89-7,06 (m, 3H), 6,63-6,70 (m, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 3,91-4,55 (m, 3H), 2,69-2,83 (m, 1H), 1,96-2,62 (m, 9H), 1,67-1,95 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,02-1,30 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[(6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
145	p51 + p127	Q	39
	MS (m/z): 423,2 [MH] ⁺ . RMN (¹ H, MeOD-d ₄) δ: 8,47-8,61 (m, 1H), 7,92-8,14 (m, 2H), 6,69-7,14 (m, 4H), 4,91 (ddd, 1H), 4,02-4,53 (m, 3H), 2,75-2,91 (m, 1H), 2,05-2,73 (m, 7H), 1,57-1,94 (m, 1H), 1,06-1,35 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirazina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptano			

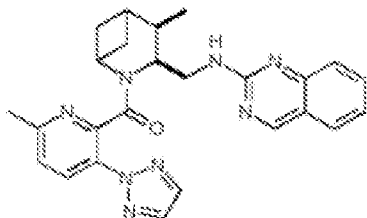
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
146	p149 + p96	Q	15
	MS (m/z): 436,1 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 7,74-7,90 (m, 2H), 7,21-7,39 (m, 1H), 6,65-7,05 (m, 4H), 4,84-4,93 (m, 1H), 3,81-4,37 (m, 3H), 2,54-2,73 (m, 4H), 2,03-2,46 (m, 7H), 1,62-1,94 (m, 1H), 1,00-1,21 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano			

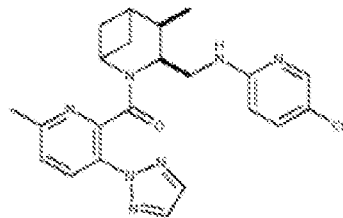
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
147	p157	T	17
	MS (m/z): 478,2[MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,23-8,29 (m, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 3,84-4,32 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,27 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-6-fluoro-N-[(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil]-1,3-benzotiazol-2-amina			

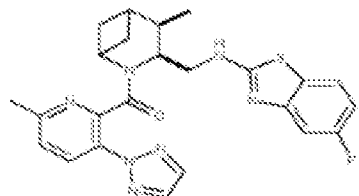
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
148	p157	T	15
	MS (m/z): 438,2 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,22 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,98 (br. s., 1H), 4,19-4,27 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27-2,39 (m, 2H), 2,18 (dt, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,6-1,67 (m, 1H), 1,21 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-5-cloro-N-[(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil]piridin-2-amina			

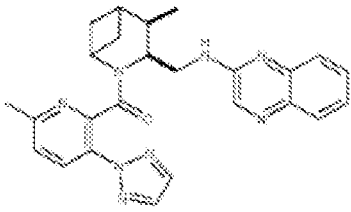
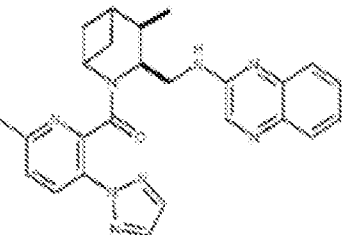
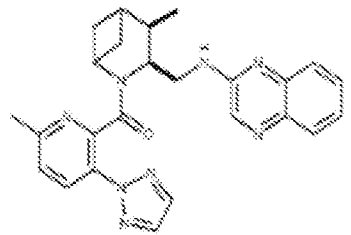
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
149	p157	T	19
 MS (m/z): 455,3[MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 9,00 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,60-7,71 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,52 (br. s., 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 4,04 (q, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (br. s., 1H), 2,08-2,26 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,22-1,27 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinazolin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
150	p157	T	12
 MS (m/z): 460,2[MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,26 (d, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,19 (br. s., 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 4,04 (q, 1H), 3,86-3,98 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27-2,39 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,99 (br. s., 1H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,27 (d, 3H)			
Mezcla racémica de trans-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
151	p170	W	11
 MS (m/z): 454,6[MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,70-8,91 (m, 1H), 8,02-8,26 (m, 1H), 7,68-7,89 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,89 (br. s., 1H), 4,93-5,15 (m, 1H), 3,72-4,08 (m, 3H), 2,80 (quin, 1H), 2,44-2,65 (m, 3H), 1,87-2,43 (m, 5H), 1,16-1,32 (m, 3H)			
Mezcla racémica de — cis-N-(carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2,3-il)metil)isoquinolin-3-amina			

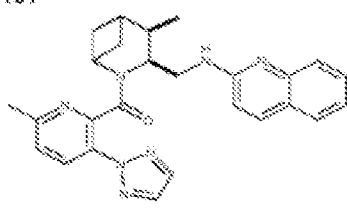
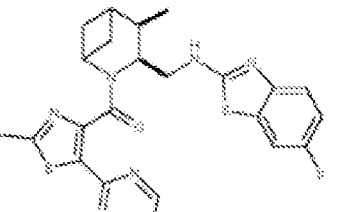
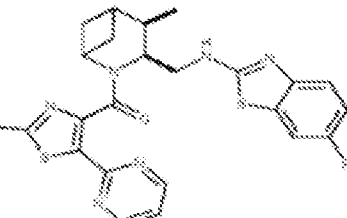
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
152	p170	T	38
	MS (m/z): 478,4 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,08 - 8,31 (m, 1H), 7,63 - 7,90 (m, 2H), 7,37 - 7,57 (m, 1H), 7,14 - 7,35 (m, 2H), 6,91-7,06 (m, 1H), 4,42 - 5,23 (m, 1H), 4,00 - 4,24 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,60 - 3,94 (m, 1H), 2,73 - 2,97 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 3H), 2,22 - 2,38 (m, 1H), 1,96 - 2,32 (m, 2H), 1,51-2,45 (m, 2H), 1,06 - 1,34 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-((4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiraipak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano / Etanol 40/60 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	13 mg (cada inyección)	
153	Enantiómero 1	TA: 8,7 min	100% ee
 3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	MS (m/z): 478,4 [MH] ⁺ .		
6-fluoro-N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
154	Enantiómero 2	TA: 12,7 min	100% ee
 3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	MS (m/z): 478,4 [MH] ⁺ .		
6-fluoro-N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			

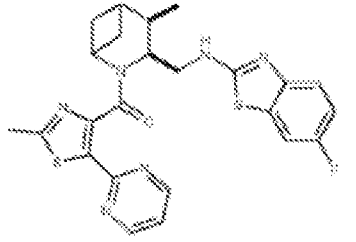
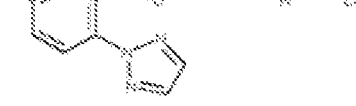
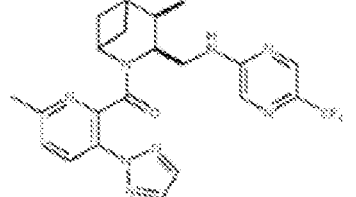
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
155	p170	T	34
			
MS (m/z): 455,5[MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,80-9,03 (m, 1H), 8,02- 8,26 (m, 1H), 7,78-7,92 (m, 2H), 7,47-7,73 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,78 (br.s., 1H), 4,89-5,14 (m, 1H), 4,26-4,54 (m, 1H), 3,80-4,20 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,03-2,44 (m, 4H), 1,67-1,94 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-([6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinazolin-2-amina			

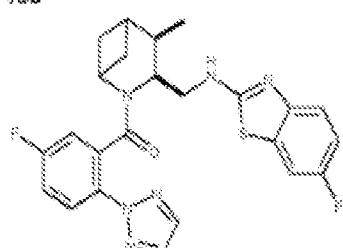
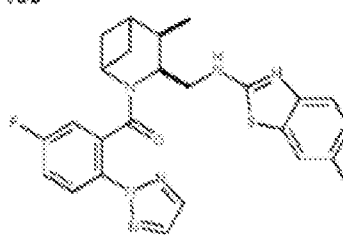
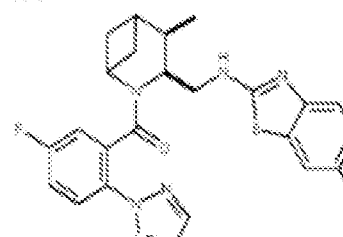
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
156	p170	T	9
			
MS (m/z): 438,4[MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,23 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 6,38-6,48 (m, 1H), 6,30 (br. s., 1H), 5,03 (td, 1H), 3,93-4,06 (m, 2H), 3,70 (ddd, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,97-2,31 (m, 4H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,09-1,25 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-5-cloro-N-(carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptan-4-metil-2-([6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-3-il)metil) piridin-2-amina			

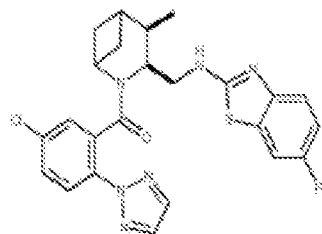
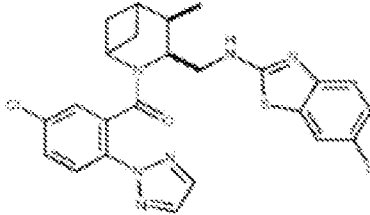
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
157	p170	T	64
			
MS (m/z): 478,3[MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,15-8,30 (m, 1H), 7,65-7,93 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 4H), 6,74-6,87 (m, 1H), 5,01-5,16 (m, 1H), 3,80-4,23 (m, 3H), 2,75-2,91 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,90-2,33 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,15-1,29 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-5-fluoro-N-(carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptan-(4-metil-2-([6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			

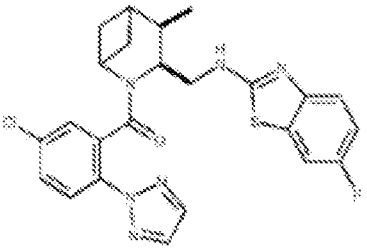
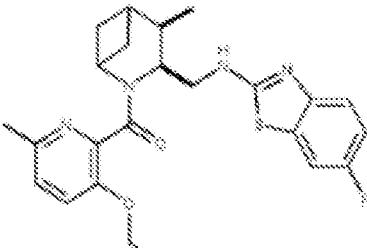
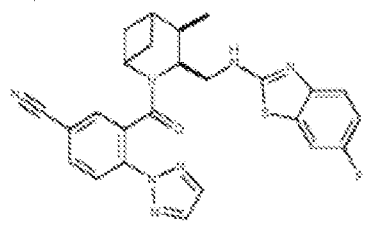
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
158	p170	T	69
	MS (m/z): 455,2 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,18-8,28 (m, 1H), 8,02-8,09 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 1H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,49-7,64 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,22 (br.s., 1H), 5,09-5,23 (m, 1H), 3,85-4,24 (m, 3H), 2,77-2,91 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,05-2,35 (m, 4H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-{6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x2,0 cm) 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/ (Etanol + 0,1% IPA) 50/50 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	9,35 mg (cada inyección)	
159	Enantiómero 1	TA: 10,4 min	97,8% ee
	MS (m/z): 455,2 [MH] ⁺ .		
3S,4R o 3R,4S: ENANTIÓMERO	N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-{6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina		
160	Enantiómero 2	TA: 12,9 min	100% ee
	MS (m/z): 455,2 [MH] ⁺ .		
3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-{6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina		

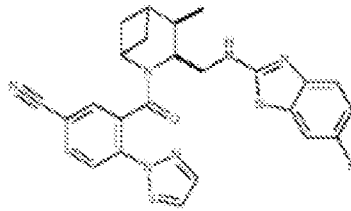
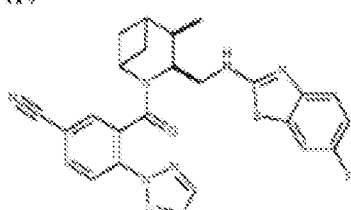
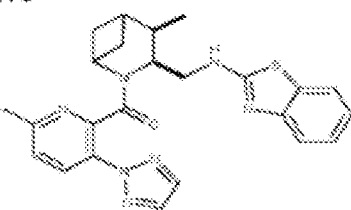
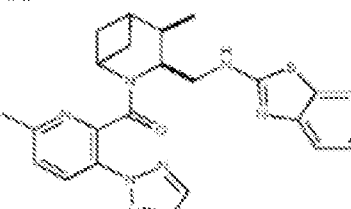
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
161 	p170	W	16
MS (m/z): 454,2 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,22 (d, 1H), 7,47-7,93 (m, 6H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,55-6,73 (m, 2H), 5,06-5,17 (m, 1H), 4,21-4,35 (m, 1H), 3,82-4,02 (m, 2H), 2,72-2,89 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,99-2,33 (m, 4H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,16-1,34 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-(carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-3-il]metil quinolin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
162 	p172	T	14
MS (m/z): 495,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,56-8,79 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 1H), 6,94-7,09 (m, 2H), 5,01-5,25 (m, 1H), 3,82-4,31 (m, 3H), 2,71-2,83 (m, 4H), 1,95-2,33 (m, 4H), 1,61-1,67 (m, 1H), 1,10-1,32 (m, 4H)			
Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-((4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	Etanol 20 %	
	Caudal (ml/min)	45 ml/min	
	Detección DAD	120	
	Bucle	38	
	Inyección	220 nm	
163 	Enantiómero 1	TA: 5,4 min	100% ee
MS (m/z): 495,1 [MH] ⁺ .			
6-fluoro-N-(((3S,4R) o (3R,4S)4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO			

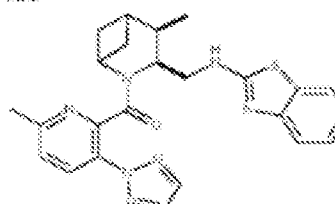
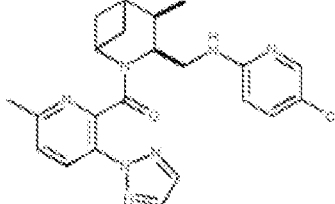
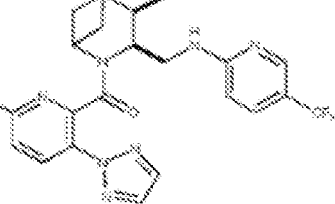
164  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 7,5 min	98,2% ee
MS (m/z): 495,1 [MH] ⁺ .			
6-fluoro-N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
165 	p170	T	63
MS (m/z): 473,4 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,31-8,38 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,76-7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 5,07-5,18 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,24 (d, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna		Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ
	Fase móvil		n-Hexanol (Etanol/Metanol 1/1 + 0,11PA) 65/35 % v/v
	Caudal (ml/min)		17ml/min
	Detección DAD		220 nm
	Bucle		600 μl
	Inyección		9,9 mg (cada inyección)
166  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 6,2 min	90% ee
MS (m/z): 473,4 [MH] ⁺ .			
N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			
167  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 8,6 min	100% ee
MS (m/z): 473,4 [MH] ⁺ .			
N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

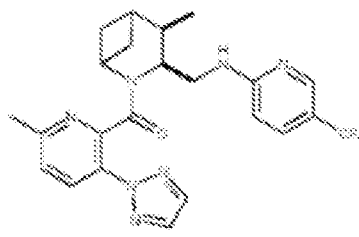
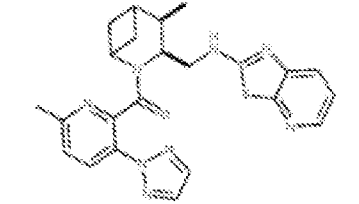
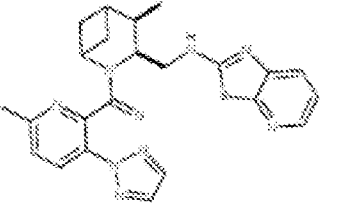
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
168	p171	T	27
	MS (m/z): 481,2 [MH] ⁺ .		
RMN (1H, CDCl3-d) δ: 7,94-8,04 (m, 1H), 7,62-7,87 (m, 2H), 7,45-7,58 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 6,67-7,15 (m, 2H), 5,02-5,15 (m, 1H), 3,74-4,27 (m, 3H), 2,59-2,84 (m, 1H), 2,30 (s, 4H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,17-1,31 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-((2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil]-1,3-benzotiazol-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/ (Etanol/Metanol 1/1 + 0,1IPA) 65/35 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	600 μl	
	Inyección	9,9 mg (cada inyección)	
169	Enantiómero 1	TA: 8,0 min	100% ee
	MS (m/z): 481,2 [MH] ⁺ .		
6-fluoro-N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO			
170	Enantiómero 2	TA: 15,7 min	100% ee
	MS (m/z): 481,2 [MH] ⁺ .		
6-fluoro-N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzotiazol-2-amina			
3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO			

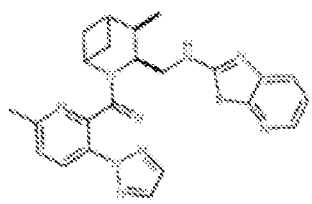
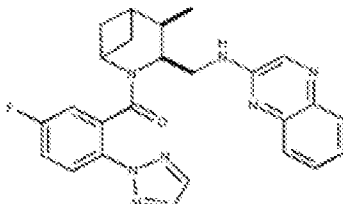
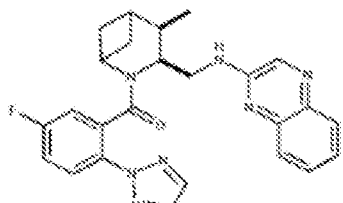
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
171 	p173	T	24
	MS (m/z): 497,1 [MH] ⁺ .		
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 7,94-8,06 (m, 1H), 7,58-7,85 (m, 2H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,14-7,35 (m, 2H), 6,79-7,14 (m, 2H), 5,01-5,15 (m, 1H), 3,76-4,27 (m, 3H), 2,59-2,86 (m, 1H), 1,85-2,36 (m, 4H), 1,47-1,55 (m, 1H), 1,20-1,29 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-N-((2-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)-4-metil-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/Etanol 35/65 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1500 μl	
	Inyección	18,5 mg (cada inyección)	
172 	Enantiómero 1	TA: 11,5 min	100% ee
	MS (m/z): 497,1 [MH] ⁺ .		
	N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)-4-metil-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina		
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO			

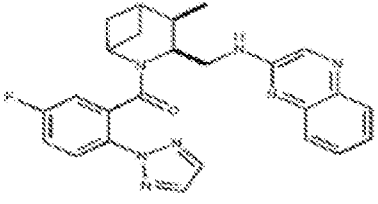
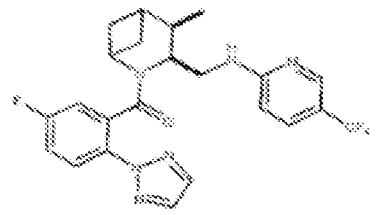
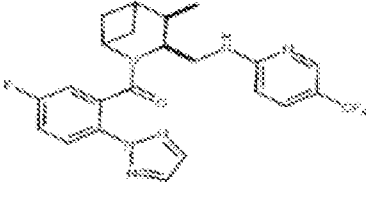
173  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 18,0 min	100% ee
MS (m/z): 497,1 [MH]⁺. N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-chloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
174 	p174	T	20
MS (m/z): 458,4 [MH]⁺. RMN (¹H, DMSO-d₆) δ: 7,58 - 8,11 (m, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 1H), 7,21-7,44 (m, 2H), 6,98 - 7,10 (m, 1H), 6,88 - 7,23 (m, 1H), 3,95 - 4,78 (m, 1H), 3,94 - 4,11 (m, 2H), 3,67 - 4,12 (m, 1H), 3,67 - 4,88 (m, 1H), 3,40 - 3,60 (m, 1H), 2,54 - 2,70 (m, 1H), 2,18 - 2,41 (m, 3H), 2,08 - 2,28 (m, 3H), 1,67 - 1,96 (m, 1H), 1,34 - 1,77 (m, 1H), 1,19 - 1,33 (m, 3H), 0,98 - 1,16 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-[[2-(3-ethoxy-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil]-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
175 	p175	T	79
MS (m/z): 488,1 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,19-8,32 (m, 1H), 7,76-7,86 (m, 1H), 7,66-7,90 (s, 2H), 7,45-7,64 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 1H), 6,64-7,14 (m, 2H), 5,04-5,18 (m, 1H), 3,81-4,28 (m, 3H), 2,62-2,86 (m, 1H), 1,91-2,38 (m, 4H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,18-1,33 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-{3-[[[6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:		Columna	Wheik O1 (R,R) (25 x 2,0 cm) 10 μ
		Fase móvil	n-Hexano/Etanol 50/50 % v/v
		Caudal (ml/min)	17 ml/min
		Detección DAD	220 nm
		Bucle	850 μl
		Inyección	1,5 mg (cada inyección)

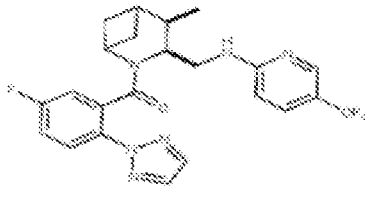
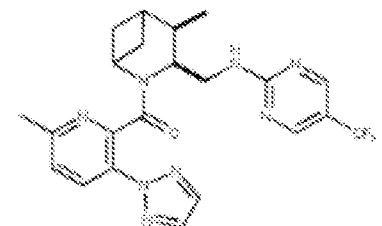
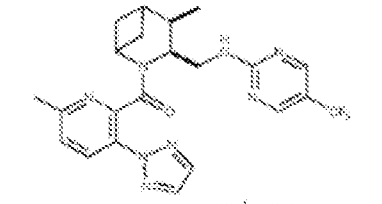
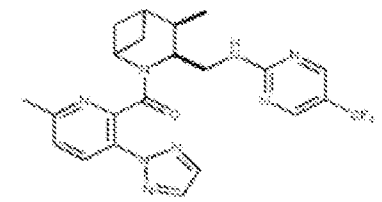
176		Enantiómero 1	TA: 11,6 min			100% ee
3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> o 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ENANTIÓMERO		MS (m/z): 488,1 [MH] ⁺ .				
		3-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>) o (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-[(6-fluoro-1,3-benzotriazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo				
177		Enantiómero 2	TA: 15,5 min			100% ee
3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> o 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ENANTIÓMERO		MS (m/z): 488,1 [MH] ⁺ .				
		3-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>) o (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(6-fluoro-1,3-benzotriazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo				
Ejemplo		Materiales iniciales	Procedimiento Gen.		(%) Rendimiento	
178		p170	T		43	
		MS (m/z): 460,4 [MH] ⁺ .				
		RMN (1H, CDCl3-d) δ: 8,12-8,31 (m, 1H), 7,66-7,94 (m, 2H), 7,45-7,63 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,01-7,12 (m, 1H), 5,12 (td, 1H), 3,86-4,27 (m, 3H), 2,76-2,94 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 3H), 1,96-2,34 (m, 4H), 1,71 (t, 1H), 1,15-1,28 (m, 3H)				
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-{6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotriazol-2-amina						
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa						
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:		Columna		Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
		Fase móvil		n-Hexano/(Etanol + 0,1% IPA) 40/60 % v/v		
		Caudal (ml/min)		17 ml/min		
		Detección DAD		220 nm		
		Bucle		750 μl		
		Inyección		12,3 mg (cada inyección)		
179		Enantiómero 1	TA: 9,1 min			100% ee
3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> o 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ENANTIÓMERO		MS (m/z): 460,4 [MH] ⁺ .				
		N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>) o (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-metil-2-{6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotriazol-2-amina				

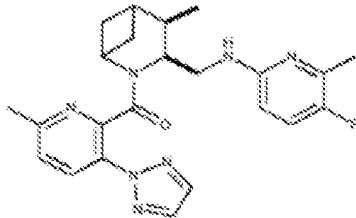
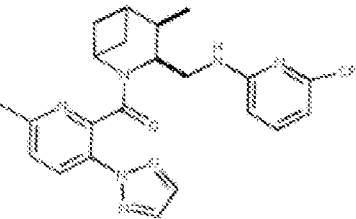
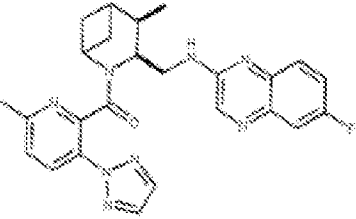
180  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 12,9 min	100% ee
MS (m/z): 460,4 [MH]⁺.			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
181 	p170	T	90
MS (m/z): 472,4 [MH]⁺.			
RMN (1H, CDCl₃-d): δ: 8,31-8,40 (m, 1H), 8,06-8,26 (m, 1H), 7,59-7,91 (m, 2H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,68-6,86 (m, 1H), 6,39-6,57 (m, 1H), 4,87-5,10 (m, 1H), 3,94-4,13 (m, 2H), 3,78 (ddd, 1H), 2,79 (quin, 1H), 2,55-2,65 (m, 3H), 1,94-2,30 (m, 4H), 1,63 (t, 1H), 1,12-1,29 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-[(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il(metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0,1% isopropilamina) 20/80 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	10 mg (cada inyección)	
182  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 5,7 min	89,2% ee
MS (m/z): 472,4 [MH]⁺.			
N-[(1S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il(metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina			

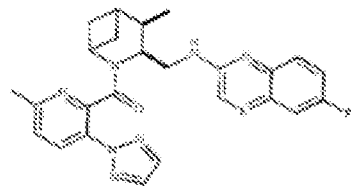
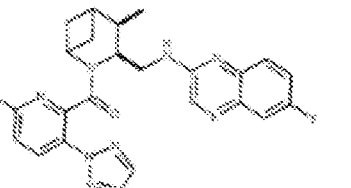
183		Enantiómero 2	TA: 7,3 min	100% ee
MS (m/z): 472,4 [MH] ⁺ .				
N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina				
3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.		(%) Rendimiento
184	p170 + p137	T		85
				
MS (m/z): 461,2 [MH] ⁺ .				
RMN (¹ H, MeOD-d ₄) δ: 8,16-8,40 (m, 1H), 8,08-8,16 (m, 1H), 7,92-8,04 (m, 2H), 7,64-7,80 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26-7,39 (m, 1H), 4,90-5,01 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 3,97-4,08 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,43-2,64 (m, 3H), 1,85-2,40 (m, 4H), 1,64-1,68 (m, 1H), 1,09-1,28 (m, 3H)				
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-amina				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna		Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Modificador		Metanol 30 %	
	Caudal (ml/min)		45	
	Presión (bar)		120	
	Temperatura (°C)		38	
	Detección UV		210 nm	
	Bucle		650 μl	
	Inyección		7,5 mg (cada inyección)	
185		Enantiómero 1	TA: 4,9 min	100% ee
MS (m/z): 461,2 [MH] ⁺ .				
N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-amina				
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO				

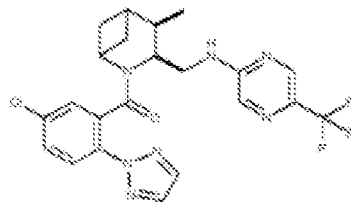
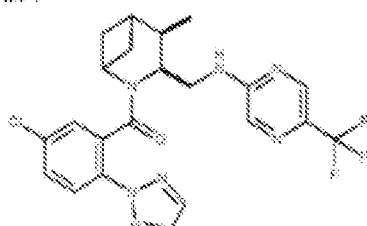
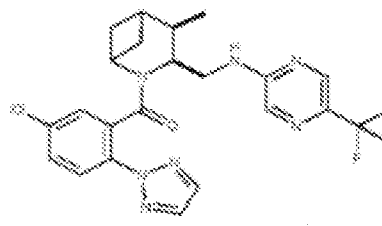
186	 3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO ...	Enantiómero 2	TA: 9,1 min	96% ee
		MS (m/z): 461,2 [MH] ⁺ .		
		N-(((3R,4S) o (3S,4R) 4-metil-2-{6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil}-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-{1,3}tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina		
Ejemplo		Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
187		p171	W	48
		MS (m/z): 458,4 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,03-8,27 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67-7,77 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,44-7,84 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 1H), 6,77-7,12 (m, 2H), 5,06-5,18 (m, 1H), 3,69- 4,35 (m, 3H), 2,61-2,86 (m, 1H), 1,86-2,37 (m, 4H), 1,51 (t, 1H), 1,21-1,34 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 20/80 % v/v		
	Caudal (ml/min)	17 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	1000 μl		
	Inyección	37,5 mg (cada inyección)		
188	 3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 7,7 min	100% ee
		MS (m/z): 458,4 [MH] ⁺ .		
		N-(((3S,4R) o (3R,4S) 2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina		

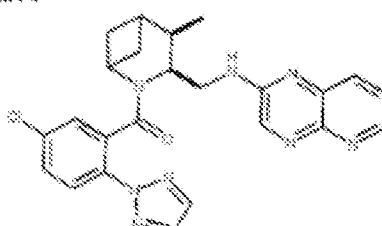
189  3<i>R</i>,4<i>S</i> ◊ 3<i>S</i>,4<i>R</i> ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 17,7 min	100% ee
MS (m/z): 458,4 [M+H]⁺.			
N-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>) ◊ (3<i>S</i>,4<i>R</i>)2-[5-fluoro-2-(2<i>H</i>-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)methyl)quinoxalin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
190  3<i>S</i>,4<i>R</i> ◊ 3<i>R</i>,4<i>S</i> ENANTIÓMERO	p171	T	35
MS (m/z): 475,4 [M+H]⁺.			
RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,33-8,41 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 6,78-7,10 (m, 1H), 6,24-6,63 (br. s., 1H), 6,40-6,64 (m, 1H), 4,97-5,09 (m, 1H), 3,54-4,23 (m, 3H), 2,59-2,80 (m, 1H), 1,80-2,33 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,18-1,25 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((2-[5-fluoro-2-(2<i>H</i>-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)methyl)-5-(trifluorometil) piridin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 20/80 % v/v	
	Caudal (ml/min)	14 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	27,5 mg (cada inyección)	
191  3<i>S</i>,4<i>R</i> ◊ 3<i>R</i>,4<i>S</i> ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 5,3 min	100% ee
MS (m/z): 475,4 [M+H]⁺.			

192  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 7,8 min	99,2% ee
MS (m/z): 475,4 [MH]⁺.			
N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)métil)-5-(trifluorometil) piridin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
193  3R,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	p170	T	32
MS (m/z): 473,3 [MH]⁺.			
RMN (1H, CDCl₃-d) δ: 8,31-8,58 (m, 2H), 8,08-8,29 (m, 1H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,18 (br. s., 1H), 4,88-5,14 (m, 1H), 3,78-4,28 (m, 3H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 3H), 1,87-2,37 (m, 4H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,22 (d, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)métil)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:		Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2,0 cm), 5 μ
		Fase móvil	n-Hexano/Etanol 35/65 % v/v
		Caudal (ml/min)	17 ml/min
		Detección DAD	220 nm
		Bucle	1000 μl
		Inyección	9 mg (cada inyección)
194  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 4,1 min	98,2% ee
MS (m/z): 473,3 [MH]⁺.			
N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-yl)métil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina			
195  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 6,9 min	98,4% ee
MS (m/z): 473,3 [MH]⁺.			
N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)métil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina			

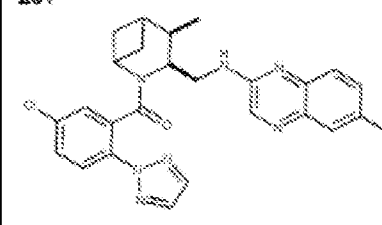
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
196	p170	W	29
 MS (m/z): 436,3 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,02-8,27 (m, 1H), 7,67-7,91 (m, 2H), 7,16-7,34 (m, 1H), 6,91-7,12 (m, 1H), 6,39-6,53 (m, 1H), 5,69-5,98 (m, 1H), 4,89-5,01 (m, 1H), 3,92-4,06 (m, 2H), 3,58-3,80 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 3H), 2,28-2,42 (m, 3H), 1,91-2,30 (m, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,10-1,30 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-5-fluoro-6-metil-N-((4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil) piridin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
197	p170	T	18
 MS (m/z): 472,3 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 7,78- 8,26 (m, 1H), 7,66-7,91(m, 2H), 7,28-7,46 (m, 2H), 6,58-6,89 (m, 2H), 6,24 (br.s., 1H), 4,88-5,05 (m, 1H), 4,07-4,19 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,69-3,85 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,95-2,45 (m, 5H), 1,21-1,32 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridina-2-carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-6-(trifluorometil) piridin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
198	p170	T	14
 MS (m/z): 473,4 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,24 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,19 (br.s., 1H), 5,12-5,20 (m, 1H), 3,83-4,23 (m, 3H), 2,77-2,93 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,04-2,50 (m, 5H), 1,29 (d, 3H)			
Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-(carbonil)-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-(4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridina-2-3-yl)metil)quinoxalin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Modificador	Metanol 35%	
	Caudal (ml/min)	45	
	Presión (bar)	120	
	Temperatura (°C)	38	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	600 μl	
	Inyección	8,4 mg (cada inyección)	

199	 3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 6,5 min	100% ee	
MS (m/z): 473,4 [MH] ⁺ .					
6-fluoro-N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina					
200	 3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 9,4 min	100% ee	
MS (m/z): 473,4 [MH] ⁺ .					
6-fluoro-N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina					
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento		
201	p170 + p 139	T	41		
MS (m/z): 491,4 [MH] ⁺ .					
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,24 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,05-2,33 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,29 (d, 3H)					
Mezcla racémica de cis-6, 7-difluoro-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)quinoxalin-2-amina					
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimient o Gen.		(%) Rendimiento	
202	p179 + p66	Q		47	
MS (m/z): 436,2 [MH] ⁺ .					
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ : 7,32-7,89 (m, 3H), 7,07-7,27 (m, 2H), 6,86-6,97 (m, 2H), 6,56-6,73 (m, 2H), 4,99-5,12 (m, 1H), 3,86-4,02 (m, 1H), 3,29-3,76 (m, 2H), 2,51-2,79 (m, 1H), 2,32-2,45 (m, 3H), 1,73-2,25 (m, 4H), 1,42-1,49 (m, 1H), 1,14-1,24 (m, 3H)					
Mezcla racémica de cis-4-fluoro-N-((4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)anilina					

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
203	p173	T	44
	MS (m/z): 492,1 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,31-8,39 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80-7,96 (m, 1H), 7,32-7,79 (m, 3H), 7,08-7,25 (m, 1H), 5,01-5,13 (m, 1H), 3,96-4,24 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 2,61-2,85 (m, 1H), 1,81-2,37 (m, 4H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,16-1,27 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil) pirazin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 20/80 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	1000 μl	
	Inyección	15 mg (cada inyección)	
204	Enantiómero 1	TA: 4,7 min	100% ee
 3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	MS (m/z): 492,1 [MH] ⁺ .		
N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-5-(trifluorometil) pirazin-2-amina			
205	Enantiómero 2	TA: 8,4 min	100% ee
 3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	MS (m/z): 492,1 [MH] ⁺ .		
N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil) pirazin-2-amina			

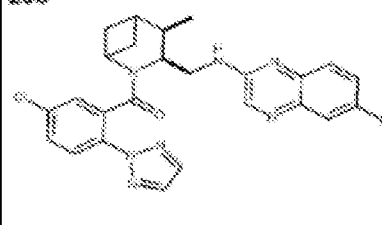
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
206	p173	T	47
			
MS (m/z): 475,4 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,71-8,76 (m, 1H), 8,23-8,44 (m, 1H), 7,97-8,09 (m, 2H), 7,46-7,86 (m, 4H), 7,18-7,43 (m, 1H), 7,10-7,36 (m, 1H), 5,08-5,19 (m, 1H), 4,08-4,33 (m, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,73-3,95 (m, 1H), 2,64-2,87 (m, 1H), 1,90-2,39 (m, 4H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,23-1,34 (m, 3H)			

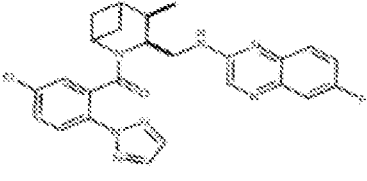
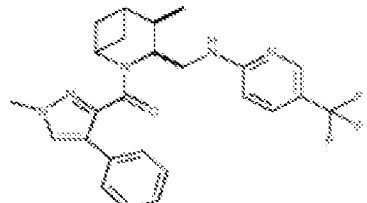
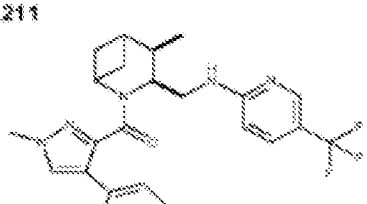
Mezcla racémica de *cis*-N-((2-{5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)pirido[2,3-b]pirazin-2-amina

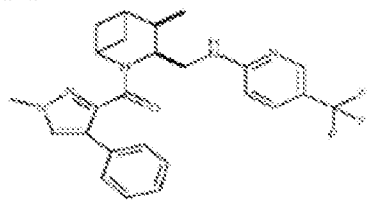
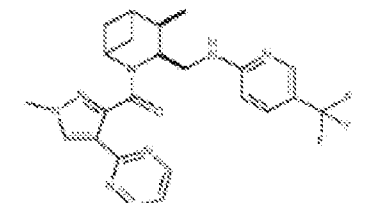
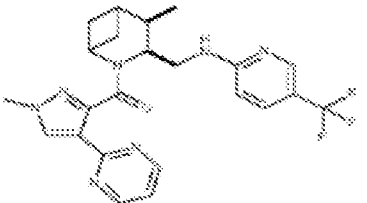
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
207	p173	T	35
			
MS (m/z): 492,4 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,04-8,25 (m, 1H), 7,94-8,0 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,45-7,82 (m, 4H), 6,99-7,40 (m, 2H), 6,67-7,07 (br. s., 1H), 5,07-5,16 (m, 1H), 3,67-4,32 (m, 3H), 2,62-2,85 (m, 1H), 2,04-2,36 (m, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 3H)			

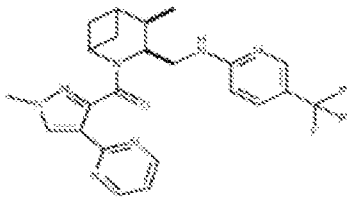
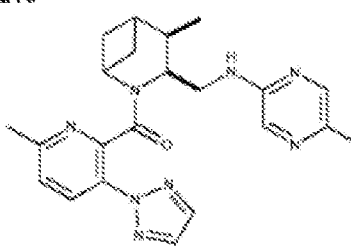
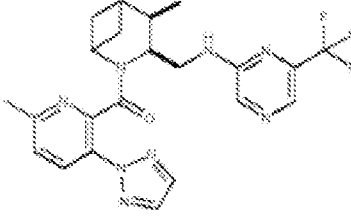
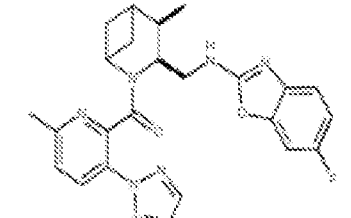
Mezcla racémica de *cis*-N-((2-{5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina

La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa

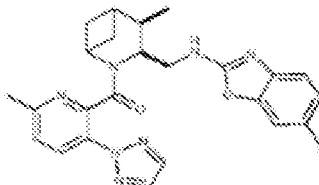
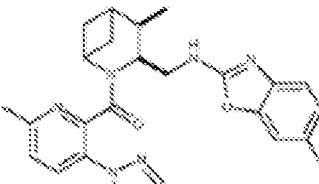
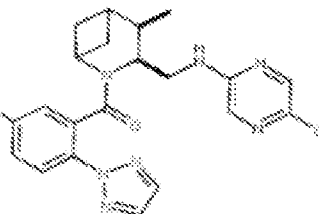
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 20/80 % v/v	
	Caudal (ml/min)	40 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	2500 μl	
	Inyección	24 mg (cada inyección)	
208	Enantiómero 1	TA: 7,0 min	100% ee
			
MS (m/z): 492,4 [MH] ⁺ .			
N-[(3S,4R) o (3R,4S)-2-{5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-6-fluoroquinoxalin-2-amina			
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO			

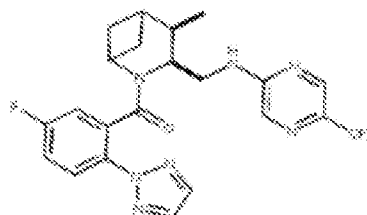
209  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 17,6 min	100 % ee
MS (m/z): 492,4 [MH]⁺.			
N-(((3R,4R) o (3S,4R)-2-{5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi}-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
210  Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	p176	U	54
MS (m/z): 470,4 [MH]⁺.			
RMN (¹H, CDC₃-d) δ: 8,26-8,41 (m, 1H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 3H), 6,78 (br. s., 1H), 6,47 (d, 1H), 5,12 (dt, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,85-3,99 (m, 4H), 3,67-3,82 (m, 1H), 2,67 (quin, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,01 (td, 1H), 1,87 (t, 1H), 1,14-1,28 (m, 4H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Modificador	Metanol 20 %	
	Caudal (ml/min)	45	
	Presión (bar)	120	
	Temperatura (°C)	38	
	Detección UV	220 nm	
	Bucle	500 μl	
	Inyección	27 mg (cada inyección)	
211  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 9,3 min	100% ee
MS (m/z): 470,4 [MH]⁺.			
N-(((3S,4R) o (3R,4R)-4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina			

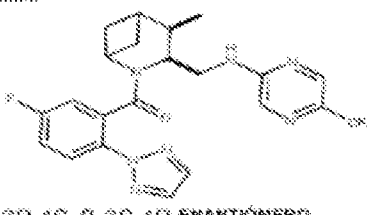
212  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 11,6 min	99 % ee
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
213  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	p177	U	21
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-{1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil}-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil) piridin-2-amina			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:		Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 µ
		Modificador	Metanol 20 %
		Caudal (ml/min)	45
		Presión (bar)	120
		Temperatura (°C)	38
		Detección UV	220 nm
		Bucle	700 µl
		Inyección	21,5 mg (cada inyección)
214  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 73 min	100 % ee
			MS (m/z): 472,4 [MH]⁺.
			N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-{1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil}-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil) piridin-2-amina

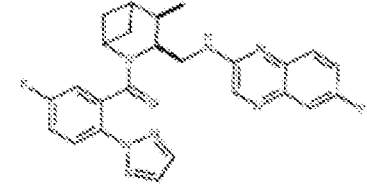
215  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 14,1 min	100% ee
MS (m/z): 472,4 [MH] ⁺ .			
N-((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil) piridin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
216 	p170	X	15
MS (m/z): 419,2 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,23 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73- 7,78 (m, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,57-2,69 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,98-2,30 (m, 4H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,13-1,26 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-5-metil-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil) pirazin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
217 	p170	Y	35
MS (m/z): 473,1 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,24 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89- 7,95 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 5,06 (td, 1H), 3,74-4,12 (m, 3H), 2,79 (dt, 1H), 2,63-2,63 (m, 3H), 2,24-2,32 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 3H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,15-1,27 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-5-metil-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)pirazin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
218 	p170	A1	32
MS (m/z): 462,3 [MH] ⁺ .			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,14-8,31 (m, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,21-7,35 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H), 6,85-7,03 (m, 2H), 4,86-5,19 (m, 1H), 3,67-4,14 (m, 3H), 2,74-2,95 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 3H), 1,97-2,47 (m, 4H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,24 (d, 3H)			
Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzoxazol-2-amina			

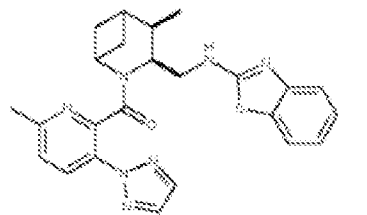
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa

Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 90/10 % v/v		
	Caudal (ml/min)	17 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	500 μ l		
	Inyección	10,8 mg (cada inyección)		
219	Enantiómero 1	TA: 9,2 min	100 % ee	
	MS (m/z): 462,3 [MH] ⁺ .			
	6-fluoro-N-((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzoxazol-2-amina			
220	Enantiómero 2	TA: 12,9 min	100% ee	
	MS (m/z): 462,3 [MH] ⁺ .			
	6-fluoro-N-((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzoxazol-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
221	p171	T	69	
	MS (m/z): 476,3 [MH] ⁺ .			
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ : 8,32-8,37 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,49-7,96 (m, 3H), 6,82-7,27 (m, 3H), 5,00-5,12 (m, 1H), 3,57-4,21 (m, 3H), 2,57-2,83 (m, 1H), 1,80-2,37 (m, 4H), 1,15-1,26 (m, 3H), 0,72-1,54 (m, 1H).			
Mezcla racémica de cis-N-((2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-4-metil-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 40/60 % v/v		
	Caudal (ml/min)	17 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	700 μ l		
	Inyección	25 mg (cada inyección)		

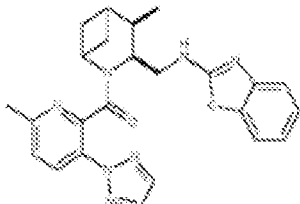
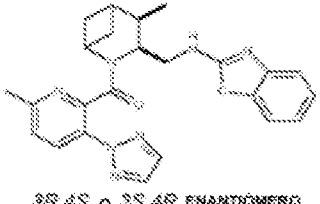
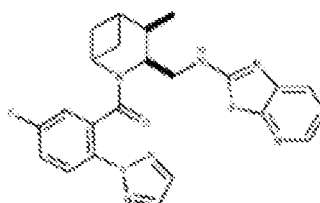
222		Enantiómero 1	TA: 47 min		100% ee
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO		MS (m/z): 476,3 [MH] ⁺ .			
		N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

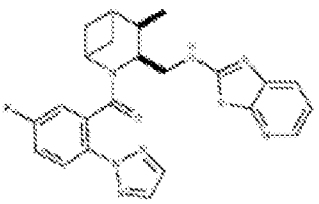
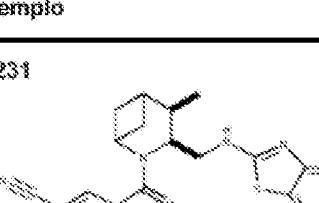
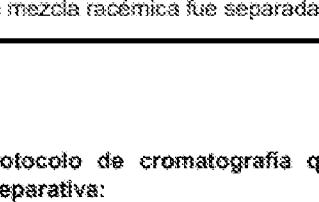
223		Enantiómero 2	TA: 8,3 min		100% ee
3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO		MS (m/z): 476,3 [MH] ⁺ .			
		N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

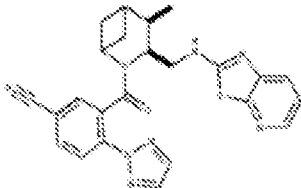
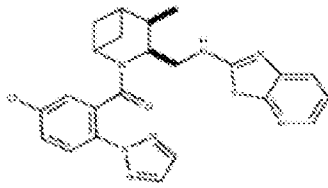
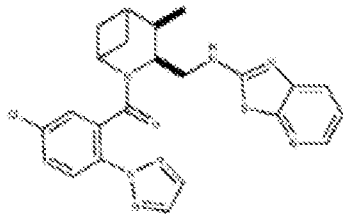
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.		(%) Rendimiento	
224	p171	B1		48	
		MS (m/z): 476,4 [MH] ⁺ .			
		RMN (1H, CDCl ₃ -d) δ: 8,04-8,26 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,51-7,76 (m, 2H), 7,41-7,88 (m, 2H), 7,17-7,38 (m, 2H), 6,77-7,10 (m, 2H), 5,11 (td, 1H), 3,62-4,32 (m, 3H), 2,60-2,85 (m, 1H), 1,90-2,38 (m, 4H), 1,22-1,32 (m, 3H), 0,76-1,54 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ylmetil)-((2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-metil-2-quinoxalin-2-amina					

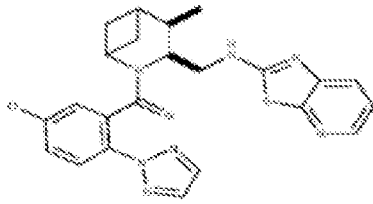
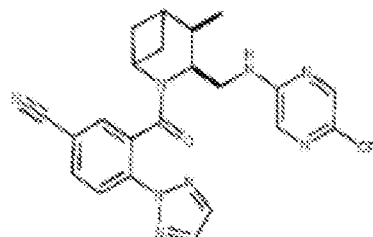
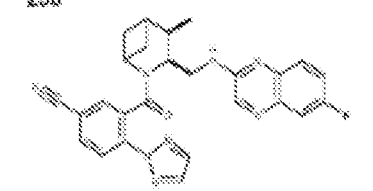
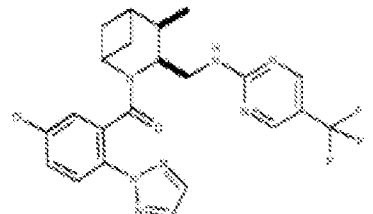
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.		(%) Rendimiento	
224	p170	T		82	
		MS (m/z): 444,5 [MH] ⁺ .			
		RMN (1H, CDCl ₃ -d) δ: 8,13-8,30 (m, 1H), 7,67-7,89 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 2H), 6,99-7,27 (m, 4H), 4,87-5,19 (m, 1H), 3,69-4,17 (m, 3H), 2,76-2,95 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 3H), 1,97-2,46 (m, 4H), 1,73 (t, 1H), 1,14-1,27 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-((8-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridina-2-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-1,3-benzoxazol-2-amina					

La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa

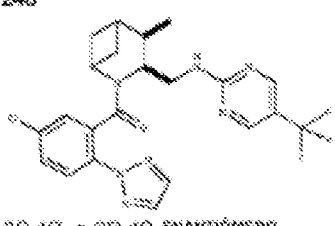
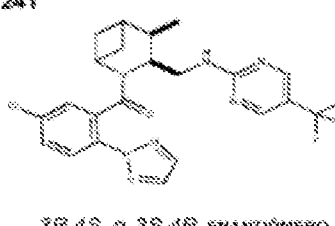
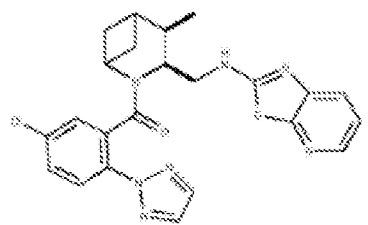
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Wheik O1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 μ		
	Modificador	Metanol 25 %		
	Caudal (ml/min)	45		
	Presión (bar)	120		
	Temperatura (°C)	38		
	Detección UV	220 nm		
	Bucle	500 μ l		
	Inyección	13,8 mg (cada inyección)		
226  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 9,7 min		100% ee
	MS (m/z): 444,5 [MH] ⁺ . N-(((3S,4R) o (3R,3S)-4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzoxazol-2-amina			
227  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 12 min		92,8% ee
	MS (m/z): 444,5 [MH] ⁺ . N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-((6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1,3-benzoxazol-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
228 	p171	T	68	
	MS (m/z): 464,3 [MH] ⁺ . RMN (1H, CDCl ₃ -d) δ : 8,18-8,23 (m, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,61-7,84 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,96-7,10 (m, 1H), 5,04-5,14 (m, 1H), 3,75-4,30 (m, 3H), 2,58-2,85 (m, 1H), 1,84-2,37 (m, 4H), 0,71-1,56 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((2-((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-4-metil-2- azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-[1,3]tiazolo[5.4-b]piridin-2-amina				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 70/30 % v/v		
	Caudal (ml/min)	17 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	12500 μ l		
	Inyección	45 mg (cada inyección)		

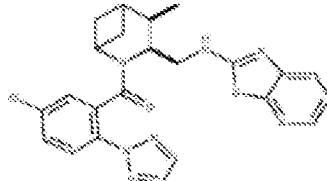
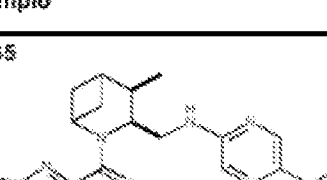
229  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 8,2 min	100% ee
MS (m/z): 464,3 [MH]⁺.			
N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina			
230  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 18 min	100% ee
MS (m/z): 464,3 [MH]⁺.			
N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
231 	p175	T	47
MS (m/z): 471,4 [MH]⁺.			
RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,18-8,31 (m, 2H), 7,73-7,87 (m, 2H), 7,71-7,92 (m, 2H), 7,47-7,64 (m, 1H), 7,01-7,40 (br. s., 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 3,65-4,34 (m, 3H), 2,66-2,91 (m, 1H), 1,92-2,41 (m, 4H), 1,08-1,57 (m, 1H), 1,21-1,31 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-3-(4-metil-3-(((1,3)tiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitrilo			
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:			
Columna		Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
Fase móvil		n-Hexanol(Etanol + Metanol 1/1) 70/30 % v/v	
Caudal (ml/min)		17 ml/min	
Detección DAD		220 nm	
Bucle		1000 μl	
Inyección		25 mg (cada inyección)	
232  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 11,4 min	100% ee
MS (m/z): 471,4 [MH]⁺.			
3-((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-3-(((1,3)tiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitrilo			

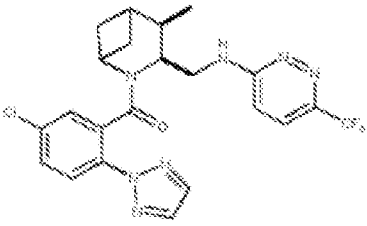
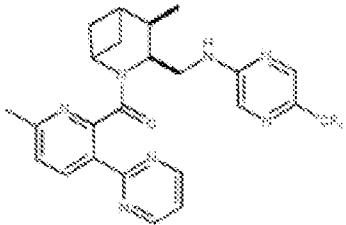
233		Enantiómero 2	TA: mín	% ee
		MS (m/z): 471,4 [MH] ⁺ .		
3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO		3-((3R, 4S) o (3S,4R)-4-metil-3-(((1,3)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo		
Ejemplo		Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
234		p173	T	84
		MS (m/z): 480,3 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -d ₆) δ: 8,18-8,22 (m, 1H), 7,96-8,04 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,64-7,86 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,19-7,33 (m, 2H), 7,18-7,45 (br. s., 1H), 5,10 (m, 1H), 3,79-4,32 (m, 3H), 2,61-2,84 (m, 1H), 1,98-2,37 (m, 3H), 1,87-1,95 (m, 1H), 0,8-1,56 (m, 1H), 1,19-1,30 (m, 3H).		
Mezcla racémica de cis-N-([2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:		Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
		Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 70/30 % v/v	
		Caudal (ml/min)	17 ml/min	
		Detección DAD	220 nm	
		Bucle	1250 μl	
		Inyección	25 mg (cada inyección)	
235		Enantiómero 1	TA: 9,9 min	100% ee
		MS (m/z): 480,3 [MH] ⁺ .		
3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO		N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina		

236		Enantiómero 2	TA: 17 min	100% ee
		MS (m/z): 480,3 [MH] ⁺ .		
		N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-[1,3]fiazolo[5,4-b]piridin-2-amina		
3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
237	p175	T	40	
		MS (m/z): 483,4 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,24-8,38 (m, 2H), 7,49-7,97 (m, 5H), 7,03-7,22 (br.s., 1H), 5,03-5,12 (m, 1H), 3,67-4,25 (m, 3H), 2,67-2,88 (m, 1H), 1,87-2,40 (m, 4H), 0,98-1,57 (m, 1H), 1,19-1,29 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-3-[4-metil-3-(((5- (trifluorometil) pirazin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
238	p175	B1	20	
		MS (m/z): 483,4 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,17-8,29 (m, 1H), 8,03-8,22 (m, 1H), 7,75-7,86 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,52-7,91 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 1H), 6,53-7,08 (m, 1H), 5,06-5,16 (m, 1H), 4,05-4,35 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,73-3,99 (m, 1H), 2,67-2,88 (m, 1H), 1,91-2,41 (m, 4H), 1,27-1,33 (m, 3H), 0,96-1,57 (m, 1H)		
Mezcla racémica de cis-3-((6-fluoroquinoxalin-2-il)amino)metil]-4-metil-2- azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo				
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
239	p173	T	65	
		MS (m/z): 492,0 [MH] ⁺ .		
		RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,40-8,62 (m, 2H), 7,92-8,09 (m, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 1H), 7,07-7,34 (m, 1H), 6,76-7,16 (br.s., 1H), 4,94-5,13 (m, 1H), 3,68-4,35 (m, 3H), 2,56-2,82 (m, 1H), 1,79-2,38 (m, 4H), 0,82-1,55 (m, 1H), 1,16-1,25 (m, 3H)		
Mezcla racémica de cis-N-((2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-amina				

La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa

Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 30/70 % v/v		
	Caudal (ml/min)	17 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	1900 μ l		
	Inyección	20,3 mg (cada inyección)		
240  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 5,9 min		100% ee
	MS (m/z): 492,0 [MH] ⁺ .			
	N-(((3S,4R) o (3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina			
241  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 8,2 min		100% ee
	MS (m/z): 492,0 [MH] ⁺ .			
	N-(((3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
242 	p173+p142	T	86	
	MS (m/z): 464,0 [MH] ⁺ .			
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ : 7,94-8,07 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 5,03-5,15 (m, 1H), 3,80-4,26 (m, 3H), 2,59-2,88 (m, 1H), 1,85-2,38 (m, 4H), 0,67-1,58 (m, 1H), 1,16-1,29 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina				
La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa				
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 60/40 % v/v		
	Caudal (ml/min)	17 ml/min		
	Detección DAD	220 nm		
	Bucle	2000 μ l		
	Inyección	34,4 mg (cada inyección)		

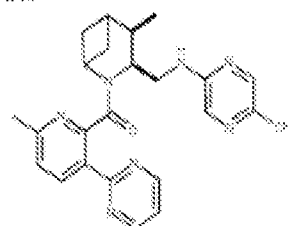
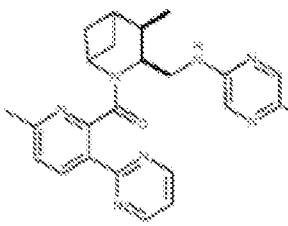
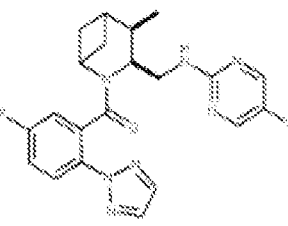
243  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 9,0 min	100% ee
MS (m/z): 464,0 [MH]⁺. [(3S,4R) o (3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina			
244  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 14,3 min	100% ee
MS (m/z): 464,0 [MH]⁺. N-[(3R,4S) o (3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
245 	p177	B1	44
MS (m/z): 473,1 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,47-8,71 (m, 2H), 8,21-8,36 (m, 1H), 7,93-8,17 (m, 1H), 7,75-7,90 (m, 1H), 6,75-7,81 (br. s., 1H), 6,99-7,15 (m, 1H), 5,04-5,30 (m, 1H), 4,12-4,48 (m, 2H), 3,86-4,02 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 1H), 2,69-2,85 (m, 1H), 1,90-2,54 (m, 4H), 1,55-1,61 (m, 1H), 1,06-1,30 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil) pirazin-2-amina La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
246 	p181 + p182	Q	65
MS (m/z): 492,0 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 8,26-8,40 (m, 1H), 8,04-8,13 (m, 1H), 7,74-7,94 (m, 1H), 7,53-7,86 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 1H), 7,10-7,31 (m, 1H), 6,98-7,31 (m, 1H), 5,01-5,15 (m, 1H), 3,44-4,21 (m, 3H), 2,60-2,84 (m, 1H), 1,82-2,36 (m, 4H), 1,16-1,25 (m, 3H), 0,74-1,52 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis-N-((2-[4-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil) pirazin-2-amina			

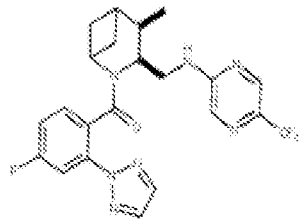
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
247	p173	T	65
			
MS (m/z): 482,0 [MH] ⁺			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 7,93-8,02 (m, 1H), 7,53-7,85 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,03-7,33 (m, 1H), 6,72-6,96 (m, 1H), 6,63-6,85 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 1H), 3,69-4,43 (m, 3H), 2,59-2,84 (m, 1H), 1,78-2,36 (m, 4H) 1,16-1,29 (m, 3H) 0,78-1,52 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis-N-((2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ii)benzoi]-4-metil-2-azabicielo[3.1.1]heptan-3-ii)metil)-5-(trifluorometil) piridazin-3-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
248	p184	T	20
			
MS (m/z): 484,1 [MH] ⁺			
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,50-8,84 (m, 2H), 8,39-8,60 (m, 4H), 8,20-8,36 (m, 1H), 7,71-7,88 (m, 1H), 7,66-7,87 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 1H), 7,05-7,31 (m, 1H), 4,85-5,20 (m, 1H), 3,53-4,19 (m, 3H), 2,71-2,98 (m, 1H), 2,55-2,68 (m, 3H), 1,87-2,49 (m, 4H), 1,18-1,81 (m, 1H), 1,13-1,28 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis-N-((4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-ii)piridina-2-carbonil]-2-azabicielo[3.1.1]heptan-3-ii)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

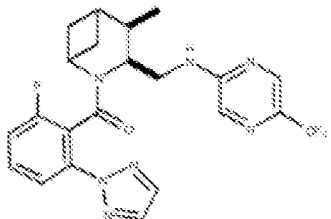
Procedimiento general C1:

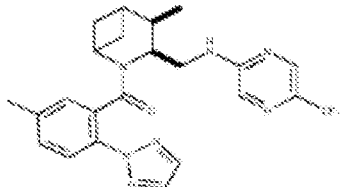
A una solución de 2-azabicyclo[3.1.1]heptano (por ejemplo, **p171** y **p173**, 1 eq) en 1,4-Dioxano (~10 vol) se añadió el haluro de arilo apropiado (por ejemplo, **p187**, 1,1 eq), Pd₂(dba)₃ (0,1 eq), dicitclohexil-[2-[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]fenil]fosfina (0,2 eq) y terc-butóxido sódico (1,1 eq). La mezcla se calentó a 110 °C O/N. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CF sobre gel de sílice y/o columna de NH (mezcla de elución Cy/AcOEt) y/o columna de C18 (eluyente de agua + ácido fórmico al 0,1% / MeCN + ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título.

El ejemplo 248 de la mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa

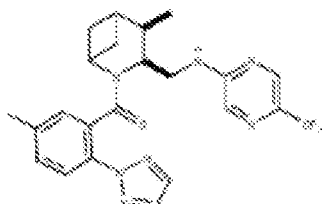
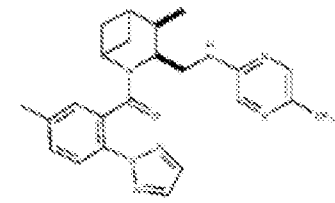
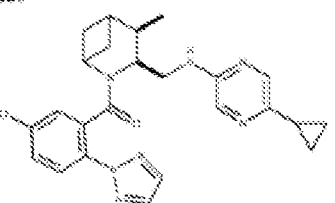
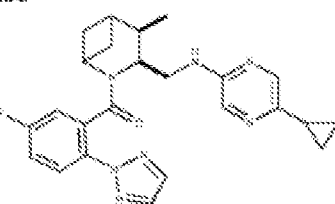
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2,0 cm), 5 μ		
	Modificador	(Metanol + 0,1% isopropilamina) 20%		
	Caudal (ml/min)	45 ml/min		
	Presión (bar)	120		
	Temperatura (°C)	38		
	Detección UV	220 nm		
	Bucle	700 μl		
	Inyección	9 mg (cada inyección)		
249  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 6,2 min		100% ee
	MS (m/z): 484,1 [MH] ⁺ .			
	N-[(3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-{6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil}-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			
250  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 10,4 min		100% ee
	MS (m/z): 484,1 [MH] ⁺ .			
	N-[(3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-{6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil}-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento	
251 	p181 + p62	Q	83	
	MS (m/z): 472,1 [MH] ⁺ .			
	RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,45 - 8,59 (m, 2H), 7,94 - 8,05 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 6,81-7,12 (m, 2H), 4,93 - 5,12 (m, 1H), 3,64 - 4,34 (m, 3H), 2,56- 2,81 (m, 1H), 1,74 - 2,33 (m, 4H), 1,13 - 1,23 (m, 3H), 0,70 - 1,53 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis N-((2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi])-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-amina				

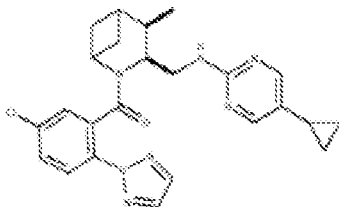
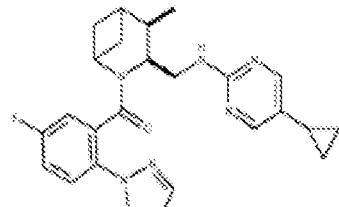
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
252	p181 + p185	Q	60
	MS (m/z): 476,1 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,30 - 8,38 (m, 1H), 7,75 - 7,95 (m, 2H), 7,51-7,85 (m, 2H), 7,07 - 7,38 (m, 3H), 5,04 - 5,17 (m, 1H), 3,63 - 4,21 (m, 3H), 2,62 - 2,85 (m, 1H), 1,84 - 2,36 (m, 4H), 1,16-1,27 (m, 3H), 0,75-1,50 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis N-({2-[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
253	p181 + p186	Q	72
	MS (m/z): 476,1 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 6,69 - 8,43 (m, 8H), 3,37 - 5,35 (m, 4H), 2,56 - 2,94 (m, 1H), 1,27 - 2,52 (m, 5H), 0,97 - 1,26 (m, 3H)			
Mezcla racémica de cis N-({2-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
254	p181 + p62	Q	83
	MS (m/z): 472,1 [MH] ⁺ .		
RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,29 - 8,36 (m, 1H), 7,79 - 7,96 (m, 2H), 7,46 - 7,78 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 6,85 - 7,18 (m, 1H), 5,04 - 5,12 (m, 1H), 3,54 - 4,19 (m, 3H), 2,56- 2,83 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 3H), 1,77-2,32 (m, 4H), 1,5 - 1,24 (m, 3H), 0,64 - 1,48 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis N-({4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]}-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			

La mezcla racémica fue separada en los enantiómeros individuales por medio de HPLC quiral preparativa			
Protocolo de cromatografía quiral preparativa:	Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ	
	Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + Metanol 1/1) 55/45 % v/v	
	Caudal (ml/min)	17 ml/min	
	Detección DAD	220 nm	
	Bucle	2000 μl	
	Inyección	31 mg (cada inyección)	

255  3S,4R o 3R,4S ENANTIÓMERO	Enantiómero 1	TA: 5,9 min	100% ee
MS (m/z): 472,1 [MH]⁺. N-(((3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-{5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil}-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			
256  3R,4S o 3S,4R ENANTIÓMERO	Enantiómero 2	TA: 11,7min	100% ee
MS (m/z): 472,1 [MH]⁺. N-(((3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-{5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil}-2-azabicio[3.1.1]heptan-3-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
257 	p173+p187	C1	11
MS (m/z): 464,1 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 7,89 - 8,00 (m, 2H), 7,71-7,85 (m, 1H), 7,54 - 7,83 (m, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,01-7,34 (m, 1H), 5,85 - 6,22 (m, 1H), 4,94 - 5,11 (m, 1H), 3,51-4,15 (m, 3H), 2,58 - 2,80 (m, 1H), 1,83 - 2,33 (m, 5H), 1,15-1,25 (m, 3H), 0,87 - 0,95 (m, 4H), 0,80 - 1,54 (m, 1H)			
Mezcla racémica de cis N-((2-{5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)methyl)-5-ciclopropilpirazin-2-amina			
Ejemplo	Materiales iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
258 	p171 + p187	C1	19
MS (m/z): 448,1 [MH]⁺. RMN (¹H, CDCl₃-d) δ: 7,53 - 8,00 (m, 5H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,01-7,34 (m, 1H), 5,85 - 6,19 (m, 1H), 4,95 - 5,08 (m, 1H), 3,51-4,14 (m, 3H), 2,56 - 2,81 (m, 1H), 1,83- 2,33 (m, 5H), 1,17-1,25 (m, 3H), 0,87-0,96 (m, 4H), 0,8-1,53 (m, 1H).			
Mezcla racémica de cis 5-ciclopropil-N-((2-{5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl}-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)methyl)pirazin-2-amina			

Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
259	p173 + p188	T	38
	MS (m/z): 464,1 [MH] ⁺ .		
	 RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,13 (s, 2H), 7,89 - 8,03 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,05 - 7,34 (m, 1H), 5,88 - 6,33 (m, 1H), 4,88 - 5,09 (m, 1H), 3,63 - 4,25 (m, 3H), 2,57 - 2,79 (m, 1H), 1,69 - 2,31 (m, 5H), 1,17 - 1,24 (m, 3H), 0,89 - 0,96 (m, 2H), 0,81-1,52 (m, 1H), 0,58 - 0,66 (m, 2H)		
Mezcla racémica de cis N-((2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil)-5-ciclopropilpirimidin-2-amina			
Ejemplo	Materiales Iniciales	Procedimiento Gen.	(%) Rendimiento
260	p171 + p188	T	35
	MS (m(z) 448,1 [MH] ⁺		
	 RMN (¹ H, CDCl ₃ -d) δ: 8,08 - 8,18 (m, 2H), 7,89 - 8,03 (m, 1H), 7,70 - 7,84 (m, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 1H), 6,68 - 7,09 (m, 1H), 5,91-6,32 (m, 1H), 4,88 - 5,06 (m, 1H), 3,59-4,25 (m, 3H), 2,54 - 2,78 (m, 1H), 1,68 - 2,28 (m, 5H), 1,14 - 1,24 (m, 3H), 0,87 - 0,96 (m, 2H), 0,76 - 1,50 (m, 1H), 0,58 - 0,64 (m, 2H)		
Mezcla racémica de cis 5-ciclopropil-N-((2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-4- metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metil) pirimidin-2-amina			

Ejemplo 261:

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron para su actividad de unión a receptores de Orexina tipo 1 y tipo 2 usando los procedimientos de Ensayo de Proximidad de Centelleo y Medición de Calcio Intracelular descritos anteriormente. Los resultados figuran en el cuadro 1,

Tabla 1: Valores de unión y antagonismo funcional de OX₁ y OX₂ para ejemplos representativos.}

Ejemplo	OX1 pKi (unión a EPC)	OX2 pKi (unión a EPC)	OX1 fpKi (FLIPR)	OX2 fpKi (FLIPR)
1	8,14	6,97	8,20	6,53
3			8,63	7,09
4			8,24	6,79
6			8,29	7,03
7			8,15	6,85
9			8,4	7,1
10			7,83	6,46
12			7,56	5,98
13			8,11	6,77
15			8,39	7,28
16			7,54	6,27
17			7,82	6,45

ES 3 009 813 T3

19			7,04	6,01
20			7,64	6,41
22			7,46	6,76
24			7,33	6,12
25			7,52	6,68
26			7,74	6,74
29			7,33	6,21
31			7,01	6,11
32			7,14	6,29
33			7,62	6,96
35			7,13	6,2
36			7,17	6,7
38	7,61	6,9		
39	7,64	6,19		
40	7,33	6,19		
41			7,65	6,65
42			7,74	6,97
44	7,15	6,38		
45	7,22	7,12		
46	7,62	6,51		
47	7,61	6,91		
48	7,45	6,53		
49	7,88	6,81		
50	7,66	6,52		
51	7,22	ND		
52	7,71	6,79		
53	7,58	7,13		
54	7,77	7,03		
55	7,38	6,49		
56	7,98	7,12		
57	7,35	6,86		
58	7,4	6,76		
59	8,1	7,46		
60	8,27	7,39		
61	9,12	8,03		

ES 3 009 813 T3

63	8,06	6,37		
64			8,5	6,55
67			8,86	6,25
68			9,13	6,86
69			7,89	6,53
70			7,87	5,61
71			8,47	7,05
74			7,54	6,23
75			7,98	6,98
77			7,66	<6
78			7,45	6,63
81			8,01	7,23
82			8	5,65
83			8,46	7,33
84			7,12	5,73
85			8,2	5,98
86	7,05	5,89		
88	7,92	6,56		
89	8,86	6		
91	8,46	7,45		
93	8,71	6,39		
94	8,04	6,35		
95	8,09	6,6		
96	8,18	6,88		
97	7,74	6,51		
98	7,86	6,75		
99	7,37	6,18		
100	7,03	5,96		
101	8,02	6,15		
102	7,23	5,71		
103	8	5,6		
105	8,2	5,88		
106	8,16	6,12		
108	8,49	6,39		
109	7,51	5,89		

110	7	6,06		
111	7,53	5,99		
112	7,83	5,92		
ND: No determinado				

Ejemplo 262:

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron para su unión a receptores de Orexina tipo 1 y tipo 2 usando el Ensayo de Proximidad de Centelleo descrito anteriormente. Los resultados figuran en el cuadro 2,

5

Tabla 2: OX y OX₂ para ejemplos representativos.

Ejemplo	OX1 pKi (unión a EPC)	OX2 pKi (unión a EPC)
113	8,21	5,72
115	8,5	5,93
116	7,32	5,26
117	7,13	5,47
118	7,39	5,75
119	7,08	5,77
120	8	5,98
121	7,36	5,54
122	7,22	5,4
123	8,02	6,12
124	8,43	6,3
126	7,39	5,7
127	7,91	6,1
128	6,85	5,61
129	6,81	5,14
130	6,9	6,08
131	7,02	6,1
132	7,97	6,72
133	7,25	6,79
134	7,85	7,03
135	7,78	6,39
136	7,26	5,92
137	7,97	6,34
138	8,08	7,05
139	7,85	6,18
140	7,49	6,22

ES 3 009 813 T3

141	6,91	6,45
142	7	6,33
143	7,14	5,93
144	7,96	6,83
145	7,03	5,62
146	6,88	5,53
147	7,57	6,66
148	6,85	5,62
149	6,82	5,72
150	7,5	6,14
151	7,59	5,42
152	8,68	6,1
154	9,06	6,23
155	7,71	5,49
156	7,53	5,35
157	7,84	5,63
158	8,4	5,74
159	6,84	4,59
160	8,68	5,98
161	7,32	5,2
162	8,83	5,59
164	8,93	5,68
165	7,63	4,83
166	6,99	4,29
167	8,12	5,13
168	8,46	5,88
170	8,86	5,99
171	8,9	6,32
173	9,36	6,53
174	8,82	7,06
175	8,41	6,02
177	8,95	6,46
178	8,52	5,63
180	8,78	5,58
181	8,09	5,09

ES 3 009 813 T3

183	8,31	5,26
184	8,08	5,07
186	8,42	5,36
187	8,19	5,63
189	8,51	5,92
190	7,8	4,98
192	8,13	5,19
193	7,57	4,64
194	7,51	4,66
196	7,65	5,74
197	6,99	5,76
198	8,07	6,27
200	8,24	6,37
201	7,97	6,55
202	6,71	6,02
203	8,17	5,05
205	8,59	5,34
206	7,79	5,06
207	8,46	6,44
209	8,74	6,8
210	8,69	5,84
211	8,91	6,25
213	7,91	4,39
215	8,15	4,79
216	6,94	4,62
217	6,85	5,29
218	8,33	5,47
219	8,71	5,79
221	7,73	4,94
223	8,13	4,98
224	8,04	6,19
225	8,32	5,22
226	8,46	5,39
227	7,11	4,9
228	7,94	5,04

230	8,46	5,32
231	8,2	5,21
233	8,41	5,11
234	8,45	5,46
236	8,99	5,7
237	7,33	4,82
238	7,98	6,32
239	8,04	5,51
241	8,27	5,59
242	8,1	5,14
244	8,25	5,18
245	7,55	4,49
246	7,57	5,61
247	6,74	4,88
248	7,76	4,58
249	5,12	<4,5
250	7,9	4,85
251	7,65	4,69
252	7,19	4,95
253	7,88	5
254	8,37	5,12
256	8,75	5,18
257	7,58	5,41
258	7,07	5,35
259	7,66	5,32
260	7,45	4,89

Ejemplo 263 - Fracción sin consolidar

Medición de la fracción cerebral no ligada (Diálisis de Equilibrio)

- 5 Las fracciones cerebrales no unidas se determinaron por medio de diálisis de equilibrio en un formato de 96 pocillos tal como se describe en Kalvass y Maurer, 2002. Se prepararon homogeneizados cerebrales mediante el uso de 2 ml/g de sucedáneo de LCR (7,30 g/l NaCl, 186,4 mg/l KCl, 239,9 mg/l MgCl₂, 185,2 mg/l CaCl₂, y 536,0 mg/l Na₂HPO₄-7H₂O, pH 7,4). Las membranas de diálisis (corte 12-14-kDA) obtenidas de Spectrum Laboratories Inc. (Rancho Dominguez, CA) se acondicionaron en agua (grado HPLC) durante 60 min, seguidos de 20 min en etanol al 20% y 15 min en sustrato de LCR.
- 10 Las concentraciones del compuesto de ensayo fueron de 5 µM. El homogeneizado cerebral diluido se enriqueció con el compuesto de interés, y alícuotas de 150 µl se cargaron en el aparato de diálisis de equilibrio de 96 pocillos y se dializaron contra un volumen igual de sustituto del LCR. El equilibrio se alcanzó incubando el aparato de diálisis de equilibrio de 96 pocillos en una incubadora de temperatura controlada a 37°C durante 5H, mediante el uso de un agitador orbital a 125 rpm. Al final del periodo de incubación, se transfirieron alícuotas de 50 µl de homogeneizado

cerebral y tampón a una placa de 96 pocillos, y se equilibró la composición de cada tubo con fluido de control para igualar los volúmenes de cerebro y tampón. La extracción de la muestra se realizó añadiendo 400 µl de acetonitrilo que contenía patrón interno (rolipram). A continuación, las muestras se mezclaron en vórtex y se centrifugaron, y 100 µl del sobrenadante se transfirieron a una placa de 96 pocillos, se diluyeron con 200 µl de acetonitrilo/agua al 16% y se analizaron por medio de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

La fracción cerebral no unida (FU cerebro) se calculó a partir de la relación de las relaciones de áreas de pico de analito/estándar interno determinadas en muestras de tampón frente a muestras de homogeneizado cerebral mediante el uso de la ecuación (1), que tiene en cuenta el efecto de la dilución tisular en la fracción no unida (Kalvass y Maurer, 2002):

$$f_{\text{libre}} = \frac{ID}{(ID_{\text{diluido}} - 1) + ID} \quad (1)$$

en la que D es el factor de dilución en homogeneizado cerebral y fu-diluido es la fracción libre medida de tejido cerebral diluido.

Resultados

Los datos de la fracción cerebral no unida se recogen en la Tabla 3:

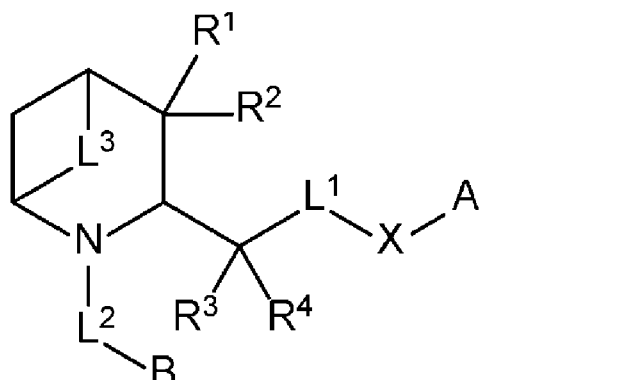
Tabla 3:

Ejemplos de compuestos	FU cerebro (% , rata)
230	4,38
233	6,6
186	14,7
213	8,76
183	2,56
167	5,93
215	7,61
223	2,20
165	4,77
205	0,89
115	1,51
105	1,16
93	2,58

Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención muestran una fracción libre adecuada en cerebro.

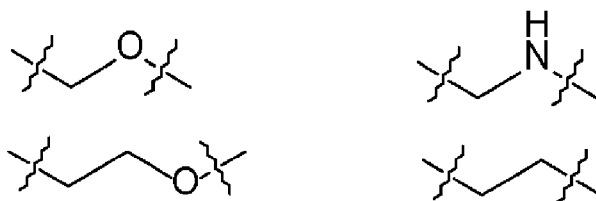
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que:

- 5 L¹ representa un enlace directo o -[CR⁵R⁶]-;
 X representa un enlace directo, -O-, -N(R^x)-, -CH₂- o -S-;
 A representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q¹;
 L² representa un enlace directo o -C(=O)-;
- 10 B representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Q²;
- L³ representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
- 15 R¹ y R² representan independientemente hidrógeno, halógeno, -OR⁷, -NR⁸R⁹, C₁₋₁₂ alquilo, C₂₋₁₂ alquenilo, C₂₋₁₂ alquinilo o C₃₋₁₂ cicloalquilo (estos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E¹); o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman C=O, C=C(R¹⁰)R¹¹ o un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes E²;
- 20 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, C₁₋₁₂ alquilo, C₂₋₁₂ alquenilo, C₂₋₁₂ alquinilo o C₃₋₆ cicloalquilo (estos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes E³); o cualquier par pertinente de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, C=O o un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes E⁴;
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;
- R^x representa hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo (estos dos últimos grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halo);
- 25 Q¹ y Q² representan independientemente halógeno, -CN, -NHCOR¹², C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, arilo o heteroarilo (estos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo y halometilo (por ejemplo, trifluorometilo));
- E¹, E², E³ y E⁴ representan independientemente halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo;
- 30 R¹² representa C₁₋₆ alquilo o fenilo;
- o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que X representa -O-, -N(R^x)- o -CH₂-.
3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en el que el enlazador -[CR³R⁴]-L¹-X- tiene una de las siguientes estructuras:



4. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que L^2 representa -C(=O)-.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, -OR⁷ o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halo.
6. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que:
- (i) A representa un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos Q¹; y/o
- (ii) B representa un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Q².
7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-(4-fluorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-clorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-clorofenoximetil)-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 5 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 10 (3S)-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-3-[[5-cloropiridin-2-il]oxi]metil]-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3R)-2-[[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil]-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 15 3-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[5-(2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 (3S)-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 20 (3R)-3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(3-fluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(2-fluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-bromofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(3,4-difluorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 25 2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-(4-metilfenoximetil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-clorofenoximetil)-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-(4-fluorofenoximetil)-2-[5-(4-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 2-(2-cloro-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-(2-metoxi-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 30 2-(2-ciclopropil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 6-fluoro-2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]-1,3-benzotiazol;
 2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]-2-azabicciclo[3.1.1]heptano;
 2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quiniolina;
 2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-3-[[7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il]oxi]metil]-2-
 35 azabicciclo[3.1.1]heptano;
 2-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quinoxalina;
 N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]isoquinolin-3-amina;

- N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]quinolin-2-amina;
- 6-fluoro-N-[[2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina;
- (3S,4R)-4-fluoro-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-4-fluoro-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 5 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 10 3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de cis-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoi]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 20 3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4S)-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 25 1-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 30 7-cloro-2-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]quinoxalina;
- 3-[[4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[[[(3R,4R)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[[[(3R,4S)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 3-[[[(3S,4S)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- 35 3-[[[(3S,4R)-4-metil-2-(2-metil-5-fenil-1,3-tiazolo-4-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metoxi]isoquinolina;
- (3R,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-(4-fluorofenoximetil)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 5 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 10 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-3-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 20 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 25 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 30 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-6-fluoro-2-[(4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metoxi]-1,3-benzotiazol;
- Mezcla racémica de trans-3-[(3,4-difluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 35 Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 40 Mezcla racémica de trans-3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-2'-[3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-6'-metil-2,3'-bipiridina;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 45 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- Mezcla racémica de trans-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 5 (3R,4R)-3-[(4-clorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-2-[3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-carbonil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 10 (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)isoquinolin-3-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 20 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(pirazin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinazolin-2-amina;
- 25 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 30 Mezcla racémica de cis-2-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil]-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 35 Mezcla racémica de trans-3-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- (3S,4S)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 40 (3R,4R)-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(piridin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de trans-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 45 Mezcla racémica de trans-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;

- Mezcla racémica de cis-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-([5-fluoropiridin-2-il]oxi)metil)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 5 Mezcla racémica de cis-3-{3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 10 Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirazina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- Mezcla racémica de cis-3-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-metil-2-[6-metil-3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano;
- 15 Mezcla racémica de trans-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de trans-5-cloro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)piridin-2-amina;
- 20 Mezcla racémica de trans-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinazolin-2-amina;
- Mezcla racémica de trans-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 25 6-fluoro-N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-cloro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)piridin-2-amina;
- 30 Mezcla racémica de cis-5-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- 35 N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinolin-2-amina;
- 40 Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-({(3R,4S)-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-({(3S,4R)-4-metil-2-[2-metil-5-(pirimidin-2-il)-1,3-tiazolo-4-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 45 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;

- N-([[(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-([[(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 5 Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-([2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-([[(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 10 6-fluoro-N-([[(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-([[(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 15 N-([[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([2-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-carbonil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 20 Mezcla racémica de cis-3-([[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 3-([[(3S,4R)-3-([[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo];
- 3-([[(3R,4S)-3-([[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]metil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo];
- 25 Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-([[(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 30 N-([[(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-([[(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 35 N-([[(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-([[(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 40 N-([[(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- 45 N-([[(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;
- N-([[(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)quinoxalin-2-amina;

- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 5 N-({(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- 10 N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-fluoro-6-metil-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)piridin-2-amina;
- 15 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- 20 6-fluoro-N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- 6-fluoro-N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6,7-difluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- 25 Mezcla racémica de cis-4-fluoro-N-({4-metil-2-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)anilina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 30 N-({(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-({(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirido[2,3-b]pirazin-2-amina;
- 35 Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina;
- 40 N-({(3R,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-fluoroquinoxalin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-([4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 45 N-({(3R,4S)-4-metil-2-(1-metil-4-fenil-1H-pirazolo-3-carbonil)-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

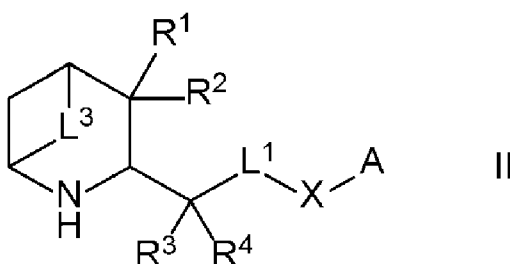
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 5 N-({(3R,4S)-4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-5-metil-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirazin-2-amina;
- 10 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- 6-fluoro-N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- 15 6-fluoro-N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 20 N-({(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-({(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-6-fluoro-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)quinoxalin-2-amina;
- 25 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- N-({(3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- 30 N-({(3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-1,3-benzoxazol-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-({(3S,4R)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 35 N-({(3R,4S)-2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-3-{4-metil-3-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino}metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 3-[(3S,4R)-4-metil-3-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 40 3-[(3R,4S)-4-metil-3-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 45 N-({(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;

- N-[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-3-[4-metil-3-({5-(trifluorometil)pirazin-2-il}amino)metil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- 5 Mezcla racémica de cis-3-(3-[(6-fluoroquinoxalin-2-il)amino]metil)-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptano-2-carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- 10 N-[(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- N-[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 15 N-[(3S,4R)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- N-[(3R,4S)-2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 20 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[1-metil-4-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[4-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina;
- 25 Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-[(3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 30 N-[(3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carbonil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
- 35 Mezcla racémica de cis-N-({2-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- 40 N-[(3S,4R) o (3R,4S)-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- N-[(3R,4S) o (3S,4R)-4-metil-2-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il]metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina;
- Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-ciclopropilpirazin-2-amina;
- 45 Mezcla racémica de cis-5-ciclopropil-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirazin-2-amina;

Mezcla racémica de cis-N-({2-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)-5-ciclopropilpirimidin-2-amina; y

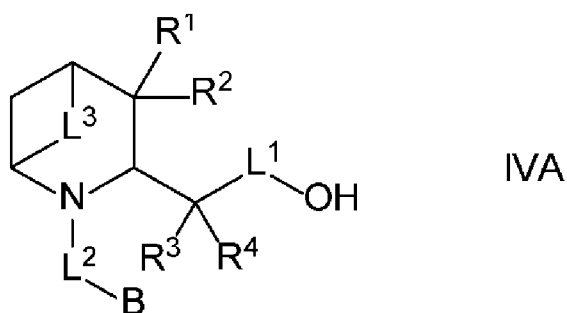
Mezcla racémica de cis 5-ciclopropil-N-({2-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-4-metil-2-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)pirimidin-2-amina.

- 5 8. Un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.
9. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que se desea y/o requiere el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2,
11. Uso de un compuesto de fórmula I, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o
- 15 prevenir una enfermedad o trastorno en el que se desee y/o requiera el antagonismo de los receptores de orexina-1 y/o orexina-2,
12. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 10, o un uso como se reivindica en la reivindicación 11, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en dependencia de sustancias, adicción, un trastorno de ansiedad, un trastorno de pánico, atracones, un trastorno compulsivo, un trastorno de
- 20 control de impulsos, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.
13. El compuesto para uso o utilización, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la enfermedad o trastorno es el atracón, la adicción al alcohol, la adicción a la nicotina o la adicción a la cocaína.
14. Un producto combinado que comprende:
- (A) un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, éster, amida o
- 25 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (B) otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13,
- en las que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, dicho proceso comprende:
- (i) para compuestos de fórmula I en los que L^2 representa $-C(=O)-$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula II,



- 35 en la que L^1 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y A son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III, $B-C(O)OH$ III en la que B es como se define en la reivindicación 1, opcionalmente donde el grupo $-C(O)OH$ en el compuesto de fórmula III se activa primero al haluro de acilo correspondiente;

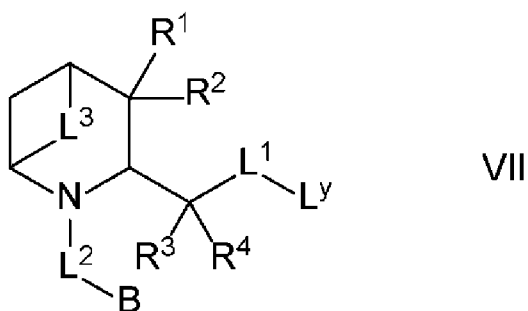
(ii) para compuestos de fórmula I en los que X representa $-O-$, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IVA,



en la que L¹, L², L³, R¹, R², R³, R⁴ y B son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V, A-OH V en la que A es como se define en la reivindicación 1;

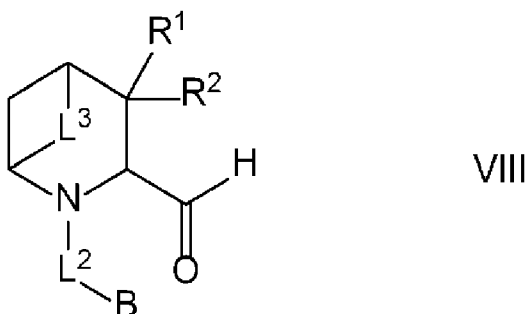
- 5 (iii) para compuestos de fórmula I en los que X representa -O-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IV, con un compuesto de fórmula VI, A-L^x VI en la que A es como se define en la reivindicación 1 y L^x representa un grupo saliente adecuado;

(iv) para compuestos de fórmula I en los que X representa -O-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula VII,



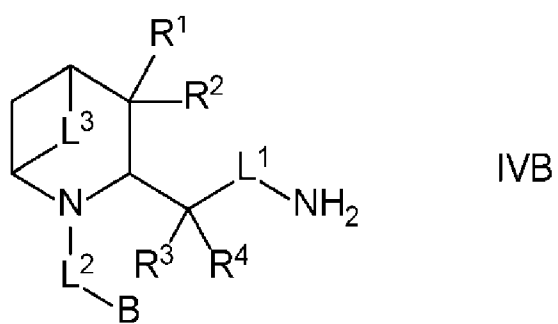
- 10 en la que L¹, L², L³, R¹, R², R³, R⁴ y B son como se definen en la reivindicación 1, y representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto de fórmula V;

(v) para compuestos de fórmula I en los que X representa -NH-, aminación reductora de un compuesto correspondiente de fórmula VIII,



- 15 en la que L², L³, R¹, R², y B son como se definen en la reivindicación 1, mediante el uso de un compuesto de fórmula IX, A-NH₂ IX en la que A es como se define en la reivindicación 1; o

(vi) para compuestos de fórmula I en los que X representa -NH-, reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IVB,



en la que L^1 , L^2 , L^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y B son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VI.