

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 439**

51 Int. Cl.:

C07D 491/18 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2015** **PCT/US2015/030303**
87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015** **WO15175487**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2015** **E 15727117 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 3143026**

54 Título: **Compuestos y composiciones para inducir la condrogénesis**

30 Prioridad:

13.05.2014 US 201461992815 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHOI, HA-SOON;
LAJINESS, JAMES PAUL;
NATALA, SRINIVASA REDDY;
NGUYEN, BAO;
PETRASSI, HANK MICHAEL JAMES y
WANG, ZHICHENG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 987 439 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para inducir la condrogénesis

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la identificación de una clase de compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a usos de dichos compuestos para tratar el daño articular resultante de una lesión articular y artritis en un mamífero.

10

Antecedentes

La osteoartritis (OA) representa el trastorno musculoesquelético más común. Aproximadamente 40 millones de estadounidenses se ven afectados actualmente y se prevé que este número aumente a 60 millones en los próximos veinte años como resultado del envejecimiento de la población y un aumento de la esperanza de vida, lo que la convierte en la cuarta causa principal de discapacidad. La OA se caracteriza por una degradación degenerativa lenta de la articulación, que incluye tanto el cartílago articular (que contiene las células y la matriz que producen lubricación y amortiguación para la articulación) como el hueso subcondral subyacente al cartílago articular. La OA puede considerarse una consecuencia de varios factores etiológicos. Por ejemplo, puede estar provocada por un estrés biomecánico anómalo o por anomalías genéticas o adquiridas del cartílago articular o del hueso. Las terapias actuales para la OA incluyen el alivio del dolor con AINE orales o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la inyección intraarticular (IA) con agentes tales como corticosteroides e hialuronano, y métodos quirúrgicos.

15

Un daño articular, por ejemplo, una lesión articular aguda, tal como un desgarramiento de menisco o ligamento, o una fractura intraarticular también pueden provocar artritis, por ejemplo, artritis postraumática. Debido a que el cartílago articular tiene una capacidad limitada de reparación, incluso un daño pequeño indetectable a menudo puede empeorar con el tiempo y conducir a la OA. Los tratamientos actuales para la lesión articular pueden incluir cirugía y otros procedimientos invasivos centrados en la regeneración de las articulaciones dañadas, así como el tratamiento con agentes para reducir el dolor y la inflamación.

20

Las células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) están presentes en el cartílago articular adulto y, tras su aislamiento, pueden programarse *in vitro* para que se diferencien en condrocitos y otros linajes celulares mesenquimales, y pueden usarse para la regeneración del cartílago. En parte, el proceso está regulado por factores de crecimiento (TGF β , BMP), condiciones séricas y el contacto de célula-célula. El documento WO2011/008773 describe composiciones de péptidos y el uso de estas composiciones para tratar o prevenir la artritis y lesiones articulares y para inducir la diferenciación de células mesenquimales en condrocitos. Además, el documento WO2012/129562 describe compuestos que son moléculas de bajo peso molecular, composiciones y el uso de estas composiciones para mejorar la artritis y lesiones articulares y para inducir la diferenciación de células mesenquimales en condrocitos. Los documentos US4707494 y US2010/256385 divulgan derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano para el tratamiento de la artritis.

25

30

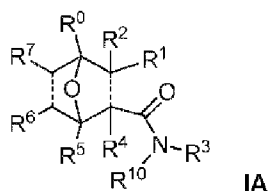
Aunque las técnicas quirúrgicas y la tecnología regenerativa han hecho algunos avances en la restauración del cartílago, ralentizando la degeneración, y han mejorado la reparación del daño articular, existe una necesidad continua de mejorar las composiciones y los métodos para la regeneración eficaz del cartílago, el tratamiento del daño articular y la mejora o prevención de la OA.

35

SUMARIO BREVE DE LA INVENCION

Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IA):

40



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

45

"—" representa un enlace sencillo o doble;

R⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona de ciano, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 9 miembros, en donde

5 el heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros; en donde

10 R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

15 el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de cicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterociclilo de 6 y 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

20 el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R³ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano; y

30 R² y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R² y R⁴ tomados juntos forman un anillo ciclopropilo condensado al anillo bicíclico; o R² y R⁴ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R² y R⁴ están unidos;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R⁵ y R¹⁰ tomados con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros condensado al anillo bicíclico;

35 R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R⁶ y R⁷ están unidos; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

40 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula IA, o una subfórmula del mismo, donde el compuesto está presente en un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

45 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica formulada para suministro intraarticular, incluyendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IA, o una subfórmula del mismo, donde el compuesto está presente en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de estereoisómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula IA o una subfórmula del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como un medicamento.

55 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula IA o una subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula IA, o una subfórmula del mismo, para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de la artritis o daño articular o lesión articular.

60 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula IA o una subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula IA, o una subfórmula del mismo, para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de la artritis o daño articular o lesión articular, en donde la artritis es osteoartritis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria, o en donde el daño articular es lesión articular traumática, daño autoinmunitario, daño relacionado con la edad o daño relacionado con la inactividad.

65

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y subfórmulas del mismo, sales del compuesto, hidratos o solvatos de los compuestos, sales, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio). Los compuestos de la presente invención comprenden además polimorfos de compuestos de fórmula IA (o subfórmulas de los mismos) y sales de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa, al menos en parte, en la identificación de una clase novedosa de compuestos que estimulan la diferenciación de condrocitos de células madre mesenquimales. El documento WO2012/129562 describe compuestos y composiciones y el uso de los mismos para tratar o prevenir la artritis y una lesión articular y para inducir la diferenciación de células mesenquimales en condrocitos. Por consiguiente, la presente invención proporciona una clase diferente de compuestos y composiciones para reparar el cartílago. También se proporcionan composiciones y métodos para tratar, prevenir o mejorar la artritis o una lesión articular mediante la administración de un compuesto o composición de la invención en una articulación, un tejido de cartílago o un tejido próximo al cartílago, o por vía sistémica. Además, la invención proporciona composiciones y métodos para la inducción de la diferenciación de células madre mesenquimales en condrocitos.

Definiciones

A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, las expresiones y los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere al radical -O-alquilo, en donde el alquilo es como se define en el presente documento. Como se usan en el presente documento, alcoxi C_X y alcoxi C_{X-Y} describen grupos alcoxi donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena alquilo. Los ejemplos representativos de alcoxi C_{1-10} incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi y deciloxi. La porción de alquilo del alcoxi puede estar opcionalmente sustituida y los sustituyentes incluyen los descritos para el grupo alquilo a continuación.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene hasta 10 átomos de carbono. Como se usan en el presente documento, alquilo C_X y alquilo C_{X-Y} describen grupos alquilo donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena alquilo. Por ejemplo, alquilo C_{1-10} se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a diez átomos de carbono. Alquilo C_{1-6} incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo y similares. Alquilo representado junto con otro radical como arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alquilamino, donde la porción alquilo tendrá el mismo significado que el descrito para alquilo y está unida al otro radical. Por ejemplo, aril (C_{6-10})-alquilo (C_{1-3}) incluye bencilo, feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares.

A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químicamente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación halo, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino, acilo, arilo, arilalquilo y cicloalquilo, o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de los cuales se puede sustituir por los sustituyentes que sean apropiados para el grupo particular.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere al radical -NH₂. Cuando un amino se describe como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", el término incluye NR'R", en donde cada R' y R" es independientemente H, o es un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, arilo, cicloalquilo, arilalquilo cicloalquilalquilo, o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de los grupos o heteroformas alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo o arilalquilo de uno de estos grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en el presente documento como adecuados para el grupo correspondiente.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "alquilamino" se refiere al radical -NR_aR_b, donde al menos uno, o ambos, de R_a y R_b son un grupo alquilo como se describen en el presente documento. Un grupo alquilamino C_{1-4} incluye -NH-alquilo C_{1-4} y -N(alquilo C_{1-4})₂; por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, y similares.

Como se usa en el presente documento, "aromático" se refiere a un resto en donde los átomos constituyentes constituyen un sistema anular insaturado, donde todos los átomos en el sistema anular tienen hibridación sp^2 y el número total de electrones π es igual a $4n+2$. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo sean solo átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y diferentes de carbono (véase Heteroarilo).

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un conjunto de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos que contiene de 6-14 átomos en el anillo donde todos los átomos del anillo son átomos de carbono. Típicamente, el arilo es un sistema anular aromático monocíclico de 6 miembros (átomos del anillo), bicíclico de 10 a 12 miembros o tricíclico condensado de 14 miembros. Los arilos de seis a catorce miembros incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, azuleno y antraceno.

Un arilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tio-alquilo C_{1-4} , alquenoiloxi C_{1-4} , alquinoiloxi C_{1-4} , halógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} , di-alquilaminocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilamino C_{1-4} , alquilcarbonil C_{1-4} -(alquil C_{1-4})amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente puede estar además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de grupos halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} .

Cuando un "arilo" se representa junto con otro radical como "arilalquilo", "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo", "ariloxicarbonilalquilo", la porción arilo tendrá el mismo significado que se ha descrito en la definición de "arilo" mencionada anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "ariloxi" se refiere al radical -O-arilo, en donde arilo es como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "bicíclico" o "biciclilo" se refiere a un conjunto de anillos de dos anillos donde los dos anillos están condensados, unidos por un enlace sencillo o unidos por dos átomos puenteados. Los anillos pueden ser un carbociclilo, un heterociclilo o una mezcla de los mismos.

Como se usa en el presente documento, "anillo puenteado" se refiere a un sistema anular policíclico donde dos átomos de anillo que son comunes a dos anillos no están unidos directamente entre sí. Uno o más anillos del sistema anular también pueden contener heteroátomos como átomos del anillo. Los ejemplos no exclusivos de anillos puenteados incluyen norbornanilo, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, adamantanilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" significa un radical que comprende un sistema anular hidrocarburo policíclico monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, puenteado o espiro, no aromático, saturado de 3 a 14 miembros en el anillo, donde todos los miembros del anillo son átomos de carbono. Los cicloalquilos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo y similares. Los cicloalquilos bicíclicos de ejemplo incluyen bicyclo[2.2.1]heptano, bicyclo[3.2.1]octanilo, bornilo, norbornanilo, decahidronaftilo, bicyclo[2.1.1]hexilo, bicyclo[2.2.1]heptilo, bicyclo[3.1.1]heptilo, bicyclo[2.2.2]octilo. Los grupos cicloalquilo tricíclicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantanilo.

Un cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquilimino, alquilo, alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , alquenoiloxi C_{1-4} , alquinoiloxi C_{1-4} , halógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} , di-alquilaminocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilamino C_{1-4} , alquilcarbonil C_{1-4} -(alquil C_{1-4})amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} , donde cada uno de los grupos hidrocarburo mencionados anteriormente (por ejemplo, residuos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi) puede estar además sustituido con uno o más residuos seleccionados independientemente en cada caso de grupos halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} .

Como se usa en el presente documento, "ciano" se refiere al radical -CN.

"CE₅₀", se refiere a la concentración molar de un inhibidor o modulador que produce una eficacia del 50 %.

"CI₅₀", se refiere a la concentración molar de un inhibidor o modulador que produce una inhibición de un 50 %.

Como se usa en el presente documento, "anillo condensado" se refiere a un conjunto de anillos múltiples en donde los anillos que comprenden el conjunto de anillos están unidos de manera que los átomos del anillo que son comunes a dos anillos están directamente unidos entre sí. Los conjuntos de anillos condensados pueden estar saturados, parcialmente saturados, pueden ser aromáticos, carbocíclicos, heterocíclicos y similares. Los

ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, benzofurano, purina, quinolina y similares.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" o alquilo sustituido con halo" se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de halo definidos en el presente documento. El haloalquilo puede ser mono-haloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo idénticos, o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. Se usan típicamente haloalquilo C_X y haloalquilo C_{X-Y} , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena alquilo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo C_{1-4} incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroerilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un conjunto de anillos aromáticos de 5 a 14 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros, un biciclo de 8 a 10 miembros o un sistema anular tricíclico de 13 a 14 miembros) que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O y S como átomos del anillo y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno de dichos anillos heteroarílicos pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre de dichos anillos heteroarílicos pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de 5 a 7 miembros típicos incluyen tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazol isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y similares. Los heteroarilos bicíclicos o tricíclicos de 8 a 14 miembros incluyen, pero sin limitación, los procedentes de benzo[b]furan, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, quinazolinilo, pteridinilo, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, quinolinilo, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, naftiridinilo, quinolizina, indol, isoindol, indazol, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, purinilo, carbazol, acridina, fenazina, fenotiaceno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-h]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona.

Un heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tio-alquilo C_{1-4} , alqueniloxi C_{1-4} , alquiniloxi C_{1-4} , halógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , alquilaminocarbonilo C_{1-4} , di-alquilaminocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilamino C_{1-4} , alquilcarbonil C_{1-4} -(alquil C_{1-4})amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} , donde cada uno de los grupos hidrocarburo mencionados anteriormente (por ejemplo, residuos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi) puede estar además sustituido con uno o más residuos seleccionados independientemente en cada caso de grupos halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} .

Cuando un heteroarilo se representa junto con otro radical como "heteroariloxi", "heteroariloxialquilo", "heteroariloxicarbonilo", la porción heteroarilo tendrá el mismo significado que se describe en la definición de "heteroarilo" mencionada anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico saturado de 4-15 miembros, que comprende 1-8 heteroátomos como átomos del anillo y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos se seleccionan de N, O y S, preferentemente O y N. Los átomos de nitrógeno del heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre del heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. El heterocicloalquilo puede incluir anillos condensados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Típicamente, el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, un sistema anular bicíclico de 7 a 12 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos, o un sistema anular tricíclico de 10 a 15 miembros que contiene de 1 a 7 heteroátomos. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros incluyen los procedentes de azetidina, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, morfina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, pirazolidinilo, pirrolidina, tetrahidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfina. Los ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico incluyen, pero sin limitación, oxabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[2.2.1]heptano, y similares.

Un heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-5 sustituyentes (tales como uno, o dos, o tres), cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquilimino, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alquenoiloxi C₁₋₄, alquinoiloxi C₁₋₄, halógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquilcarbonil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄)amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₄, donde cada uno de los grupos hidrocarburo mencionados anteriormente (por ejemplo, residuos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi) puede estar además sustituido con uno o más residuos seleccionados independientemente en cada caso de grupos halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄.

Cuando un heterocicloalquilo forma parte de otros grupos como "heterocicloalquil-alquilo", "heterocicloalcoxi", "heterocicloalquil-arilo", la porción heteroarilo tendrá el mismo significado que se ha descrito en la definición mencionada anteriormente de "heteroarilo"

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un sistema anular monocíclico o policíclico, parcialmente saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 14 miembros que contiene al menos un resto de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, SO, SO₂, (C=O) y S, y preferentemente N, O, S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales en cada anillo. El heterociclilo, como se define en el presente documento, también incluye sistemas anulares policíclicos que contienen un anillo completamente saturado condensado a un anillo completamente insaturado. Los ejemplos de heterociclilo monocíclico incluyen los procedentes de pirrolina, imidazolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 2H-pirano, 4H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, y similares. Los ejemplos de heterociclilo policíclico incluyen los procedentes de indolina, 3H-indol, carbazol, indeno, dihidrobenzo[b][1,4]dioxina fluoreno, fenoxazina, y similares.

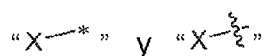
Como se usa en el presente documento, hidroxí se refiere al radical -OH.

"Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o pueden ser activos de por sí como inhibidores. Los ejemplos de un grupo protegido incluyen, pero sin limitación, acetilo, tetrahidropirano, éter metoximetílico, éter β-metoxietimetílico, p-metoxibencilo, éter metiltiometílico, pivaloilo, éter silílico, carbobenciloxi, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, p-metoxifenilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, acetales, cetales, acilales, ditianos, ésteres metílicos, ésteres bencílicos, ésteres *tert*-butílicos y ésteres silílicos. Se puede consultar una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Como se usa en el presente documento, "sin sustituir o sustituido" u "opcionalmente sustituido" indican el sustituyente unido en la valencia disponible de un grupo o radical nombrado. Como se usa en el presente documento, "sin sustituir" indica que el grupo o radical nombrado no tendrá más sustituyentes distintos de hidrógeno. Como se usa en el presente documento, "sustituido" u "opcionalmente sustituido" indica que al menos uno de los átomos de hidrógeno disponibles del grupo o radical nombrado ha sido (o puede ser) reemplazado por un sustituyente distinto de hidrógeno.

A menos que se especifique lo contrario, los ejemplos de sustituyentes pueden incluir, pero sin limitación, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi C₁₋₆, ariloxi de 6 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino C₁₋₆, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₆, carbonil-alquilo C₁₋₆, tiocarbonil-alquilo C₁₋₁₀, sulfonil-alquilo C₁₋₆, sulfinil-alquilo C₁₋₆, azaalquilo C₁₋₁₀, imino-alquilo C₁₋₆, cicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 3 a 12 miembros, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 15 miembros, aril-alquilo C₁₋₆ de 6 a 10 miembros, heteroaril-alquilo C₁₋₆ de 5 a 10 miembros, bicicloaril-alquilo C₁₋₆ de 10 a 12 miembros, heterobicicloaril-alquilo C₁₋₆ de 9 a 12 miembros, cicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, bicicloalquilo de 9 a 12 miembros, heterobicicloalquilo de 3 a 12 miembros, arilo de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros,

Como se usa en el presente documento, "sulfonilo" significa el radical -S(O)₂-. Cabe señalar que el término "sulfonilo" cuando se refiere a un sustituyente monovalente puede referirse alternativamente a un grupo sulfonilo sustituido, -S(=O)₂R, donde R es hidrógeno o un sustituyente distinto de hidrógeno en el átomo de azufre que forma diferentes grupos sulfonilo, incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.



son símbolos que representan el punto de unión del radical X a otra parte de la molécula.

Cualquier definición en el presente documento puede usarse junto con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se

une al resto principal. Por ejemplo, el grupo compuesto alcóxialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula principal a través de un grupo alquilo.

Se observa con respecto a todas las definiciones proporcionadas en el presente documento que las definiciones deben interpretarse como abiertas en el sentido de que pueden incluirse sustituyentes adicionales a los especificados. Por lo tanto, un alquilo C_1 indica que hay un átomo de carbono, pero no indica cuáles son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por lo tanto, un alquilo C_1 comprende metilo (es decir, $-CH_3$), así como $-CR_aR_bR_c$, donde R_a , R_b y R_c pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o cualquier otro sustituyente donde el átomo unido al carbono no sea un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, $-CF_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2CN$, por ejemplo, son todos alquilo C_1 .

"Condrocitos" se refiere a células de cartílago. Los condrocitos producen y mantienen la matriz cartilaginosa que está compuesta de colágeno y proteoglicanos. Los condrocitos se obtienen de la diferenciación de células madre mesenquimales (MSC). Las MSC son células madre multipotentes que pueden diferenciarse en varios tipos diferentes de células, incluyendo, pero sin limitación, osteoblastos, condrocitos y adipocitos. La diferenciación es el proceso por el cual se forma un tipo de célula especializada a partir de un tipo de célula menos especializada, por ejemplo, un condrocito a partir de una MSC.

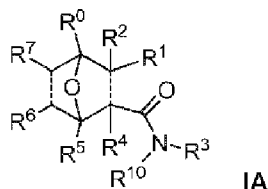
"Ácido hialurónico" se refiere a derivados de ácido hialurónico que incluyen ésteres de ácido hialurónico, sales de ácido hialurónico y también incluye el término hialuronano. La designación también incluye formas de hialuronanos de bajo y alto peso molecular y hialuronanos o hilanos reticulados. Los ejemplos de tales hialuronanos son Synvisc[™] (Genzyme Corp. Cambridge, Mass.), ORTHOVISC[™] (Anika Therapeutics, Woburn, Mass.) y HYALGAN[™] (Sanofi-Synthelabo Inc., Malvern, Pa.).

Descripción de las realizaciones preferidas

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de dichos compuestos para tratar o prevenir el daño articular resultante de una lesión articular y la artritis. En particular, los compuestos se pueden usar para tratar daño articular agudo, osteoartritis, artritis traumática, enfermedad degenerativa del disco y artritis reumatoide sistémica.

I. Compuestos de la invención

En una primera realización, el compuesto es de fórmula IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

"—" representa un enlace sencillo o doble;

R^0 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 se selecciona de ciano, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 9 miembros, en donde

el heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros; en donde

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , amino y alquilamino C_{1-6} ;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$, en donde R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes

seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, R³ se selecciona de cicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterociclilo de 6 y 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R³ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano; y

R² y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R² y R⁴ tomados juntos forman un anillo ciclopropilo condensado al anillo bicíclico; o R² y R⁴ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R² y R⁴ están unidos; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁵ y R¹⁰ tomados con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros condensado al anillo bicíclico,

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R⁶ y R⁷ están unidos; y

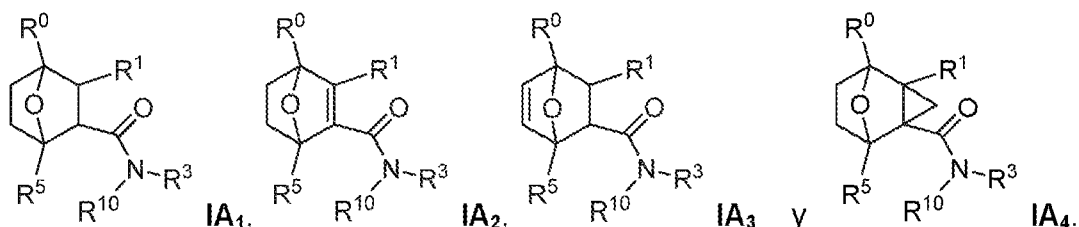
R⁷ están unidos; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

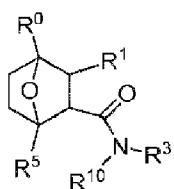
En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con las realizaciones anteriores, R⁶ es hidrógeno.

En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁷ es hidrógeno.

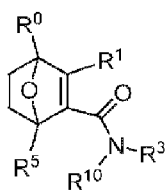
En otra realización, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto de la invención es de una fórmula seleccionada de una de las fórmulas a continuación:



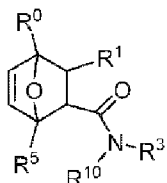
En otra realización, de acuerdo con la primera o segunda realización, el compuesto de la invención es de fórmula IA₁:



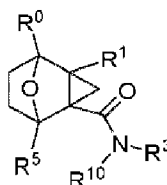
En otra realización más, de acuerdo con la primera o segunda realización, el compuesto de la invención es de fórmula IA₂:



En otra realización más, de acuerdo con la primera o segunda realización, el compuesto de la invención es de fórmula IA₃:



Aún en otra realización, de acuerdo con la primera o segunda realización, el compuesto de la invención es de fórmula IA₄:



En otra realización más del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁰ es hidrógeno.

En otra realización más del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁵ es hidrógeno.

En otra realización más del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona de heterocicloalquilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 9 miembros, en donde el heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona de ciano, -C(O)NH₂, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirranilo, fenilo, pirazólo, oxadiazolilo,

piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo e indazolilo, en donde el piperidinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirano, fenilo, pirazoilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o indazolilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona de pirazoilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde el pirazoilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo, en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; y

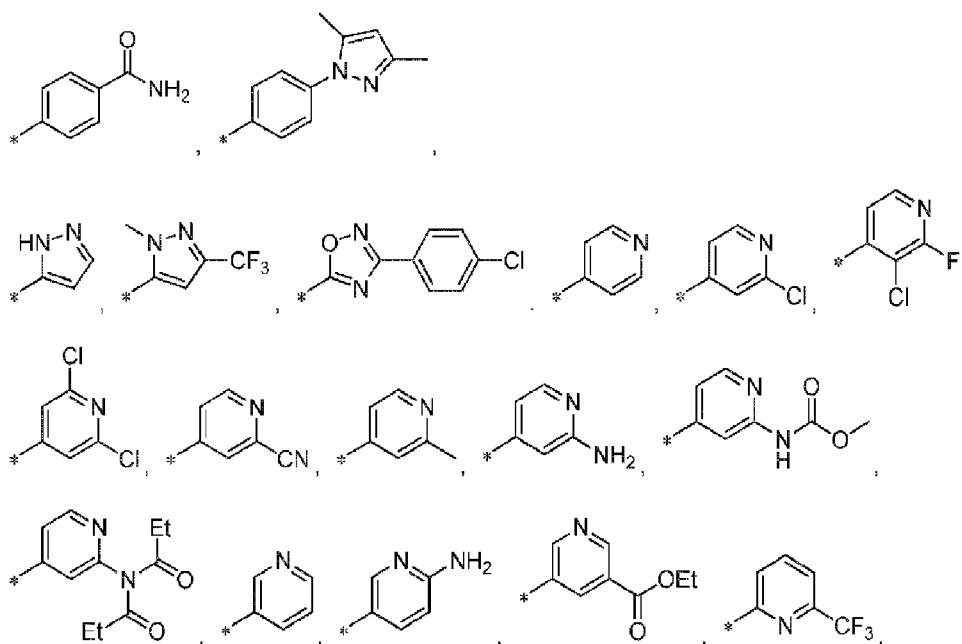
el sustituyente heterocicloalquilo o fenilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

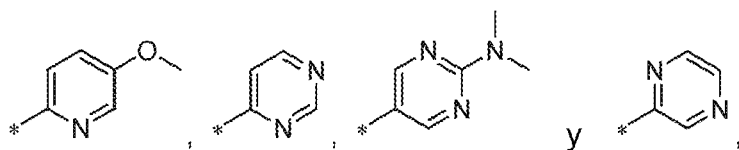
Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona de pirazoilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, NR^{14a}R^{14b}, tetrahidropirano, pirrolidinilo sustituido con hidroxilo, en donde

R¹³ es alquilo C₁₋₆, amino o alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₆.

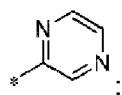
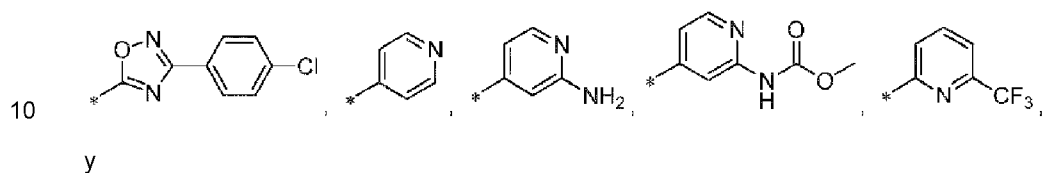
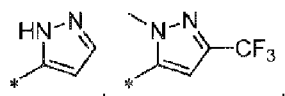
Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona de





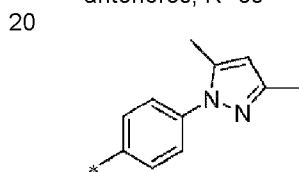
en donde "*" representa el punto de unión de R¹ al anillo central bicíclico.

- 5 Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de la primera a undécima realizaciones anteriores, R¹ se selecciona de

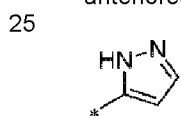


15 en donde "*" representa el punto de unión de R¹ al anillo central bicíclico.

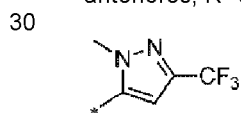
Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es



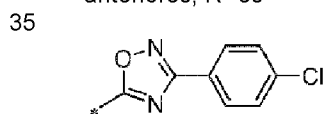
Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es



Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es

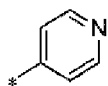


Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es



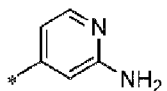
En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es

40



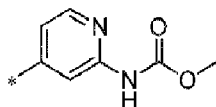
En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es

5



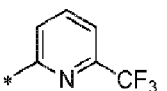
En otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es

10



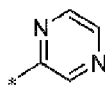
Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es

15



Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es

20



Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R³ es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

25

el fenilo o heteroarilo de R³ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde

30

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo o ciano.

35

Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R³ se selecciona de ciclohexilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, en donde el ciclohexilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde

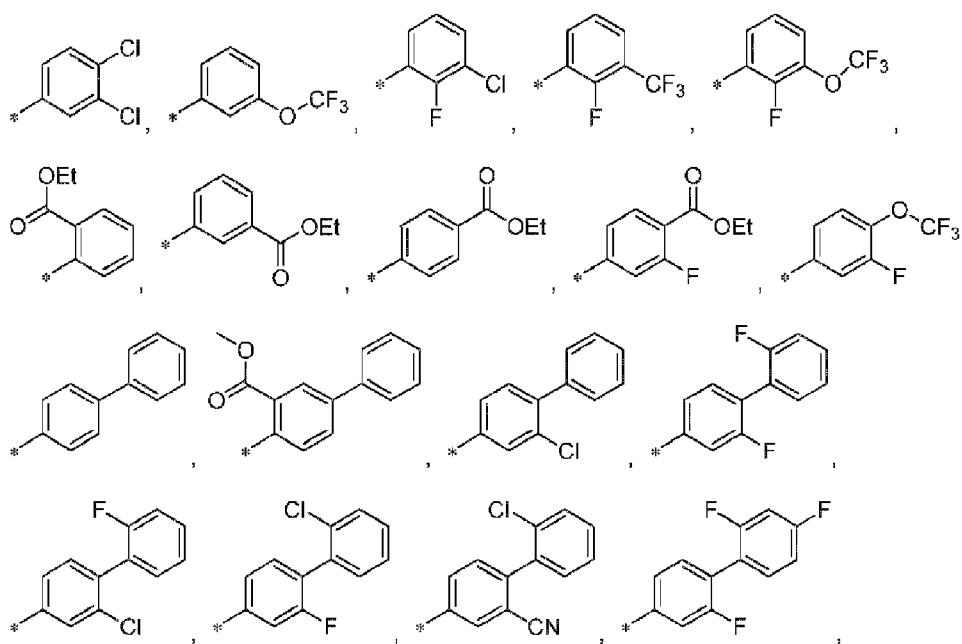
40

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆; y

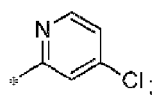
el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes independientemente de halo o ciano.

45

Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones, R³ se selecciona de:

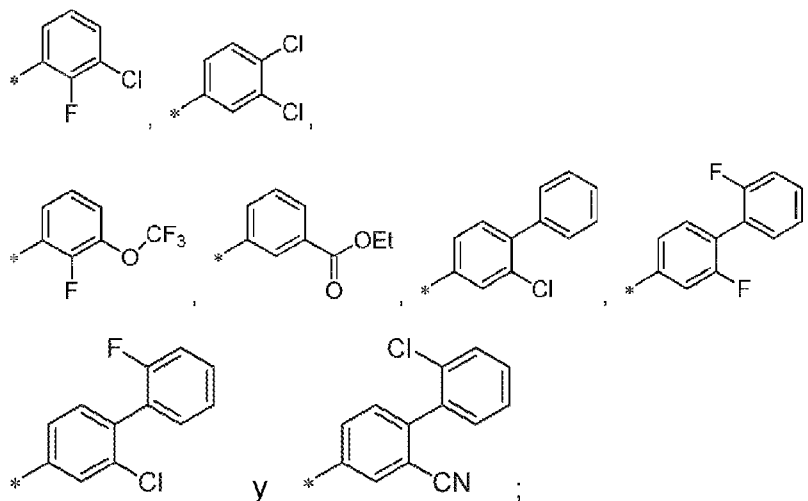


y



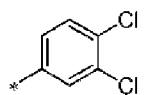
en donde "*" representa el punto de unión de R^3 a N.

- 15 Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R^3 se selecciona de:

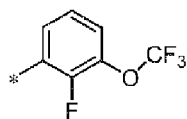


en donde "*" representa el punto de unión de R^3 a N.

- 25 Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, R^3 es

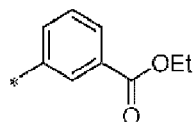


Aún en otra realización, R^3 es



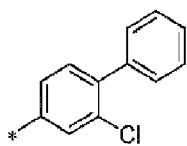
Aún en otra realización, R³ es

5



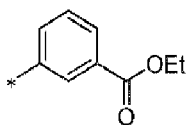
Aún en otra realización, R³ es

10



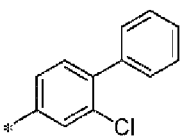
Aún en otra realización, R³ es

15



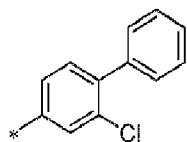
Aún en otra realización, R³ es

20

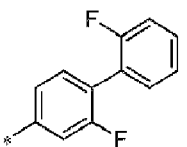


Aún en otra realización, R³ es

25

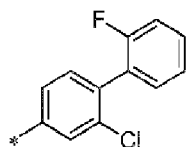


Aún en otra realización, R³ es

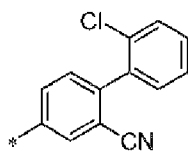


Aún en otra realización, R³ es

30

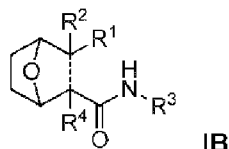


Aún en otra realización, R³ es



Aún en otra realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera de la primera a cuadragésima primera realizaciones anteriores, R^{10} es hidrógeno.

En una realización especial, el compuesto de la invención es de fórmula IB:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un enantiómero del mismo, o una mezcla de los enantiómeros respectivos del mismo, en donde

"—" representa un enlace sencillo o doble;

R^1 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

el fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R^{13} es alquilo C_{1-6} o amino;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{15}$ y $-C(O)OR^{15}$, en donde R^{15} es alquilo C_{1-4} ; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ;

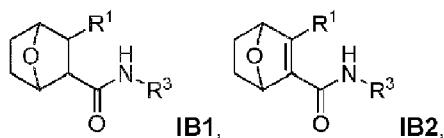
R^3 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo, en donde

R^{16} es alquilo C_{1-6} ; y

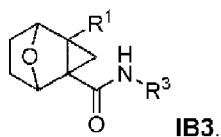
el heterocicloalquilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de halo y ciano;

R^2 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^2 y R^4 tomados juntos forman un ciclopropilo condensado al anillo bicíclico, o R^2 y R^4 tomados juntos forman un enlace, que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R^2 y R^4 están unidos.

En algunas realizaciones de acuerdo con la realización especial anterior, el compuesto de la invención es de una fórmula seleccionada de las fórmulas:



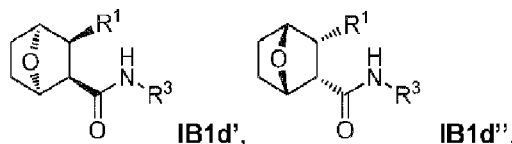
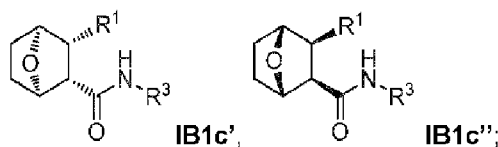
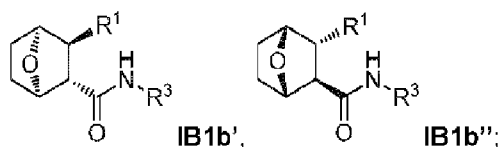
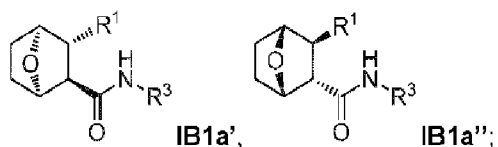
y



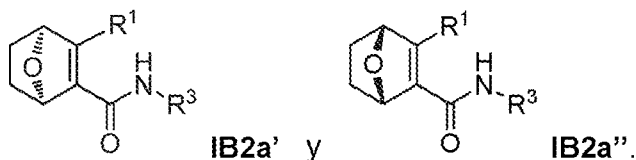
Se observa que los compuestos de la invención pueden poseer átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y estereoisómeros individuales, y mezclas de los estereoisómeros están todos destinados a estar abarcados dentro del alcance de la presente invención. Particularmente, la presente invención contempla que los compuestos de la invención pueden obtenerse y usarse como diastereoisómeros individuales que pueden obtenerse y usarse como mezclas enantioméricamente enriquecidas de dos enantiómeros, u ocasionalmente como un enantiómero individual. En algunas realizaciones de la invención, una fórmula mostrada en el presente documento como un estereoisómero individual incluye el enantiómero del compuesto representado y mezclas de los enantiómeros, a menos que se especifique lo contrario. Cuando un compuesto se describe como un diastereómero individual o un enantiómero individual, se entiende que una muestra del compuesto puede contener aún pequeñas cantidades de otros diastereómeros o del enantiómero opuesto. Típicamente, cuando un compuesto se describe como un isómero, diastereómero o enantiómero individual, la estructura especificada representa al menos el 90 % en peso del peso total del compuesto representado más sus isómeros; preferentemente, el isómero, diastereómero o enantiómero especificado representa al menos el 95 % en peso del peso total, incluidos otros isómeros.

Los compuestos de la invención En la presente solicitud, los estereoisómeros se identifican por su fórmula estructural, un identificador diastereoisomérico y un identificador enantioisomérico. Por ejemplo, la fórmula **IB1a'** identifica que el compuesto es de fórmula IB1 (véase anteriormente), la "a" representa un diastereómero específico y la "'" o "" representa un enantiómero específico. Además, para facilitar la presentación, los compuestos están representados por la estructura o el nombre de uno de los enantiómeros, pero a menos que se indique lo contrario, la estructura o el nombre designan una mezcla enantiomérica.

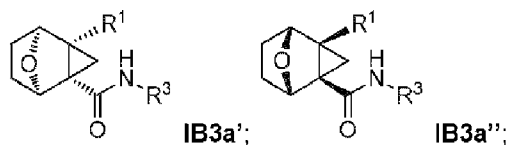
En algunas realizaciones de acuerdo con la realización especial anterior, el compuesto de la invención se selecciona de los estereoisómeros de fórmula IB1, incluyendo:



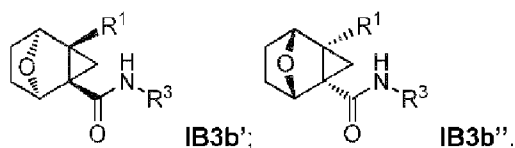
En algunas otras realizaciones de acuerdo con la realización especial anterior, el compuesto de la invención se selecciona de los estereoisómeros de fórmula IB2, incluyendo:



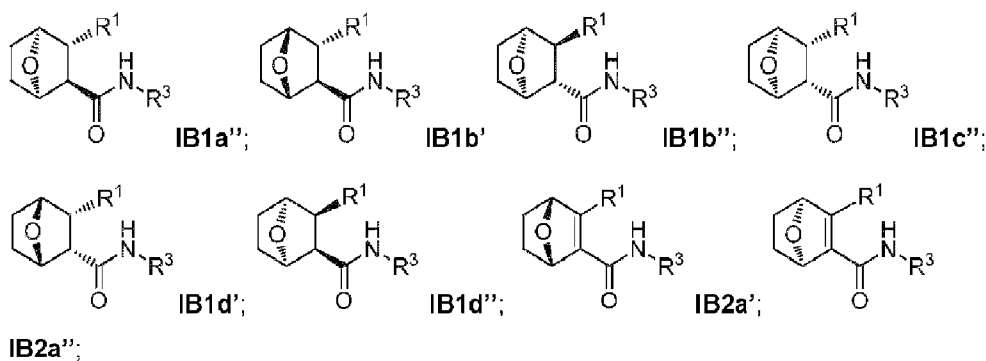
En algunas otras realizaciones de acuerdo con la realización especial anterior, el compuesto de la invención se selecciona del estereoisómero de formula IB3, incluyendo:



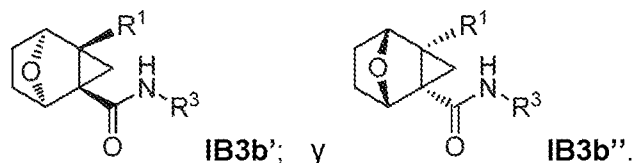
5



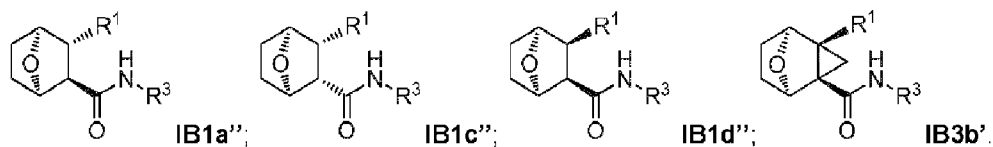
10 En algunas otras realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona del estereoisómero individual de formula IB, incluyendo:



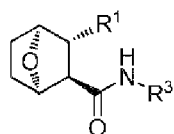
15



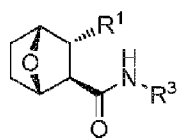
20 En algunas otras realizaciones, el compuesto de la invención se selecciona de un estereoisómero individual de formula IB, incluyendo:



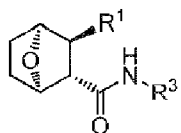
25 En una realización de acuerdo con la realización especial anterior, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB1a''



En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB1b'

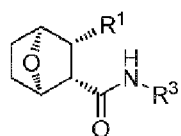


En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB1b''



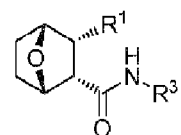
5

En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB1c'



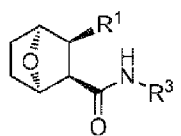
10

En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB1d'



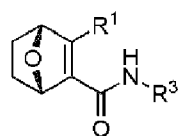
15

En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB1d''

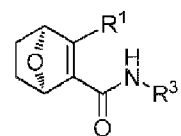


20

En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB2'

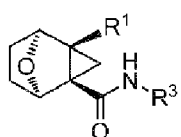


En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB2''



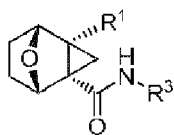
25

En otra realización, el compuesto de la invención es de formula IB3b'



30

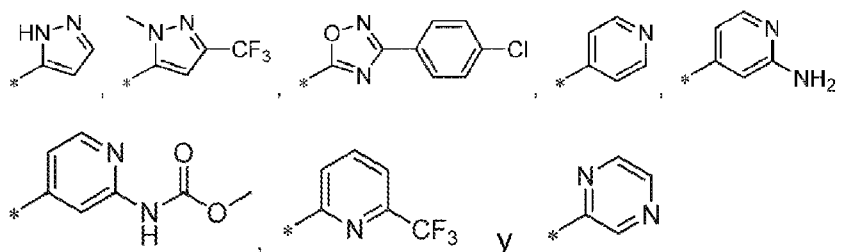
En otra realización, el compuesto de la invención es un estereoisómero individual de formula IB3b''



En una realización del compuesto de la invención, de acuerdo con una cualquiera la realización especial anterior y otras realizaciones, R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sin sustituir o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y NHR^{14b} , en donde R^{14b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

En otra realización del compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera la realización especial anterior y otras realizaciones, R^1 se selecciona de pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde el pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo está sin sustituir o sustituido con $-NH_2$, $-NHC(O)OCH_3$ o trifluorometilo.

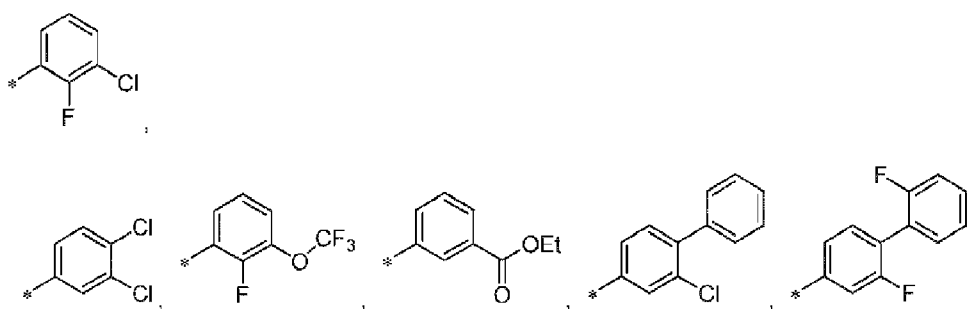
En otra realización del compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera la realización especial anterior y otras realizaciones, R^1 se selecciona de

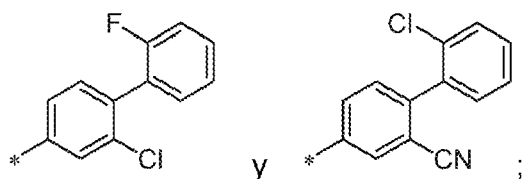


, en donde "*" representa el punto de unión de R^1 al anillo central bicíclico.

Aún en otra realización del compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera la realización especial anterior y otras realizaciones, R^3 es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y fenilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, en donde R^{16} es alquilo C_{1-6} , y el sustituyente fenilo de R^3 está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano.

Aún en otra realización del compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de la realización especial anterior y las realizaciones, R^3 se selecciona de





en donde "*" representa el punto de unión de R³ a N.

- 5 Los ejemplos particulares de los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el enantiómero correspondiente de los mismos, de acuerdo con la presente invención incluyen (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(etilsulfonamido)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 2-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo; (1S,2S,3R,4R)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(N-propionilpropionamido)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-propionamidopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3R,4S)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 5-cloro-2-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de metilo; (1R,2S,3S,4S)-3-(4-carbamoilfenil)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(2'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(5-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(4-carbamoilfenil)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (3aR,6R,7S,7aS)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-7-(piridin-4-il)-2,3,7,7a-tetrahydro-3a,6-epoxiisoidol-1(6H)-ona; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4R)-N-(2-fenilpirimidin-5-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 2-fluoro-4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1S,4S)-3-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 5-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)nicotinato de etilo; (1S,4S)-3-ciano-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 5-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)nicotinato de etilo; (1S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 5-cloro-2-((1S,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-eno-2-carboxamido)benzoato de metilo; (1R,2S,3S,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-

carboxamida; (1S,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 2-morfolino-4-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

5 (1R,2R,3R,4S)-3-ciano-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1S,4R)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

10 (1R,2R,3R,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

15 2-fluoro-4-((1S,4R)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3S,4S)-3-(6-acetamidopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

20 4-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo; (1R,2R,3R,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,4S,5S)-N-(4'-cloro-2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-3-ciano-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

25 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,4S,5S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

30 (1R,2R,3R,4S)-3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

35 (1R,2R,4S,5S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,4-dimetil-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-3-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,4S,5S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1S,4S)-3-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-cloropiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,2R,3R,4R)-3-ciano-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

40 1R,2S,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1R,2R,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,2R,3S,4R)-N2-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxamida; (1R,2R,4S,5S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-cloro-2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

65 (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2S,3S,4R)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-
 carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((2R)-6-(trifluorometil)piperidin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-
 5 2-carboxamida; 4-((1S,2S,3R,4S)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-
 carboxamido)benzoato de etilo; 3-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-
 carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2S,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1S,4S)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-
 10 2-carboxamido)benzoato de etilo; (1S,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-
 5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1S,2S,3R,4S)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-
 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 5-cloro-2-((1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-
 carboxamido)benzoato de metilo; (1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-
 pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-
 15 oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-
 1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; 4-fluoro-3-((1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de metilo; (1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1S,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirazin-2-
 20 il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-
 il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; 4-((1R,4S)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-
 (6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirazin-2-il)-
 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-
 25 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloro-2-cianofenil)-3-(piridin-4-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-
 carboxamido)benzoato de etilo; (1R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-
 30 oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(5-metoxipiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-
 2-carboxamido)benzoato de etilo; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-
 pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-
 metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-
 (trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-
 35 diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-
 diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(2-
 fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; 4-
 ((1R,2R,3R,4S)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato
 de etilo; (1R,2S,3R,4S)-N-ciclohexil-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(2-cloro-
 40 [1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(5-
 cloro-4-metilpiridin-2-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-
 diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(2,3-
 dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(2,2'-difluoro-
 [1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(3-cloro-2-
 45 fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-
 4-il)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-
 (2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-
 3-(trifluorometil)fenil)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(3-fluoro-4-
 (trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(5-cloropiridin-2-
 50 il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-
 metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-
 (piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-
 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-
 3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(pirazin-2-il)-7-
 55 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; y (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cianofenil)-3-(piridin-4-il)-7-
 oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

Se observa que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente
 60 aceptable. Se observa además que el compuesto de la presente invención puede comprender un único
 enantiómero, o una mezcla de los enantiómeros correspondientes.

En los Ejemplos, más adelante, se detallan más compuestos de la invención.

Como se usa en el presente documento, la expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a
 65 cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la

presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles en su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o una mezcla de los enantiómeros correspondientes, y racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Generalmente, una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando es apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen girar el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio. Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos se pueden encontrar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros tales como racematos y mezclas de diastereómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos esos isómeros posibles, incluidas las mezclas diastereoméricas, la mezcla de enantiómeros y las formas ópticamente puras. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

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

Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 4.^a edición, marzo, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992). Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios puede resolverse en los enantiómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base con actividad óptica, y liberando el compuesto ácido o básico con actividad óptica. En particular, puede emplearse, por lo tanto, un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido con actividad óptica, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Como se usan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácidos o de adición de bases de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que normalmente no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro tipo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de tipo acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se realizan típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, siempre que sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o pueden incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluidas las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o

la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo incrementada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. Como se usa en el presente documento, la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, tal compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

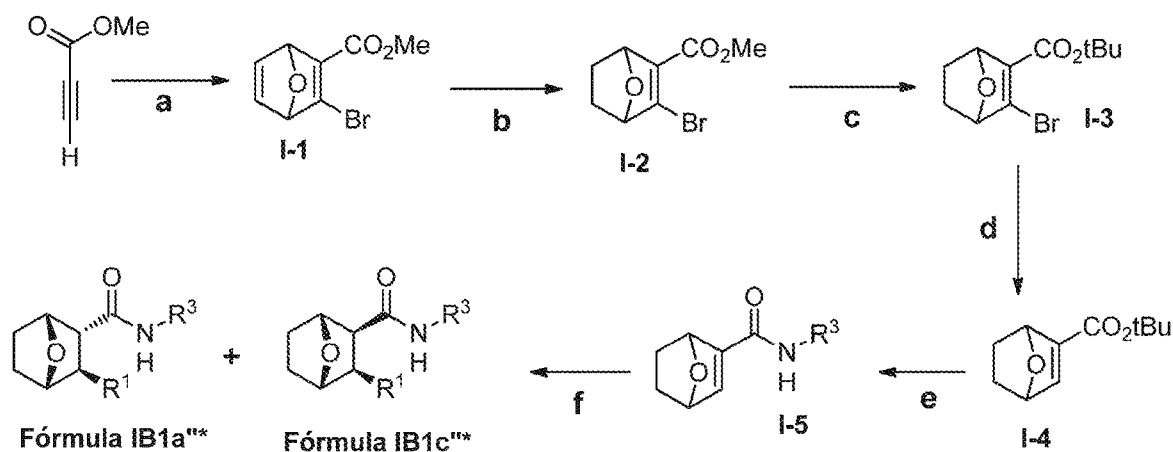
Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores de puentes de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

II. Preparación de los compuestos de la invención

La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas 1-6 proporcionadas a continuación, donde R^1 y R^3 y las fórmulas son como se definen en la Descripción detallada de la invención. Los siguientes esquemas de reacción se proporcionan a modo de descripciones ilustrativas, no limitantes, de la síntesis de compuestos de la invención. Se proporcionan descripciones detalladas de la síntesis de compuestos de la invención en los Ejemplos, a continuación.

Ruta sintética general 1

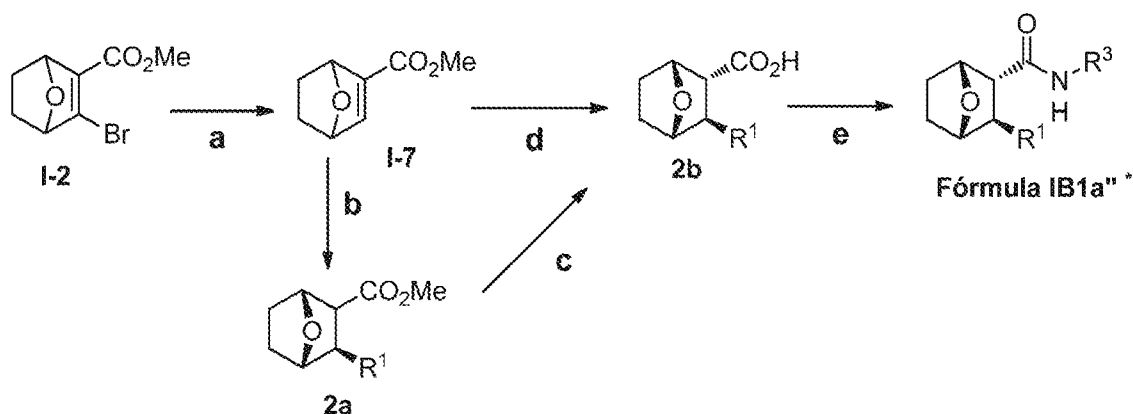


** El producto incluye una mezcla de las fórmulas que se muestran y sus enantiómeros correspondientes.

5 Condiciones de reacción:

- El intermedio I-1 se puede preparar a partir de propiolato de metilo mediante bromación, seguida de una reacción de Diels-Alder con furano. Se conocen métodos para la bromación, usando N-bromosuccinimida o agentes de bromación similares en presencia de un catalizador de plata, tal como nitrato de plata en un disolvente polar tal como acetona o MEK. La cicloadición de Diels-Alder se produce con un calentamiento suave (aproximadamente 80 °C) en exceso de furano.
- El compuesto I-2 se puede preparar mediante hidrogenación de I-1 usando un catalizador de paladio a baja presión de hidrógeno en un disolvente no prótico tal como acetato de etilo.
- El compuesto I-3 se puede preparar a partir de I-2 mediante hidrólisis del éster metílico en condiciones convencionales, seguida de la formación del éster t-butilico. La hidrólisis se produce en condiciones suaves usando una base acuosa (por ejemplo, hidróxido de litio, temperatura ambiente) en una mezcla de disolventes que típicamente contiene un alcohol y un codisolvente miscible en agua, tal como THF. La formación del éster t-butilico se puede lograr en condiciones conocidas, tales como calentamiento suave (por ejemplo, 40-80 °C) con un exceso de DMF di-t-butil acetal en tolueno.
- El compuesto I-3 se desbroma convenientemente para obtener el compuesto I-4 usando una reducción de metal disolvente, tal como una reacción con cinc en una mezcla acuosa ligeramente ácida. Se usa un codisolvente adecuado, tal como THF, y un ácido suave, tal como ácido fórmico o acético. La reacción se puede realizar a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente.
- El éster t-butilico del compuesto I-4 se puede hidrolizar en condiciones ácidas, usando un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, en un disolvente aprótico polar adecuado, tal como dioxano, para producir el ácido carboxílico libre. Las condiciones de formación de amida convencionales se pueden usar para preparar la amida I-5. Por ejemplo, el ácido carboxílico se puede tratar con una anilina deseada y un agente deshidratante tal como una carbodiimida (DCC, EDCI) y DMAP catalítico en piridina.
- La arilación del compuesto I-5 con un éster de boronato de arilo se puede lograr con un catalizador de dímero de rodio y BINAP con base acuosa en dioxano, con calentamiento por microondas a aproximadamente 100 °C. La arilación proporciona una mezcla de isómeros *cis* y *trans* que se pueden separar; el isómero *trans* es típicamente el producto principal, con el grupo arilo añadido *syn* al puente éter del producto.

Ruta sintética general 2



* El producto es una mezcla de fórmula IB1a' y el enantiómero correspondiente.

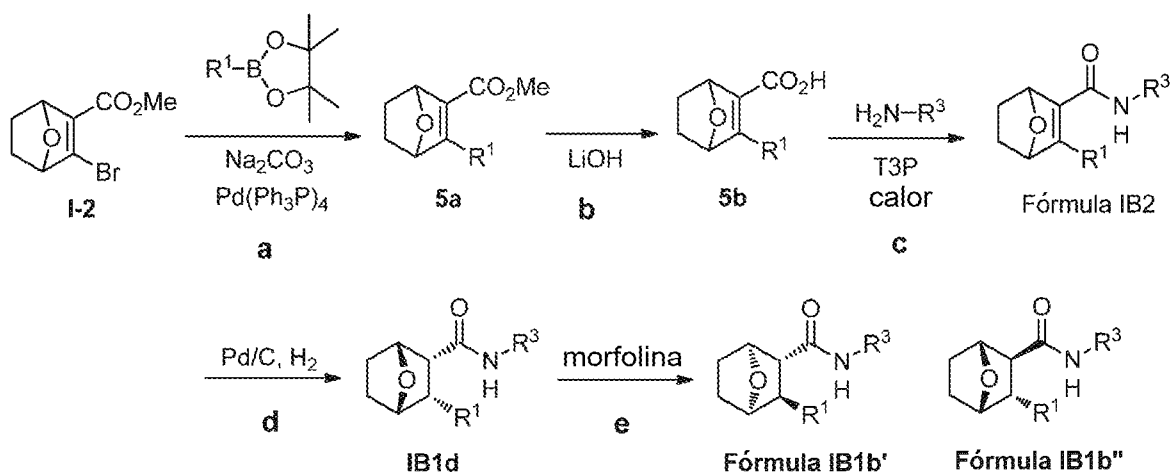
5 Condiciones de reacción:

a. El compuesto **I-2**, que se obtiene mediante la ruta sintética general 1, se puede desbromar con cinc en ácido acético acuoso en condiciones suaves, por ejemplo, de 0 °C a temperatura ambiente.

10 b-c o d. La arilación del compuesto **I-7** con un éster de boronato de arilo se realiza con un catalizador de rodio dimérico más BINAP y una base acuosa en dioxano, con calentamiento por microondas a aproximadamente 100 °C. La arilación proporciona una mezcla de isómeros *cis* y *trans* que se pueden separar; el isómero *trans* es típicamente el producto principal, con el grupo arilo añadido *syn* al puente éter del producto. La hidrólisis del ácido carboxílico libre se puede lograr con una base acuosa y un codisolvente orgánico, ya sea en el mismo recipiente que la arilación, o el éster se puede aislar y a continuación hidrolizar en una etapa separada.

15 e. La formación del producto de amida se puede lograr usando condiciones de formación de amida conocidas, tal como tratar el ácido más la anilina o amina deseada con T3P (anhídrido fosfónico de propilo) y una base de amina (diisopropiletilamina, trietilamina) en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo más DMF, a temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta aproximadamente 100 °C.

25 Ruta sintética general 3



Condiciones de reacción:

30 a. El intermedio **5a** se puede preparar a partir del intermedio **I-2** usando condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. Típicamente, una mezcla de bromuro, éster borónico, base y tetraquis en 3:1 de 1,4-dioxano:agua se calentó (aprox. 100 °C) durante 30 minutos en un reactor para microondas.

35 b. El compuesto **5b** se puede preparar a partir de **5a** mediante hidrólisis del éster metílico en condiciones convencionales. La hidrólisis se produce en condiciones suaves usando una base acuosa (por ejemplo,

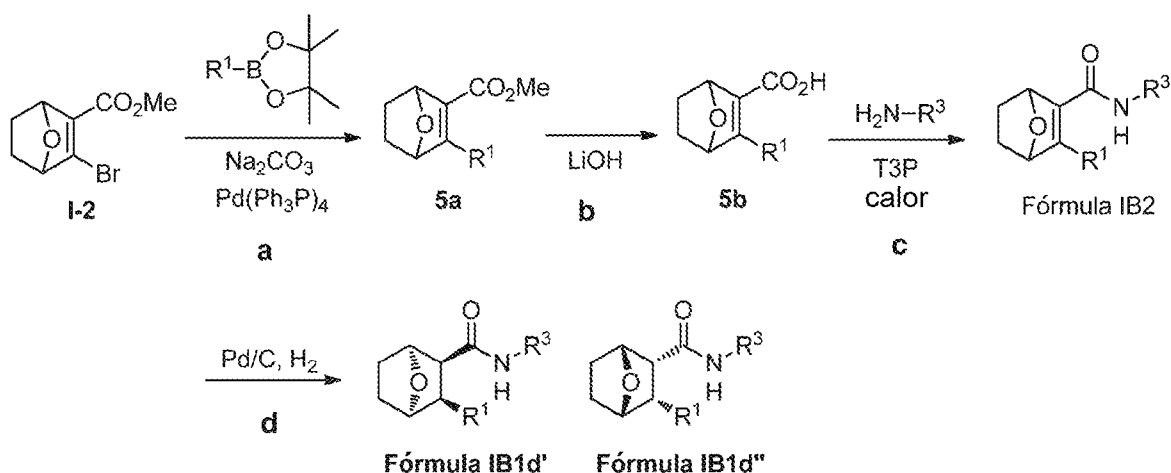
hidróxido de litio, temperatura ambiente) en una mezcla de disolventes que típicamente contiene un alcohol y un codisolvente miscible en agua, tal como THF.

c. La formación del producto de amida se puede lograr usando condiciones de formación de amida conocidas, tal como tratar el ácido más la anilina o amina deseada con T3P (anhídrido fosfónico de propilo) y una base de amina (diisopropiletilamina, trietilamina) en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo a temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta aproximadamente 80 °C.

d. El compuesto **IB1d** se puede preparar mediante hidrogenación de **IB2** usando un catalizador de paladio a baja presión de hidrógeno en un disolvente tal como acetato de etilo.

e. El compuesto **IB1b** (enantiómeros **IB1b'** y **IB1b''**) se puede preparar calentando (aprox. 80 °C) una solución de **IB1d** en morfolina.

Ruta sintética general 4



Condiciones de reacción:

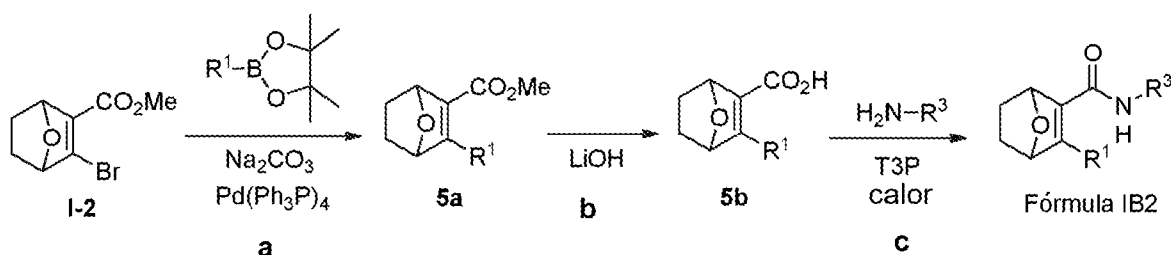
a. El intermedio **5a** se puede preparar a partir del intermedio **I-2** usando condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. Típicamente, una mezcla de bromuro, éster borónico, base y tetraquis en 3:1 de 1,4-dioxano:agua se calentó (aprox. 100 °C) durante 30 minutos en un reactor para microondas.

b. El compuesto **5b** se puede preparar a partir de **5a** mediante hidrólisis del éster metílico en condiciones convencionales. La hidrólisis se produce en condiciones suaves usando una base acuosa (por ejemplo, hidróxido de litio, temperatura ambiente) en una mezcla de disolventes que típicamente contiene un alcohol y un codisolvente miscible en agua, tal como THF.

c. La formación del producto de amida se puede lograr usando condiciones de formación de amida conocidas, tal como tratar el ácido más la anilina o amina deseada con T3P (anhídrido fosfónico de propilo) y una base de amina (diisopropiletilamina, trietilamina) en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo a temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta aproximadamente 80 °C.

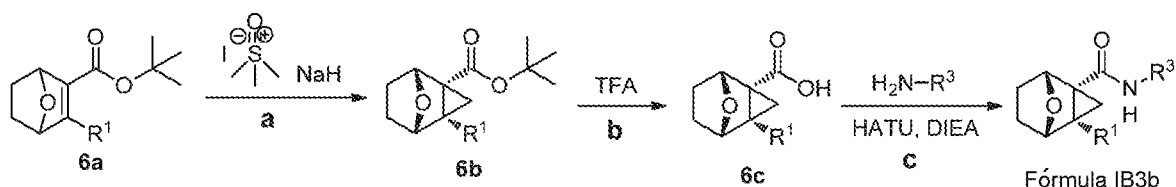
d. El compuesto **IB1d** (enantiómeros **IB1d'** y **IB1d''**) se puede preparar mediante hidrogenación de **IB2** usando un catalizador de paladio a baja presión de hidrógeno en un disolvente tal como acetato de etilo.

Ruta sintética general 5



Condiciones de reacción:

- a. El intermedio **5a** se puede preparar a partir del intermedio **I-2** usando condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. Típicamente, una mezcla de bromuro, éster borónico, base y tetraquis en 3:1 de 1,4-dioxano:agua se calentó (aprox. 100 °C) durante 30 minutos en un reactor para microondas.
- b. El compuesto **5b** se puede preparar a partir de **5a** mediante hidrólisis del éster metílico en condiciones convencionales. La hidrólisis se produce en condiciones suaves usando una base acuosa (por ejemplo, hidróxido de litio, temperatura ambiente) en una mezcla de disolventes que típicamente contiene un alcohol y un codisolvente miscible en agua, tal como THF.
- c. La formación del producto de amida se puede lograr usando condiciones de formación de amida conocidas, tal como tratar el ácido más la anilina o amina deseada con T3P (anhídrido fosfónico de propilo) y una base de amina (diisopropiletilamina, trietilamina) en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo a temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta aproximadamente 80 °C.

Ruta sintética general 6

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utilice un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier fase de los mismos como material de partida y se realicen las etapas restantes o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se usen en forma de sus sales o material ópticamente puro.

Condiciones de reacción:

- a. El intermedio **6b** se puede preparar a partir del intermedio **6a** usando condiciones de ciclopropanación conocidas. Típicamente, una mezcla de yoduro de trimetilsulfonio en un disolvente, tal como DMSO, se trató con NaH seguido de **6a** y se calentó suavemente (aprox. 50 °C) durante una noche.
- b. El compuesto **6c** se puede preparar a partir de **6b** mediante condiciones de desprotección convencionales. Típicamente, una solución de **6b** en un disolvente, tal como DCM, se trató con TFA y se agitó a temperatura ambiente.
- c. La formación de **IB3b** se puede realizar usando condiciones de formación de amida conocidas, tal como tratamiento del ácido más la anilina o amina deseada con HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) y una base amina (diisopropiletilamina, trietilamina) en un disolvente orgánico, tal como EtOAc a temperatura ambiente o a temperatura elevada hasta aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

III. Métodos de uso terapéutico de los compuestos y la composición de la invención, e indicaciones

La presente invención proporciona un método para tratar, mejorar o prevenir la artritis o una lesión articular en un mamífero que lo necesite, incluyendo el método la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en donde el sujeto tiene o está en riesgo de padecer daño articular o artritis. La invención también proporciona un método para tratar, mejorar o prevenir la artritis o una lesión articular en un paciente humano, comprendiendo el método: administrar a una articulación del paciente una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, tratando, mejorando o previniendo de este modo la artritis o lesión articular en el paciente. En algunas realizaciones, el paciente padece artritis o una lesión articular. En algunas realizaciones, el individuo no padece, pero corre el riesgo de padecer, artritis o una lesión articular. En algunas realizaciones, la artritis es osteoartritis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria. En algunas realizaciones, la composición administrada al individuo comprende además ácido hialurónico.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para inducir la diferenciación de células madre mesenquimales (MSC) en condrocitos. En alguna realización, la presente invención proporciona un método para

inducir la diferenciación de células madre mesenquimales en condrocitos, incluyendo el método poner en contacto las células madre mesenquimales con una cantidad suficiente de un compuesto de la invención, induciendo de este modo la diferenciación de las células madre en condrocitos.

Las MSC son células madre multipotentes que pueden diferenciarse en varios tipos diferentes de células, incluyendo, pero sin limitación, osteoblastos, condrocitos y adipocitos. La diferenciación es el proceso por el cual se forma un tipo de célula especializada a partir de un tipo de célula menos especializada, por ejemplo, un condrocito a partir de una MSC. En algunas realizaciones, el método se realiza *in vitro*. En algunas realizaciones, el método se realiza *in vivo* en un mamífero y las células madre están presentes en el mamífero.

En alguna realización, el contacto se produce en una matriz o un armazón biocompatible. En alguna realización, el contacto del compuesto se produce junto con uno o más factores condrogénicos adicionales. En otras realizaciones, el contacto del compuesto se produce junto con un agente seleccionado entre proteína similar a angiopoyetina 3 (ANGPTL3), calcitonina de salmón oral, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (colecalciferol), hidrolizado de colágeno, FGF18, BMP7, acetato de rusalatida, insaponificables de soja y aguacate (ASU, por sus siglas en inglés), un esteroide y un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y ácido hialurónico.

La inducción de la diferenciación de MSC en condrocitos se puede lograr usando cualquier cantidad adecuada de un compuesto de la presente invención. En alguna realización, el compuesto de la presente invención puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10.000 mg, por ejemplo, de 1,0 mg a 1.000 mg, por ejemplo, de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación y potencia particulares del componente activo. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención puede estar presente en una concentración de 0,1 μ M a aproximadamente 100 μ M, en una inyección intraarticular en la rodilla.

Se contempla que los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se pueden utilizar para tratar, mejorar o prevenir cualquier tipo de daño del cartílago articular (por ejemplo, daño o lesión articular) que incluye, por ejemplo, el daño que surge de un evento traumático o desgarro del tendón o ligamento. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención se administran para prevenir o mejorar la artritis o un daño articular, por ejemplo, cuando hay antecedentes genéticos o familiares de artritis o daño articular o lesión articular o antes o durante una cirugía articular. En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos se usan para tratar un daño articular. En realizaciones particulares, el daño articular es una lesión articular traumática. En otras realizaciones, el daño articular es un daño que se origina como consecuencia de la edad o la inactividad. En otras realizaciones, el daño articular es un daño que se origina como consecuencia de un trastorno autoinmunitario. En algunas realizaciones de la invención, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir la osteoartritis. En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos se usan para mejorar o prevenir la artritis en un sujeto que corre el riesgo de padecer o adquirir artritis. En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos se usan para mejorar o prevenir un daño articular en un sujeto que corre el riesgo de padecer o adquirir daño articular.

En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención proporcionan un método para estimular la proliferación de condrocitos y la producción de cartilago en tejidos cartilaginosos que han sido dañados, por ejemplo, debido a una lesión traumática o condropatía. En particular, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son útiles para el tratamiento del daño del cartílago en las articulaciones, por ejemplo, en las superficies articuladas, por ejemplo, la columna vertebral, los hombros, el codo, la muñeca, las articulaciones de los dedos, la cadera, la rodilla, el tobillo y las articulaciones de los pies. Algunos ejemplos de enfermedades o trastornos que pueden beneficiarse del tratamiento incluyen la osteoartritis, artritis reumatoide, otras enfermedades autoinmunitarias o la osteocondritis disecante. Además, el daño o alteración del cartílago se produce como resultado de ciertos trastornos genéticos o metabólicos, la malformación del cartílago a menudo se observa en formas de enanismo en los seres humanos, y/o el daño o alteración del cartílago a menudo es el resultado de una cirugía reconstructiva; por lo tanto, los compuestos, composiciones y métodos serían una terapia útil en estos pacientes, ya sean solos o vinculados con otras estrategias.

Se contempla además que los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se pueden usar para tratar, mejorar o prevenir diversos trastornos cartilaginosos y/o síntomas o efectos asociados de tales afecciones. Algunas afecciones o trastornos a modo de ejemplo para el tratamiento, mejora y/o prevención con compuestos, composiciones y métodos de la invención, incluyen, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, osteoartritis, enfermedad degenerativa del disco, espondiloartropatías, síndrome de Ehlers Danlos, esclerosis sistémica (esclerodermia) o enfermedad tendinosa. Otras afecciones o trastornos que pueden beneficiarse del tratamiento con compuestos para la mejora de los efectos asociados incluyen miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis, polimiositis), síndrome de Sjogren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria (pancitopenia inmunitaria, hemoglobinuria paroxística nocturna), trombocitopenia autoinmunitaria (púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunitaria), tiroiditis (enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica juvenil, tiroiditis atrófica), diabetes

mellitus, enfermedad renal inmunitaria (glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial), enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico tales como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barré, y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepatobiliares tales como hepatitis infecciosa (hepatitis A, B, C, D, E y otros virus no hepatotrópicos), hepatitis activa crónica autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa: enfermedad de Crohn), enteropatía sensible al gluten y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitarias o de origen inmunitario, que incluyen enfermedades de la piel ampollosas, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas del pulmón tales como neumonías eosinofílicas, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas al trasplante, que incluyen el rechazo del injerto y la enfermedad del injerto contra el hospedador.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención se aplican mediante una inyección directa en el líquido sinovial de una articulación, administración sistémica (oral o por vía intravenosa) o directamente en un defecto del cartílago, ya sean solos o en complejo con un portador adecuado para la liberación prolongada de la proteína. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones se administran en una matriz o armazón biocompatible. Los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención también se pueden usar junto con un procedimiento quirúrgico en una articulación afectada. La administración de un compuesto o composición de la invención se puede producir antes de, durante o junto con, y/o después de un procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, los compuestos, composiciones y métodos de la invención se pueden usar para expandir las poblaciones de condrocitos en un cultivo para el implante de condrocitos autólogos o alogénicos (ICA). Los condrocitos se pueden implantar opcionalmente con un tratamiento concurrente que consiste en la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención. En estos procedimientos, por ejemplo, los condrocitos se pueden recolectar artroscópicamente a partir de un área de carga menor no lesionada de una articulación dañada, y se pueden cultivar *in vitro*, opcionalmente en presencia de los compuestos y composiciones de la presente invención y/u otros factores de crecimiento para aumentar el número de células antes del trasplante. A continuación, los cultivos expandidos se mezclan opcionalmente con los compuestos y composiciones de la presente invención y/o se colocan en el espacio de la articulación o directamente en el defecto. En determinadas realizaciones, los cultivos expandidos (opcionalmente con los compuestos de la presente invención) se colocan en el espacio de la articulación suspendidos en una matriz o membrana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar junto con uno o más injertos periósticos o pericondriales que contienen células formadoras de cartílago y/o que ayudan a mantener los condrocitos o células precursoras de condrocitos que se han trasplantado en su lugar. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención se usan para reparar el daño del cartílago junto con otros procedimientos, que incluyen, pero sin limitación, el lavado de una articulación, estimulación de la médula ósea, artroplastia por abrasión, perforación subcondral o microfractura de hueso subcondral proximal. Opcionalmente, tras la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención y el crecimiento del cartílago, un tratamiento quirúrgico adicional puede ser beneficioso para contornear adecuadamente una o más superficies del cartílago recién formadas.

El colágeno es el principal componente estructural de la dermis. El colágeno es vital para tener una piel sana y se ha usado de forma generalizada en el tratamiento dérmico de las arrugas y el envejecimiento de la piel, y como una ayuda curativa para pacientes con quemaduras. El colágeno se produce en los fibroblastos, y tanto el colágeno humano como el bovino se usan de forma generalizada. Se contempla que los compuestos y/o composiciones de la presente invención pueden promover la expresión de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos. Por lo tanto, la invención proporciona un método para aumentar la producción de colágeno en los fibroblastos poniendo en contacto los fibroblastos con un compuesto o composición de la invención, con lo que se aumenta de este modo la producción de colágeno en los fibroblastos. La puesta en contacto puede ser *in vivo* mediante una inyección directa del compuesto en las áreas que se han de tratar. La puesta en contacto puede ser *in vitro* en una población de fibroblastos.

Como se usan en el presente documento, un "paciente" se refiere a cualquier sujeto al que se le administra un compuesto terapéutico de la invención. Se contempla que los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención pueden usarse para tratar un mamífero. Como se usa en el presente documento, un "sujeto" se refiere a cualquier mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico, deportivos o mascotas, tales como ganado (por ejemplo, vacas), caballos, perros, ovejas, cerdos, conejos, cabras, gatos, etc. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un caballo. En otras realizaciones, el sujeto es un perro.

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del

compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para promover la condrogénesis.

Como se usan en el presente documento, los términos y expresiones "tratar", "que trata", "tratamiento" más "mejorar" y "que mejora" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología, afección o síntoma (por ejemplo, dolor), incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como la reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que el síntoma, lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; disminución de la frecuencia o duración del síntoma o afección; o, en algunas situaciones, prevención de la aparición del síntoma o afección. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; incluido, por ejemplo, el resultado de un examen físico.

Como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida de dicho tratamiento.

"Con mayor riesgo de" se refiere a un paciente que tiene un riesgo superior al promedio de una enfermedad o afección particular, en donde el mayor riesgo es resultado de condiciones de salud existentes, antecedentes genéticos o familiares, lesiones existentes o anteriores, acciones o afecciones de movimiento repetitivo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere al proceso de poner en contacto al menos dos especies distintas de modo que puedan reaccionar. Sin embargo, debe apreciarse que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un producto intermedio derivado de uno o más de los reactivos añadidos que se puede producir en la mezcla de reacción.

Como se usa en el presente documento, "administrar" se refiere a la administración en una articulación específica.

IV. Composiciones farmacéuticas, medicamentos, kits

Las composiciones terapéuticas que comprenden compuestos de la invención están dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal del mismo, o un estereoisómero del mismo, de la invención, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica formulada para suministro intraarticular, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, una sal o un estereoisómero del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En alguna realización, la composición farmacéutica también puede incluir proteína similar a angiopoietina 3 (ANGPTL3), calcitonina de salmón oral, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (coliecalciferol), hidrolizado de colágeno, FGF18, BMP7, insaponificables de soja y aguacate (ASU) o ácido hialurónico. ANGPTL3 se describe con más detalle en el documento WO/2011/008773 (incorporado en el presente documento en su totalidad).

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende además un ácido hialurónico o un derivado del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, colorantes y similares, y combinaciones de los mismos, como serán conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329 y ediciones posteriores del mismo). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Las formulaciones adecuadas para administración incluyen excipientes, incluyendo, pero sin limitación, soluciones acuosas y no acuosas, soluciones estériles isotónicas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en mezcla con un agente de formulación

farmacéuticamente aceptable seleccionado por su idoneidad con el modo de administración, el formato de suministro y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, Remington. El vehículo o portador principal en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o portador adecuado para inyección puede ser agua, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, opcionalmente complementado con otros materiales comunes en composiciones para administración parenteral. Por ejemplo, pueden usarse tampones, por ejemplo, para mantener la composición a un pH fisiológico o a un pH ligeramente inferior, típicamente dentro de un intervalo de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8, y pueden incluir opcionalmente sorbitol, albúmina sérica u otro componente adicional. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención se pueden preparar para su almacenamiento en una forma liofilizada usando excipientes apropiados (por ejemplo, sacarosa).

Los excipientes sólidos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio; estearato de magnesio; talco; pectina; dextrina; almidón; tragacanto; una cera de bajo punto de fusión; manteca de cacao; carbohidratos; azúcares que incluyen, pero sin limitación, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas que incluyen goma arábica y tragacanto; así como proteínas que incluyen, pero sin limitación, gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes solubilizantes o disgregantes, tal como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para la inyección, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para su uso se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saporíferos, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial procedente de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial procedente de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar según su osmolaridad.

En una realización, el compuesto de la invención puede formularse con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos, perlas o liposomas u otra matriz biocompatible que proporcione una liberación controlada o sostenida del compuesto de la invención y a continuación se puede administrar mediante una inyección de depósito. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden encapsularse en liposomas, o formularse como micropartículas o microcápsulas, o pueden incorporarse en otros vehículos, tales como polímeros biodegradables, hidrogeles, ciclodextrinas (véanse por ejemplo Gonzalez *et al.*, 1999, Bioconjugate Chem., 10, 1068-1074; Wang *et al.*, Publicaciones PCT Internacionales N.º WO 03/47518 y WO 03/46185), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) y microesferas de PLGA (véanse, por ejemplo, la Pat. de EE. UU. N.º 6.447.796 y la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N.º US 2002130430), nanocápsulas biodegradables y microesferas bioadhesivas, o mediante vectores proteínicos (O'Hare y Normand, Publicación PCT Internacional N.º WO 00/53722) o mediante el uso de conjugados. Otros mecanismos de suministro adecuados incluyen dispositivos de suministro implantables.

En otro aspecto de la presente invención, se contemplan compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionadas para su uso como medicamento para el tratamiento del daño articular. En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos de la invención para su uso como medicamento para la mejora de la artritis o el daño articular. En algunas realizaciones, la artritis es osteoartritis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria. En algunas realizaciones, el daño articular es una lesión articular traumática, daño autoinmunitario, daño relacionado con la edad, o daño relacionado con la inactividad.

El medicamento, además del compuesto de la invención, puede incluir además un segundo agente. El segundo agente puede ser uno o más factores condrogénicos adicionales (por ejemplo, calcitonina de salmón oral, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (coliecalciferol), hidrolizado de colágeno, acetato de rusalátida, insaponificables de soja y aguacate (ASU), un compuesto descrito en el documento WO2012/129562, kartogenina), un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), etc.). En alguna realización, el

medicamento puede incluir un agente seleccionado de proteína similar a angiopoyetina 3 (ANGPTL3), calcitonina de salmón oral, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (coliecalciferol), hidrolizado de colágeno, FGF18, BMP7, acetato de ruslatida, insaponificables de soja y aguacate (ASU), un esteroide y un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y ácido hialurónico.

También se proporcionan kits que comprenden el compuesto de la invención. En una realización, se proporcionan kits para producir una unidad de administración de dosis única. El kit comprende un primer recipiente que comprende un compuesto de la invención en forma de un sólido seco y un segundo recipiente que tiene una fórmula de reconstitución acuosa. En determinadas realizaciones, un recipiente comprende una jeringa precargada de una sola cámara. En otras realizaciones, los recipientes están incluidos como una jeringa precargada de múltiples cámaras

V. Método de administración y dosificación

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden aplicar mediante una inyección directa en el líquido sinovial de una articulación, administración sistémica (oral o por vía intravenosa) o directamente en un defecto del cartílago, ya sean solos o en complejo con un portador adecuado para la liberación prolongada de la proteína. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones se administran en una matriz o armazón biocompatible. Los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención también se pueden usar junto con un procedimiento quirúrgico en una articulación afectada. La administración de un compuesto de la invención se puede producir antes de, durante o junto con, y/o después de un procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, los compuestos, composiciones y métodos de la invención se pueden usar para expandir las poblaciones de condrocitos en un cultivo para el implante de condrocitos autólogos o alogénicos (ICA). Los condrocitos se pueden implantar opcionalmente con un tratamiento concurrente que consiste en la administración de los polipéptidos y composiciones de la presente invención. En estos procedimientos, por ejemplo, los condrocitos se pueden recolectar artroscópicamente a partir de un área de carga menor no lesionada de una articulación dañada, y se pueden cultivar *in vitro*, opcionalmente en presencia de los compuestos y composiciones de la presente invención y/u otros factores de crecimiento para aumentar el número de células antes del trasplante. A continuación, los cultivos expandidos se mezclan opcionalmente con los compuestos y composiciones de la presente invención y/o se colocan en el espacio de la articulación o directamente en el defecto. En determinadas realizaciones, los cultivos expandidos (opcionalmente con los compuestos de la presente invención) se colocan en el espacio de la articulación suspendidos en una matriz o membrana. En otras realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar junto con uno o más injertos periósticos o pericondriales que contienen células formadoras de cartílago y/o que ayudan a mantener los condrocitos o células precursoras de condrocitos que se han trasplantado en su lugar. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención se usan para reparar el daño del cartílago junto con otros procedimientos, que incluyen, pero sin limitación, el lavado de una articulación, estimulación de la médula ósea, artroplastia por abrasión, perforación subcondral o microfractura de hueso subcondral proximal. Opcionalmente, tras la administración del compuesto y las composiciones de la presente invención y el crecimiento del cartílago, un tratamiento quirúrgico adicional puede ser beneficioso para contornear adecuadamente una o más superficies del cartílago recién formadas.

Se puede usar cualquier método para suministrar el compuesto de la invención a una articulación afectada. En la práctica de esta invención, las composiciones se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, inyectadas, por ejemplo, por vía intraarticular (es decir, en una articulación), intravenosa, intramuscular, subcutánea; infundidas o implantadas, por ejemplo, en una membrana, matriz, dispositivo, etc. Cuando se inyectan, se infunden o se implantan, el suministro se puede dirigir al tejido o articulación adecuados, y el suministro puede ser un suministro en bolo directo o un suministro continuo.

En algunas realizaciones, el suministro puede realizarse en un tejido adecuado ubicado en proximidad cercana a una articulación afectada. En algunas realizaciones, el suministro puede realizarse mediante difusión o mediante un bolo de liberación temporizada. En algunas realizaciones, se puede colocar un sistema de liberación controlada (por ejemplo, una bomba) en proximidad de la diana terapéutica, por ejemplo, la articulación a la que se administra el polipéptido. En otras realizaciones, se pueden seleccionar composiciones para ingestión, por ejemplo, inhalación o administración oral.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden proporcionar como una sal y se pueden formar con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitación, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en histidina

1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1 %-2 %, manitol al 2 %-7 % en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un tampón antes de su uso.

Las formulaciones de compuestos se pueden almacenar en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o como un polvo deshidratado o liofilizado. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, tales como ampollas y viales. En algunas realizaciones, las formulaciones se pueden presentar en jeringas precargadas de una o varias cámaras (por ejemplo, jeringas de líquido, lisojeringas). Las soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

La dosis de un compuesto de la presente invención para tratar las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente varía dependiendo de la forma de administración, la edad y/o el peso corporal del sujeto, y el estado del sujeto a tratar, y en última instancia será decidida por el médico o veterinario tratante. La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para producir una respuesta beneficiosa en el sujeto en el tiempo. Tal dosis es una "cantidad terapéuticamente eficaz". Por consiguiente, una dosis apropiada puede determinarse por la eficacia del compuesto particular empleado y el estado del sujeto, así como por el peso corporal o la superficie de área corporal a tratar. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompañe a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. La administración puede lograrse mediante dosis únicas o divididas, o como una infusión continua mediante un dispositivo de implantación o catéter. La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos del compuesto de la invención en la formulación usada. Un médico puede valorar la dosificación y/o modificar la administración para lograr los efectos terapéuticos deseados.

Una dosificación típica para inyección intraarticular en la rodilla puede variar de aproximadamente 0,1 μ M a aproximadamente 100 μ M, dependiendo de los factores analizados anteriormente.

Los compuestos y composiciones de la invención de la presente invención también se pueden usar de manera eficaz junto con uno o más agentes terapéuticos.

Los ejemplos no limitantes de compuestos que pueden usarse junto con compuestos de la invención incluyen ácido hialurónico o un derivado o sal del mismo, factores de crecimiento (por ejemplo, FGF18, BMP7), agentes condrogénicos (por ejemplo, calcitonina de salmón oral, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (coliecalciferol), hidrolizado de colágeno, acetato de rusalatida, insaponificables de soja y aguacate (ASU), otros promotores de la condrogénesis (por ejemplo, un compuesto descrito en el documento WO2012/129562, kartogenina), un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), etc.). En algunas realizaciones, la composición también puede incluir proteína similar a angiopoyetina 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 se describe con más detalle en el documento WO/2011/008773 (incorporado en el presente documento en su totalidad). La selección del segundo agente dependerá de la terapia o del efecto deseado para mejorar o potenciar el efecto terapéutico de cualquiera de ellos.

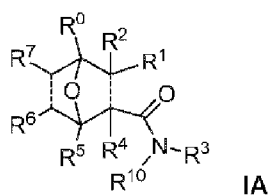
Como se usa en el presente documento, la expresión "combinación farmacéutica" se refiere a un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula IA y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.

Se pretende que las expresiones "administración conjunta", "administración combinada" o similares, como se utilizan en el presente documento, abarquen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o a la vez.

REALIZACIONES ENUMERADAS

La invención se expone en las reivindicaciones. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

Realización 1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de fórmula IA:



"—" representa un enlace sencillo o doble;

R⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona de ciano, -C(O)NR^{12a}R^{12b}, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 9 miembros, en donde

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

el heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros; en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆,

R³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 5 y 6 miembros, (159), heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterociclilo de 6 y 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R³ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

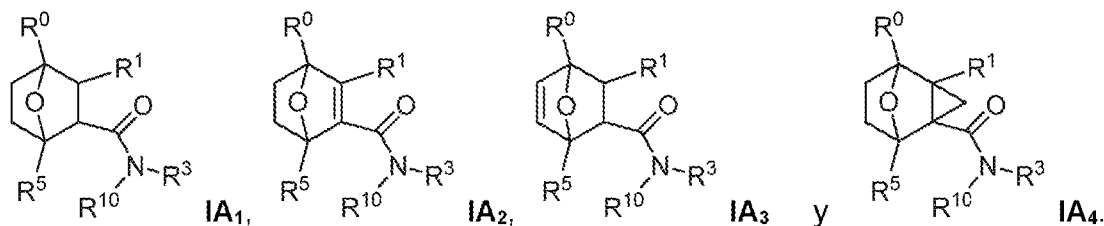
el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano; y

R² y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R² y R⁴ tomados juntos forman un anillo ciclopropilo condensado al anillo bicíclico; o R² y R⁴ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R² y R⁴ están unidos; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R⁵ y R¹⁰ tomados con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros condensado al anillo bicíclico, y

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R⁶ y R⁷ están unidos.

Realización 2. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada de:



Realización 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 o 2, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , amino y alquilamino C_{1-6} ;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{15}$ y $-C(O)OR^{15}$, en donde R^{15} es alquilo C_{1-6} ; y

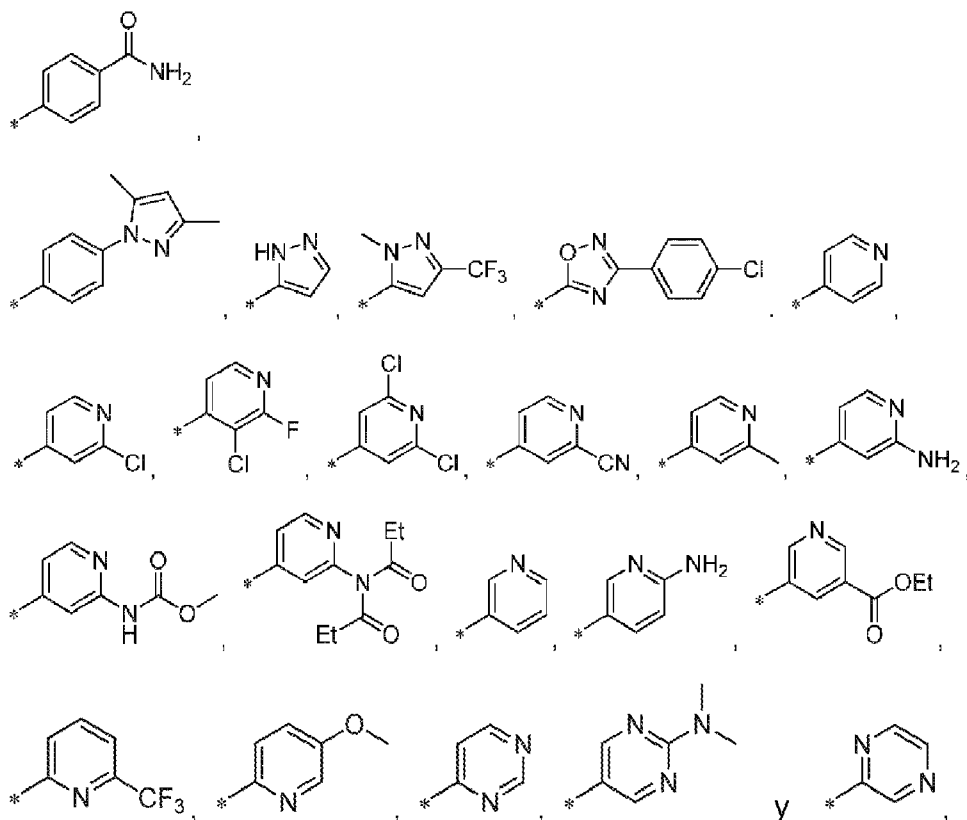
el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , amino y alquilamino C_{1-6} ;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{15}$ y $-C(O)OR^{15}$, en donde R^{15} es alquilo C_{1-6} ; y

el sustituyente heterocicloalquilo o fenilo de R^1 está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

Realización 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 3, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1 se selecciona de



en donde "*" representa el punto de unión de R^1 al anillo central bicíclico.

Realización 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^3 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

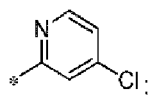
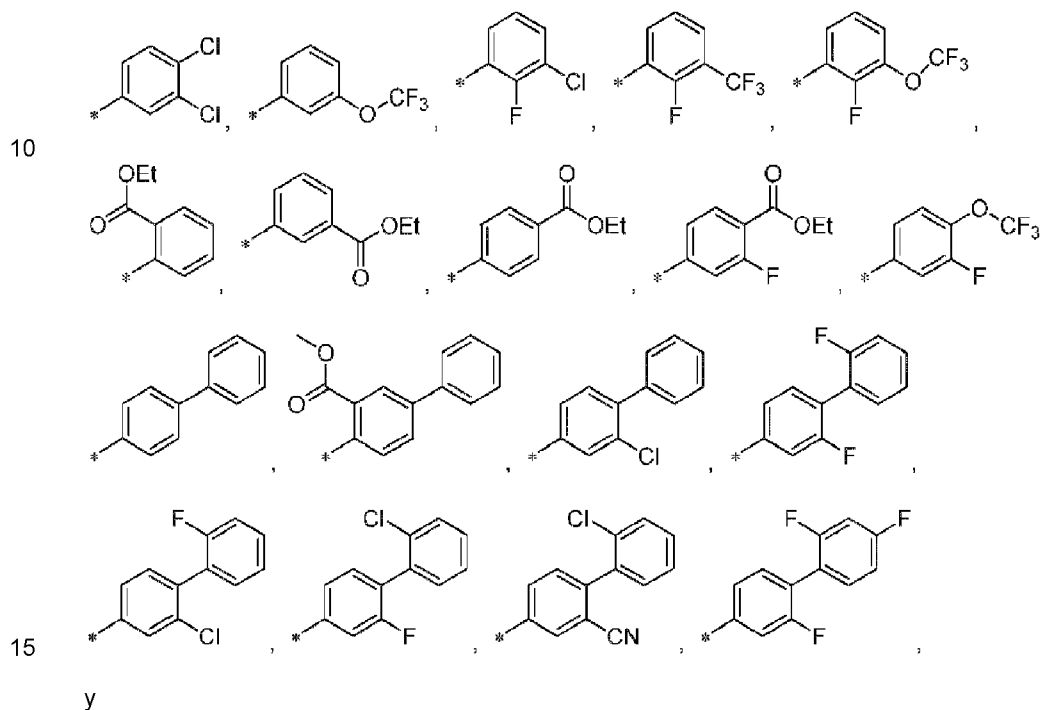
el fenilo o heteroarilo de R^3 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde

R^{16} es alquilo C_{1-6} ; y

el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R^3 está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo o ciano.

5

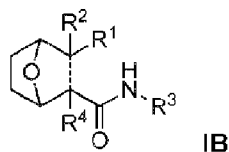
Realización 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^3 se selecciona de:



en donde "*" representa el punto de unión de R^3 a N.

Realización 7. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de fórmula 1B:

25



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

30

"—" representa un enlace sencillo o doble;

R^1 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

35

el fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R^{13} es alquilo C_{1-6} o amino;

40

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(O)R^{15}$ y $-C(O)OR^{15}$, en donde R^{15} es alquilo C_{1-4} ; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R^1 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi y alquilo C_{1-6} ;

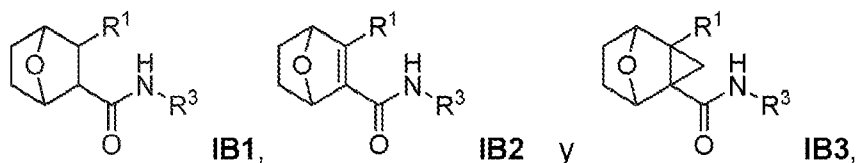
R^3 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo, en donde

R^{16} es alquilo C_{1-6} ; y

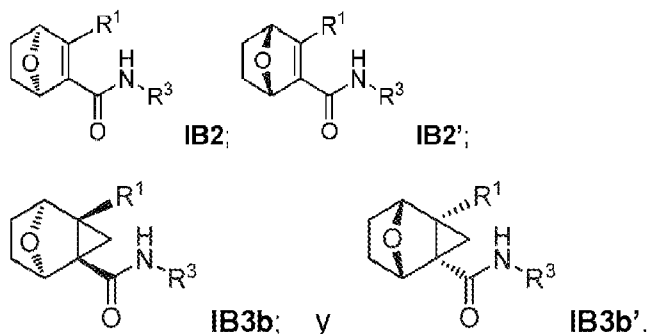
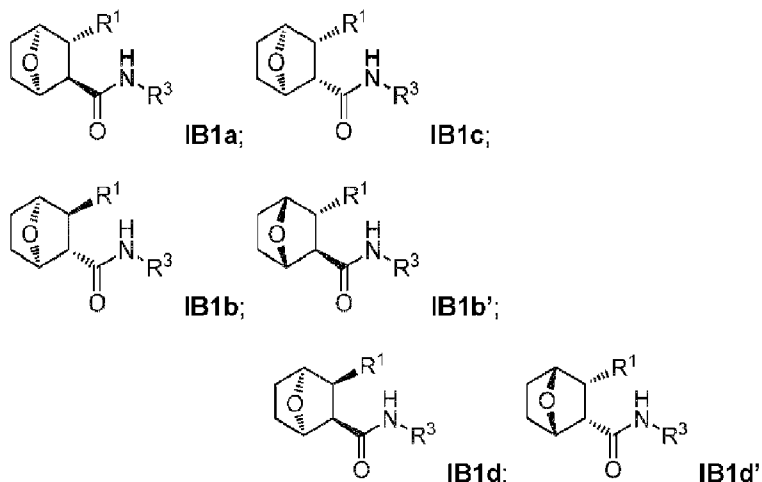
el heterocicloalquilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de halo y ciano;

R^2 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^2 y R^4 tomados juntos forman un ciclopropilo condensado al anillo bicíclico, o R^2 y R^4 tomados juntos forman un enlace, que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R^2 y R^4 están unidos.

Realización 8. Un compuesto de acuerdo con la Realización 7, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada de



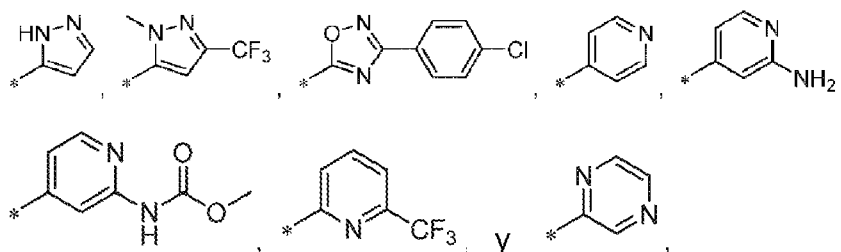
Realización 9. Un compuesto de acuerdo con la Realización 7 u 8, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada de las fórmulas:



Realización 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 7 a 9, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sin sustituir o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y NHR^{14b} , en donde R^{14b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Realización 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 7 a 9, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1 se selecciona de pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde el pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo está sin sustituir o sustituido con $-NH_2$, $-NHC(O)OCH_3$ o trifluorometilo.

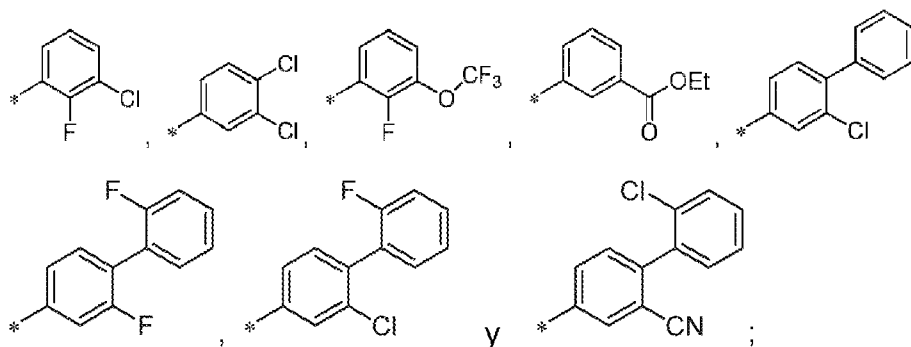
Realización 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 7 a 9, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^1 se selecciona de:



en donde "*" representa el punto de unión de R^1 al anillo central bicíclico.

Realización 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 7 a 12, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^3 es fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y fenilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, en donde R^{16} es alquilo C_{1-6} , y el sustituyente fenilo de R^3 está sin sustituir o sustituido además con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano.

Realización 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 7 a 12, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde R^3 se selecciona de:



en donde "*" representa el punto de unión de R^3 a N.

Realización 15. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1 o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto se selecciona de la lista de compuestos expuestos en la Tabla 3 y enumerados en las páginas 31 a 38 de la memoria descriptiva.

Realización 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una sal o un estereoisómero del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 17. Una composición farmacéutica formulada para suministro intraarticular, comprendiendo la composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 16, o una sal o un estereoisómero del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 16 o 17, comprendiendo la composición un agente seleccionado de proteína similar a angiopoyetina 3 (ANGPTL3), calcitonina de salmón oral, SD-6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (colecalciferol), hidrolizado de colágeno, FGF18, BMP7, acetato

de rusalatida, insaponificables de soja y aguacate (ASU), un esteroide y un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y ácido hialurónico.

Realización 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como un medicamento.

Realización 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de la artritis o daño articular o lesión articular.

Realización 21: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de la artritis o daño articular o lesión articular, en donde la artritis es osteoartritis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria, o en donde el daño articular es una lesión articular traumática, daño autoinmunitario, daño relacionado con la edad, o daño relacionado con la inactividad.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en dos ensayos funcionales para evaluar sus actividades de condrogénesis (expresión de colágeno tipo II) y actividades protectoras de los condrocitos (ensayo de liberación de NO).

Ensayo de expresión de colágeno tipo II

La condrogénesis 2D basada en células se indujo *in vitro* y se evaluó como se ha descrito previamente en Johnson, K., et al., (2012) *Science* **336**, 717. El ensayo mide el colágeno tipo II, una proteína específica de los condrocitos. Brevemente, las células madre mesenquimales procedentes de médula ósea humana primaria (hMSC, por sus siglas en inglés) se sembraron en medios de crecimiento y a continuación se cambiaron a un medio de estimulación condrogénica con y sin construcciones, y se cultivaron durante 7 o 14 días. A continuación, las células se fijaron con formaldehído, se lavaron y a continuación se tiñeron usando técnicas inmunocitoquímicas estándar para detectar el colágeno tipo II, una proteína primaria del cartilago.

Cultivo celular y diferenciación

Las células madre mesenquimales procedentes de médula ósea humana primaria (hMSC) se adquirieron en Lonza (Walkersville, MD). Las células se clasificaron por FACS y se demostró que eran >98 % positivas para CD29, CD44, CD166 y CD105 y <0,1 % positivas para CD45. Las hMSC se cultivaron en medio de crecimiento de células madre mesenquimales (MSCGM) (Lonza, Walkersville, MD) y se usaron de los pases 2-8 para todos los experimentos. Las MSC residentes en cartilago humano (hCR-MSC) se obtuvieron de condrocitos articulares primarios humanos (Lonza, Walkersville, MD) que se separaron en células individuales, se cultivaron clonalmente en MSCGM y se validaron como MSC a través de diferenciación condrogénica, osteogénica y adipogénica. Las células se clasificaron por FACS y se demostró que eran >98 % positivas para CD166 y CD105. Las hCR-MSC se cultivaron hasta 20 pases sin que se identificara ninguna alteración en el perfil celular, el crecimiento o las tasas de diferenciación.

Para iniciar la condrogénesis en hMSC primarias o CR-MSC, se sembraron 5.000 células/pocillo en una placa Griener de 384 pocillos en MSCGM. Después de 24 horas, se retiró el MSCGM y se reemplazó por 25 µl de DMEM que contenía FBS al 1 %. A continuación, se añadió el compuesto de prueba a cada pocillo en la dosis indicada. Los cultivos se cultivaron a 37 °C durante 18 días. Se administró un complemento de medio de 25 µl adicionales de DMEM que contenía FBS al 1 % 10 días después de la inducción condrogénica.

Tinción y cuantificación inmunocitoquímica

Para detectar la presencia de proteínas condrogénicas, las células se fijaron con formalina al 10 % durante 15 minutos, se permeabilizaron con PBS que contenía Triton X-100 al 0,1 % y 0,25 g/ml de collagenasa 2 durante 10 minutos, se bloquearon con PBS que contenía BSA al 5 % durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de incubación con anticuerpo primario (anticuerpo anti colágeno tipo II) en PBS que contenía BSA al 1 % durante una noche a 4 °C. Las células se lavaron 3 veces con PBS y se incubaron con anticuerpo secundario conjugado con fluoróforo y DAPI o TO-PRO3 durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de lavado con PBS 3 veces.

Se obtuvieron imágenes de la intensidad total de la tinción mediante microscopía fluorescente y/o se cuantificó mediante imágenes de alto contenido con ImageXpress Ultra (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los análisis

de datos se realizaron con la aplicación personalizada de puntuación celular de longitudes de onda múltiples. El resultado se informa como la eficacia máxima observada a una concentración de 40 μ M del compuesto de prueba en la Tabla 2 a continuación

5 **Reactivos**

Tabla 1 Reactivos usados para la experimentación

| DESCRIPCIÓN | Empresa | Número de catálogo | Dilución/concentración |
|-------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| Anti colágeno tipo II | Abcam | 3092 | 1:500 |
| Anti ratón 488 | Life Technologies | A-11099 | 1:1000 |
| Anti conejo 594 | Life Technologies | A-11005 | 1:1000 |
| Anti agrecano | Millipore | AB1031 | 1:500 |
| Anti Sox9 | Abcam | AB26414 | 1:250 |
| TO-PRO3 | Life Technologies | T-3065 | 1:1000 |
| DAPI | Sigma | D8417 | 2 μ g/ml |
| Anti tipo X colágeno | Abcam | Ab58632 | 1:1000 |

10 **Ensayo de liberación de NO en condrocitos bovinos**

El ensayo se describió en Johnson, K., *et al.*, (2012) Science 336, 717-721. Los condrocitos liberan NO durante la patogénesis de la OA. Este ensayo mide la inhibición de la liberación de óxido nítrico por el compuesto tratado (un indicador de condroprotección). Se aislaron condrocitos articulares primarios de rodillas bovinas normales (Animal Technologies, Tyler, TX) después de la disección y digestión con collagenasa (Worthington Biochemical) del cartílago articular de la meseta tibial y el cóndilo femoral. Las células se sembraron en placas inicialmente con una confluencia del 80-90 % después del aislamiento. Los condrocitos primarios se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con alto contenido de glucosa complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 %, L-glutamina al 1 %, 100 unidades/ml de penicilina y 50 μ g/ml de estreptomicina (Life Technologies, Carlsbad, CA) y se mantuvieron a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante 7 días antes del inicio de cada experimento. Durante el período de cultivo de 7 días, las células se adhirieron y establecieron una apariencia similar a la de los condrocitos que se mantuvo durante todo el período experimental. Los estudios funcionales en condrocitos se realizaron en DMEM con alto contenido de glucosa sin FBS, a menos que se indicara lo contrario.

Después de una semana de cultivo, se sembraron 8.500 células por pocillo en placas Greiner de fondo blanco transparente de 384 pocillos en medio de crecimiento. Después de 24 horas de cultivo, el medio se retiró y se reemplazó con DMEM sin suero que contenía 20 ng/ml de TNF α y 10 ng/ml de oncostatina M humana (mediadores inflamatorios). Las células se trataron durante 48 horas con y sin el compuesto de prueba (cuando se indicó) para evaluar la inhibición de la liberación de NO inducida por citocinas. Se mezclaron 20 μ l del sobrenadante con 20 μ l del reactivo de Greiss (Promega n.º G2930) y se cuantificó a 540 nm. La parte A del reactivo de Greiss (sulfanilamida al 1 % en ácido fosfórico al 5 %) se mezcló en una relación de 1:1 con la parte B del reactivo de Greiss (diclorhidrato de N-1-naftiletildiamina al 0,1 % en agua) inmediatamente antes de la adición al sobrenadante de cultivo. La concentración en μ M del compuesto de prueba a CI50 se informa en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Actividad de los compuestos de la invención en la inducción de la condrogénesis y en la inhibición de liberación de NO

| Ej. N.º | Máx. eficacia observada del colágeno tipo II μM (Ef.) | Inh. de NO Cl_{50} (μM) |
|---------|--|---|
| 1 | 40 (102) | ND |
| 2 | 40 (1372) | >30 |
| 3 | 40 (188) | ND |
| 4 | 40 (234) | ND |
| 5 | 40 (2759) | 16 |
| 6 | 40 (304) | ND |
| 7 | 40 (350) | ND |
| 8 | 40 (367) | >33 |
| 9 | 40 (3901) | >11,1 |
| 10 | 40 (393) | 22 |
| 11 | 40 (435) | >33 |
| 12 | 40 (443) | ND |
| 13 | 40 (65) | ND |
| 14 | 40 (8224) | ND |
| 15 | 40 (853) | ND |
| 16 | 40 (90) | ND |
| 17 | 40 (955) | >11,1 |
| 18 | 40 (109) | >33 |
| 19 | 40 (1147) | ND |
| 20 | 40 (1160) | >33 |

| Ej. N.º | Máx. eficacia observada del colágeno tipo II μM (Ef.) | Inh. de NO Cl_{50} (μM) |
|---------|--|---|
| 89 | 40 (2087) | >33 |
| 90 | 40 (2440) | ND |
| 91 | 40 (2555) | ND |
| 92 | 40 (2603) | >33 |
| 93 | 40 (268) | >33 |
| 94 | 40 (2741) | ND |
| 95 | 40 (2907) | 0,18 |
| 96 | 40 (3222) | ND |
| 97 | 40 (3620) | 22,6 |
| 98 | 40 (3645) | >33 |
| 99 | 40 (3747) | ND |
| 100 | 40 (458) | ND |
| 101 | 40 (51) | ND |
| 102 | 40 (52) | ND |
| 103 | 40 (546) | >29 |
| 104 | 40 (56) | >33 |
| 105 | 40 (57) | ND |
| 106 | 40 (571) | ND |
| 107 | 40 (5766) | >33 |
| 108 | 40 (589) | ND |

| | | |
|----|------------|------|
| 21 | 40 (1329) | ND |
| 22 | 40 (1378) | ND |
| 23 | 40 (1447) | ND |
| 24 | 40 (155) | >33 |
| 25 | 40 (157) | ND |
| 26 | 40 (1660) | >3,4 |
| 27 | 40 (1676) | >33 |
| 28 | 40 (172) | ND |
| 29 | 40 (1890) | ND |
| 30 | 40 (191) | ND |
| 31 | 40 (199) | >33 |
| 32 | 40 (2165) | >27 |
| 33 | 40 (235) | >33 |
| 34 | 40 (254) | ND |
| 35 | 40 (3145) | ND |
| 36 | 40 (334) | ND |
| 37 | 40 (347) | ND |
| 38 | 40 (357) | >33 |
| 39 | 40 (3601) | >33 |
| 40 | 40 (36305) | ND |
| 41 | 40 (371) | >33 |
| 42 | 40 (392) | ND |
| 43 | 40 (4523) | >33 |
| 44 | 40 (4578) | 28 |
| 45 | 40 (460) | ND |
| 46 | 40 (4960) | ND |
| 47 | 40 (5160) | 18 |
| 48 | 40 (5231) | ND |
| 49 | 40 (5500) | >33 |

| | | |
|-----|-----------|------|
| 109 | 40 (66) | >33 |
| 110 | 40 (681) | ND |
| 111 | 40 (708) | >33 |
| 112 | 40 (709) | ND |
| 113 | 40 (72) | ND |
| 114 | 40 (7238) | ND |
| 115 | 40 (74) | 26 |
| 116 | 40 (750) | 0,12 |
| 117 | 40 (810) | ND |
| 118 | 40 (825) | > 33 |
| 119 | 40 (86) | ND |
| 120 | 40 (86) | ND |
| 121 | 40 (105) | >23 |
| 122 | 40 (186) | >33 |
| 123 | 40 (918) | >11 |
| 124 | 40 (104) | ND |
| 125 | 40 (111) | ND |
| 126 | 40 (119) | ND |
| 127 | 40 (1269) | ND |
| 128 | 40 (134) | ND |
| 129 | 40 (1377) | >33 |
| 130 | 40 (153) | ND |
| 131 | 40 (170) | ND |
| 132 | 40 (172) | ND |
| 133 | 40 (1765) | ND |
| 134 | 40 (189) | ND |
| 135 | 40 (191) | >33 |
| 136 | 40 (1937) | 0,14 |
| 137 | 40 (1987) | 8,2 |

| | | |
|----|-----------|------|
| 50 | 40 (565) | 14 |
| 51 | 40 (58) | 26 |
| 52 | 40 (612) | >33 |
| 53 | 40 (623) | ND |
| 54 | 40 (63) | >33 |
| 55 | 40 (64) | ND |
| 56 | 40 (6656) | >33 |
| 57 | 40 (6833) | ND |
| 58 | 40 (69) | ND |
| 59 | 40 (700) | ND |
| 60 | 40 (71) | ND |
| 61 | 40 (74) | >33 |
| 62 | 40 (76) | 15 |
| 63 | 40 (814) | ND |
| 64 | 40 (8429) | >33 |
| 65 | 40 (88) | >33 |
| 66 | 40 (883) | ND |
| 67 | 40 (94) | >33 |
| 68 | 40 (943) | ND |
| 69 | 40 (953) | 21 |
| 70 | 40 (954) | >33 |
| 71 | 40 (1286) | >29 |
| 72 | 20 (102) | ND |
| 73 | 40 (1035) | ND |
| 74 | 40 (107) | >33 |
| 75 | 40 (117) | ND |
| 76 | 40 (1194) | >33 |
| 77 | 40 (125) | ND |
| 78 | 40 (135) | 0,24 |

| | | |
|-----|------------|------|
| 138 | 40 (205) | ND |
| 139 | 40 (227) | ND |
| 140 | 40 (238) | >33 |
| 141 | 40 (2508) | 17 |
| 142 | 40 (268) | >33 |
| 143 | 40 (2703) | ND |
| 144 | 40 (288) | >33 |
| 145 | 40 (291) | ND |
| 146 | 40 (295) | ND |
| 147 | 40 (315) | ND |
| 148 | 40 (324) | ND |
| 149 | 40 (336) | ND |
| 150 | 40 (34502) | ND |
| 151 | 40 (3753) | >33 |
| 152 | 40 (4144) | ND |
| 153 | 40 (444) | ND |
| 154 | 40 (445) | ND |
| 155 | 40 (4599) | > 33 |
| 156 | 40 (4730) | ND |
| 157 | 40 (4735) | 25 |
| 158 | 40 (481) | ND |
| 159 | 40 (485) | ND |
| 160 | 40 (5050) | 5,4 |
| 161 | 40 (513) | ND |
| 162 | 40 (549) | >33 |
| 163 | 40 (55) | ND |
| 164 | 40 (60) | >33 |
| 165 | 40 (6280) | ND |
| 166 | 40 (631) | > 33 |

| | | |
|----|-----------|-----|
| 79 | 40 (139) | ND |
| 80 | 40 (145) | >17 |
| 81 | 40 (149) | ND |
| 82 | 40 (1546) | ND |
| 83 | 40 (1610) | >33 |
| 84 | 40 (1637) | ND |
| 85 | 40 (1669) | ND |
| 86 | 40 (1673) | >33 |
| 87 | 40 (1750) | >33 |
| 88 | 40 (1800) | ND |

| | | |
|-----|----------|-----|
| 167 | 40 (644) | >33 |
| 168 | 40 (67) | ND |
| 169 | 40 (695) | ND |
| 170 | 40 (73) | ND |
| 171 | 40 (77) | ND |
| 172 | 40 (824) | ND |
| 173 | 40 (849) | ND |
| 174 | 40 (904) | ND |
| 175 | 40 (96) | ND |
| 176 | 40(55) | ND |

ND significa que No hay Datos

EJEMPLOS

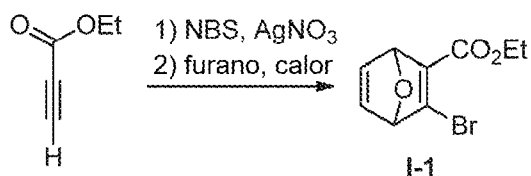
- 5 La presente invención se ilustra adicionalmente, pero sin limitación, mediante los siguientes ejemplos e intermedios que ilustran la preparación de compuestos de fórmula IA de acuerdo con la invención. Se entiende que si parece haber una discrepancia entre el nombre y la estructura de un compuesto en particular, la estructura se debe considerar correcta ya que los nombres de los compuestos se generaron a partir de las estructuras.
- 10 Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.
- 15 Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los
- 20 compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Método de LC-MS

- 25 **Método A:** (2,0 min) (C18, ACN al 10-100 % (TFA al 0,035 %) en agua (TFA al 0,05 %) durante 2 min).

Ejemplo 1: Síntesis de (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto 107) y (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto 115)

- 30 **Etapas 1:** Preparación de 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metilo, (Intermedio I-1)



35

Una solución de propiolato de etilo (2,03 ml, 20,0 mmol) en acetona (40 ml) a TA se trató con nitrato de plata (340 mg, 2,00 mmol). Después de 5 minutos, se añadió NBS (3,92 g, 22,0 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con acetona (3 x 20 ml). La concentración de la solución de acetona proporcionó alquino bromado en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. (Nota: El alquino es volátil y no debe colocarse en una línea de alto vacío).

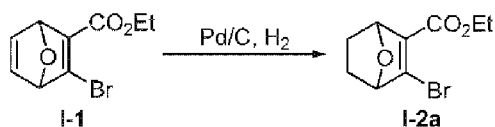
Una solución de alquino (50,8 mmol) en furano (22 ml, 305 mmol) se transfirió a viales de 4-40 ml de grosor con tapones. Los viales de reacción se calentaron a 80 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a TA y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto en bruto se recogió en DCM y se purificó por FCC (hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado, **Intermedio I-1** (8,1 g, 65 %). LCMS *m/z* (M+1, 245, 247). Este compuesto es conocido en la técnica y se ha descrito en la bibliografía.

En la Publicación de Patente de EE. UU. US2003/236270 A1 de 2003 se describe un procedimiento alternativo para la bromación usando propiolato de metilo. Se combina propiolato de metilo (52 ml, 0,583 mol) con N-bromo-succinimida recristalizada (120 g, 0,674 mol) en 1.700 ml de acetona en una atmósfera de nitrógeno. La solución se trata con nitrato de plata (9,9 g, 0,0583 mol) puro en un solo lote y la reacción se agita durante 6 h a TA. La acetona se elimina a presión reducida (25 °C, temperatura de baño) para proporcionar una suspensión de color gris. La suspensión se lava con 2 x 200 ml de hexano, el sólido de color gris se elimina por filtración, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar 95 g de un residuo oleoso de color amarillo pálido. El material en bruto se destiló a través de recorrido corto a presión reducida (65 °C, aproximadamente 25 mm Hg) en un receptor enfriado con hielo seco/acetona para dar 83,7 g (88 %) de 3-bromo-propiolato de metilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Bibliografía adicional:

1. Poulsen, Thomas B.; Bernardi, Luca; Aleman, Jose; Overgaard, Jacob; Joergensen, Karl Anker *Journal of the American Chemical Society* 2007, 129, 441 - 449.
2. Andersen, Neil G.; Maddaford, Shawn P.; Keay, Brian A. *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 2885 - 2887.
3. Leroy, Jacques *Tetrahedron Letters* 1992, 33, 2969 - 2972.
4. Christensen, Helena S.; Boye, Soeren V.; Thinggaard, Jacob; Sinning, Steffen; Wiborg, Ove; Schioett, Birgit; Bols, Mikael *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 5262 - 5274.
5. Rainier, Jon D.; Xu, Qing *Organic Letters* 1999, 1, 27 - 29.

Etapla 2. Preparación de 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de etilo (Intermedio I-2a)



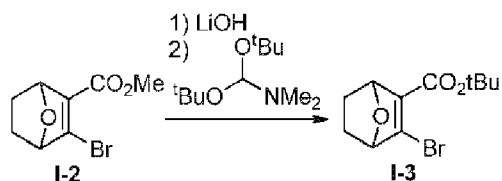
A una solución en agitación de **I-1** (5 g, 20,40 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,5 g, base húmeda). La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm durante 3 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró sobre celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se concentró y el compuesto en bruto se purificó por FCC (hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto deseado, **Intermedio I-2a** (3,2 g, 56 %). LCMS *m/z* (M+1, 247, 249). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 5,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,21-4,13 (M, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Este compuesto es conocido en la técnica y se ha descrito en la bibliografía.

Bibliografía:

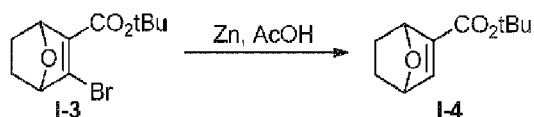
1. Christensen, Helena S.; Boye, Soeren V.; Thinggaard, Jacob; Sinning, Steffen; Wiborg, Ove; Schioett, Birgit; Bols, Mikael *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 5262 - 5274.
2. Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28, 307.

Etapla 3. Preparación de 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio I-3)



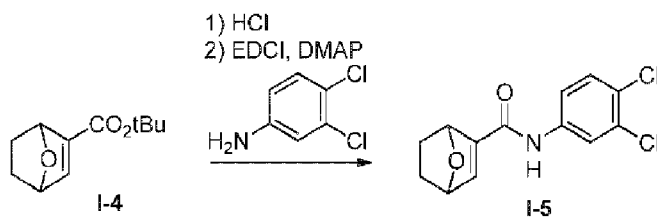
Una solución de **I-2** (4,00 g, 17,2 mmol) en 2:1:1 de THF:MeOH:agua (100 ml) se trató con LiOH (1,23 g, 51,5 mmol) y se agitó a TA durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite resultante (3,33 g, 15,2 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml) se trató con DMF di-*t*-butil acetal (18,2 ml, 76,0 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró la formación de un nuevo producto. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para proporcionar el **Intermedio I-3** (2,07 g, 47 %). LCMS m/z ($\text{M}+\text{H}-t\text{Bu}$, 219,0, 221,0); ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 5,16 - 5,09 (m, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38 - 1,27 (m, 2H).

Etap 4. Preparación de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 1-4)



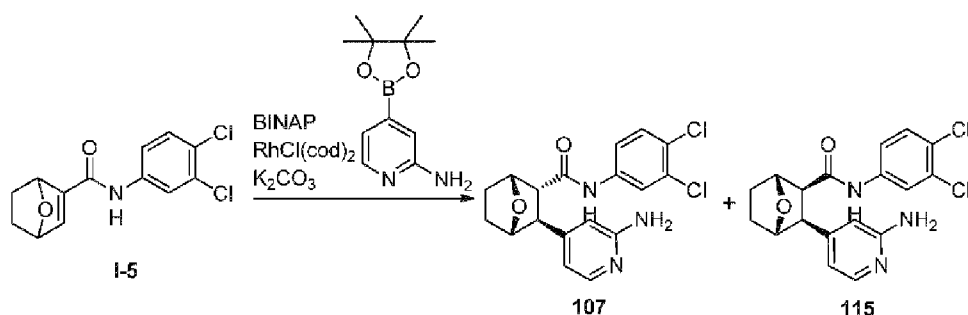
A una solución en agitación de **I-3** (10 g, 36,3 mmol) en THF (24 ml) y agua (24 ml) a 0 °C se le añadió ácido acético (10,4 ml) y polvo de Zn en porciones (7,1 g, 109 mmol). La suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió más cantidad de polvo de Zn (~10 g) según fue necesario para completar la reacción. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (pH -8-10), se diluyó adicionalmente con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El aceite de color amarillo resultante, **Intermedio I-4**, (7,0 gramos, 98 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z ($\text{M}+\text{H}-t\text{Bu}$, 141,1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 5,08 - 5,06 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,33 - 1,25 (m, 2H).

Etap 5. Preparación de N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida (Intermedio 1-5)



A una solución en agitación de **I-4** (3,50 g, 17,8 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió HCl (37 %, 6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto de ácido carboxílico en bruto (2,4 g) se disolvió en piridina anhidra (12 ml) con 3,4-dicloroanilina (2,30 g, 14,3 mmol), EDCI (4,00 g, 21,4 mmol) y DMAP (872 mg, 7,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por FCC para proporcionar el **Intermedio I-5** en forma de un sólido de color castaño (1,5 g, 30 % en total). LCMS m/z ($\text{M}+1$, 283,1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,18 - 5,15 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 2H).

Etap 6. Preparación del Compuesto 107 y el Compuesto 115



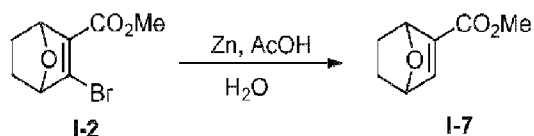
Una mezcla de **I-5** (500 mg, 1,76 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (581 mg, 2,64 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (110 mg, 0,176 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (43 mg, 0,088 mol) y carbonato de potasio (121 mg, 0,88 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró dos picos con masa M+1, 378, 380; uno secundario y uno principal. La reacción en bruto se filtró y el compuesto en bruto se purificó por HPLC (del 10 al 70 % de TFA al 0,05 % en acetonitrilo). Las fracciones que contenían el segundo pico a eluir se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio ac. al 10 %, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se recogió en 1:1 de agua/acetonitrilo y liofilizó para proporcionar el **Compuesto 107** (324 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. Se realizó el mismo proceso para el primer pico a eluir del análisis por HPLC para proporcionar el **Compuesto 115** (95 mg, 14 %).

Compuesto 107: LCMS *m/z* (M+H-tBu, 378,1, 221,0); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,86 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,99 (td, *J* = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 1,78 - 1,46 (m, 4H).

Compuesto 115 LCMS *m/z* (M+H, 378,0); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,57 (ddq, *J* = 17,7, 6,8, 4,1, 3,1 Hz, 4H).

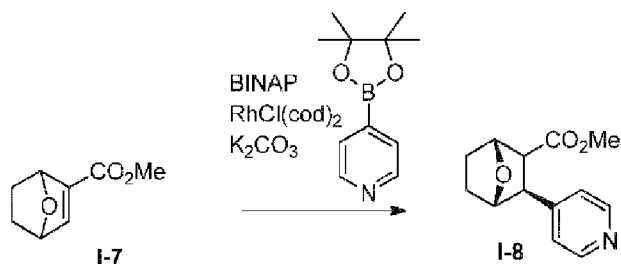
Ejemplo 2: Síntesis de (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto 118) y aislamiento de enantiómeros

Etapla 1. Preparación de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo (Intermedio I7)



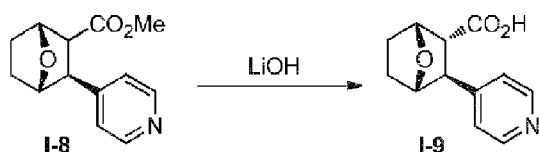
Una solución de **I-2** (1,00 g, 4,29 mmol) en agua (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido acético (1,23 ml). Se añadió polvo de cinc (421 mg, 6,44 mmol) durante el transcurso de 2 minutos y la mezcla se dejó calentar a TA durante 10 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se recogió en DCM y se purificó por FCC (80 g, EtOAc al 0-80 %, 30 min) para proporcionar el **I7** deseado (1,18 g, 85 % de rendimiento). LCMS *m/z* (M+1, 155,2); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,11 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 2H).

Etapla 2. Preparación de 3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,2R,3S,4S)-metilo (Intermedio I-8)



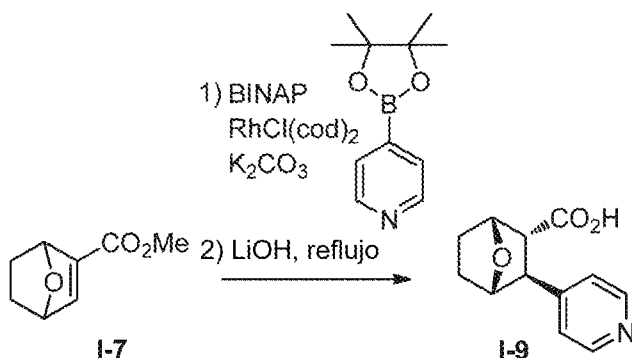
Una solución de **I-7** (200 mg, 1,297 mmol), BINAP (72,7 mg, 0,117 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (559 mg, 2,72 mmol), K_2CO_3 (90 mg, 0,649 mmol) y $RhCl(cod)_2$ (12 mg, 1,297 mmol) en dioxano (12 ml)/agua (4 ml) se evacuó y se purgó con argón dos veces y a continuación se calentó a 100 °C durante 60 min en un reactor para microondas. El análisis por LCMS mostró principalmente la masa de producto con pequeñas cantidades de **I-9** cerca del frente del disolvente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se recogió en DCM y se purificó por FCC (DCM/EtOAc) para proporcionar el producto deseado, **Intermedio I-8** en forma de una mezcla 4:1 de *trans:cis* (261 mg, 82 %). LCMS m/z ($M+1$, 234,2). 1H RMN de una mezcla 4:1 (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,41 (d, $J = 6,1$ Hz, 0,5H), 7,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 6,1$ Hz, 0,5H), 4,89 - 4,81 (m, 1,3H), 4,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 4,1$ Hz, 0,3H), 3,65 (s, 3,8H), 3,44 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,3H), 3,30 - 3,27 (m, 1,3H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 1,78 - 1,52 (m, 5H).

Etapas 3: Preparación de ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Intermedio I-9)



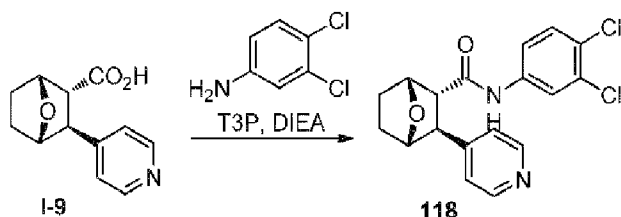
Una solución de **I-8** (mezcla 4:1 de *trans:cis*, 168 mg, 0,720 mmol) en THF (3 ml), MeOH (2 ml) y agua (1 ml) se trató con LiOH (103 mg, 4,32 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución se llevó a pH 3 con HCl y se concentró a presión reducida. El residuo resultante, el **Intermedio I-9**, se secó al vacío durante una noche en la siguiente etapa sin purificación asumiendo un rendimiento cuantitativo. LCMS m/z ($M+1$, 220,2).

Como alternativa, **I-9** puede ser la síntesis de **I-7** en una reacción de una etapa:



Una solución de **I-7** (200 mg, 1,297 mmol), BINAP (72,7 mg, 0,117 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (559 mg, 2,72 mmol), K_2CO_3 (90 mg, 0,649 mmol) y $RhCl(cod)_2$ (12 mg, 1,297 mmol) en dioxano (12 ml)/agua (4 ml) se evacuó y se purgó con argón dos veces y a continuación se calentó a 100 °C durante 60 min en un reactor para microondas. El análisis por LCMS mostró que la mayor parte de **I-8** estaba presente con pequeñas cantidades de **I-9**. La reacción se repitió 7 veces a la misma escala hasta obtener el mismo resultado (se usó un total de 1,6 gramos de **I-7**, 10,38 mmol). Las reacciones se combinaron, se diluyeron con MeOH (200 ml) y THF (200 ml) y se trataron con LiOH (746 mg, 31,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas. El análisis por LCMS no mostró ningún cambio en la relación de **I-9:I-8**. Se añadieron 746 mg más de LiOH (31,1 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró una relación aproximada de 1:2 de **I-9:I-8**. Se añadieron 746 mg más de LiOH (31,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución resultante se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante una noche. El residuo resultante que contenía producto y sólidos inorgánicos se recogió en 300 ml de 1:1 de DCM:MeOH, se añadió celite, y la solución se concentró. La mezcla de celite se cargó sobre una columna y el producto se eluyó (columna de 80 g, MeOH al 0-90 %/DCM, 35 min) para proporcionar el producto ácido deseado con una gran cantidad de gel de sílice (7,8 gramos de masa en bruto; 2,28 gramos fueron teóricos). La mezcla de productos se usó en la siguiente etapa asumiendo que solo el 25 % de la masa correspondía al producto ácido deseado. (Nota: **I-9** es soluble en agua en condiciones de tratamiento básicas, neutras y ácidas y, por lo tanto, no se realizó ningún tratamiento). LCMS m/z ($M+1$, 220,2).

Etapas 4. Preparación del Compuesto 118

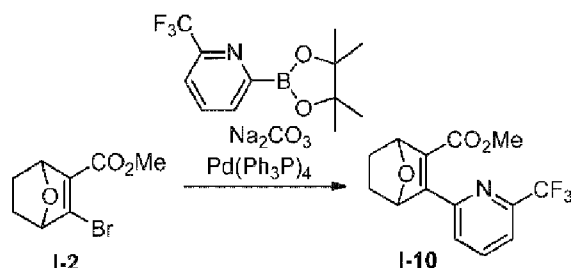


Una suspensión de **I-9** (90 mg, 0,411 mmol) (360 mg incluyendo SiO₂), 3,4-dicloroanilina (100 mg, 0,616 mmol) y T3P (0,489 ml, 0,821 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se trató con DIEA (0,215 ml, 1,232 mmol). Después de 5 minutos de agitación a 23 °C, la solución permaneció en suspensión. Se añadió DMF (3 ml) y solamente quedó un ligero precipitado. La reacción se agitó durante 30 minutos a TA, después de lo cual el análisis por LCMS mostró 1:1 de MP:producto. La reacción se calentó a 80 °C durante 20 minutos y el análisis por LCMS mostró la misma relación de MP con respecto al producto. Se añadió más cantidad de T3P (0,489 ml, 0,821 mmol) y DIEA (0,43 ml, 6 equiv.) y la reacción se continuó a 80 °C durante 40 minutos más. El análisis por LCMS mostró que la reacción tenía una conversión de ~90 %. La reacción se agitó durante 1 hora más a 80 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se realizó una reacción idéntica en 1,0 gramos de **I-9** (4,0 gramos incluida la masa de SiO₂), 10,8 ml de T3P (4 equiv.), 7,17 ml de DIEA (9 equiv.), en 100 ml de EtOAc y 30 ml de DMF. La reacción se calentó a 80 °C durante 45 minutos y se determinó que estaba completa por LCMS. Después del enfriamiento a TA, las dos reacciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (columna gold de 80 g, EtOAc al 0-70 %/DCM durante 20 minutos, a continuación MeOH al 0-40 %/DCM durante 20 minutos) para proporcionar el producto deseado, **Compuesto 118** (1,34 g, 3,50 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

El **Compuesto 118** se purificó por recristalización. El sólido se disolvió en ~150 ml de MeCN y se calentó a reflujo hasta que el sólido se disolvió completamente. La solución se puso en un congelador a -20 °C durante una noche. Los cristales se eliminaron por filtración y se lavaron con MeCN frío para obtener 1,05 gramos de un sólido cristalizado de color blanquecino. Las aguas madre se concentraron y se recristalizaron en MeCN de manera idéntica para proporcionar 0,155 g más del **Compuesto 118** (~93 % de recuperación en total). Ambos lotes de material eran puros por ¹H RMN y se secaron al vacío. Se determinó que el punto de fusión era de 228-230 °C (10 °C/min, sin corregir).

La separación quiral de 155 mg del **Compuesto 118** proporcionó 66,9 mg de (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**Compuesto 71**) (pico 1) y 62,9 mg de (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**Compuesto 103**) (pico 2) después de la recristalización de ambos enantiómeros en MeCN. LCMS *m/z* (M+1, 363,1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 4,93 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,07 (td, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,49 (m, 4H).

Ejemplo 3. Síntesis de (1R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida (**Compuesto 160**)

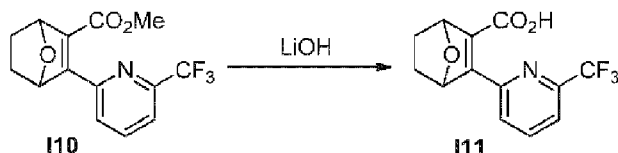


Etapas 1. Preparación de 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo (Intermedio I-10)

Una suspensión en dioxano (10 ml) de 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo **I-2** (356 mg, 1,526 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (500 mg, 1,831 mmol) y tetraquis (176 mg, 0,153 mmol) se trató con carbonato de sodio (1,144 ml, 2,289 mmol, solución 2 M). La mezcla

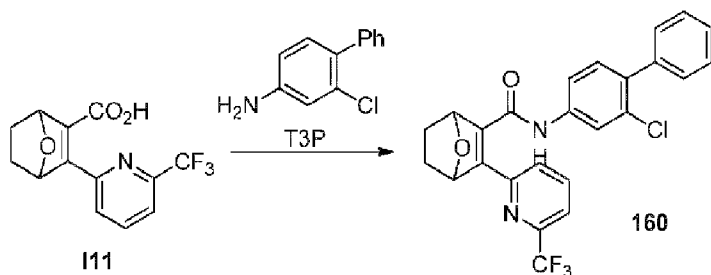
de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó en un reactor para microondas durante 45 min a 120 °C. Se añadió AcOEt y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró y se purificó por FCC (EtOAc del 0 al 40 %/hex) para dar un jarabe de color amarillo en forma del producto deseado, **Intermedio I-10** (295 mg, 61 %). LCMS m/z ($M+1$, 300,0).

Etap 2. Preparación de ácido 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxílico (Intermedio I-11)



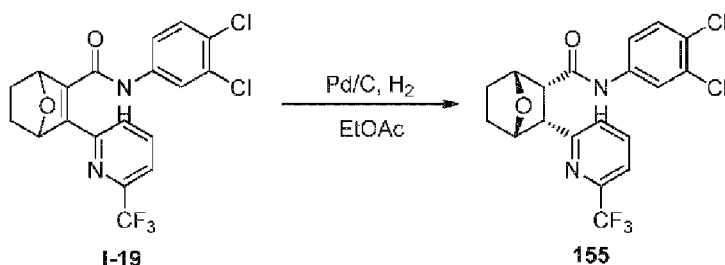
Una solución de **I-10** (290 mg, 0,969 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con hidróxido de litio (1,938 ml, 1,938 mmol, solución 1 N) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se acidificó con AcOH a pH 5-6. Se precipitó un sólido de color blanco. La filtración seguida de lavado con agua dio un sólido de color blanco en forma del producto deseado, **Intermedio I-11** (220 mg, 76 %). LCMS m/z ($M+1$, 286,0).

Etap 3. Preparación del compuesto 160



Una solución en EtOAc (3 ml) de **I-11** (40 mg, 0,140 mmol) y 2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (28,6 mg, 0,140 mmol) se trató con anhídrido propanofosfórico (0,427 ml, 0,701 mmol). Después de la adición, la solución se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por FCC (AcOEt del 0 al 60 %/hex) para dar un sólido en forma del producto deseado, **Compuesto 160** (42 mg, 57 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,70 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0, 1H), 7,89 (d, J = 2,1, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 5,76 - 5,59 (m, 1H), 5,59 - 5,44 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 1,76 (t, J = 8,4, 1H), 1,65 (d, J = 8,8, 1H); LCMS m/z ($M+1$, 471,1).

Ejemplo 4. (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto 155)



Una solución de N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida (22 mg, 0,051 mmol) y paladio al 5 % sobre carbono (20 mg) se hidrogenó a 1 atm durante 16 h. La reacción se filtró sobre celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se concentró y el compuesto en bruto se purificó por HPLC (ACN al 10-90 %/agua) para proporcionar el producto deseado, **Compuesto 155** (20 mg, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (t, J = 7,8, 1H), 7,51 (t, J = 9,7, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 2,3, 8,7, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 4,5, 11,3, 1H), 3,52 (dd, J = 5,1, 11,4, 1H), 2,39 (t, J = 8,6, 1H), 1,99 (t, J = 8,4, 1H), 1,78 (dd, J = 4,6, 8,0, 2H); LCMS m/z ($M+1$, 431,1).

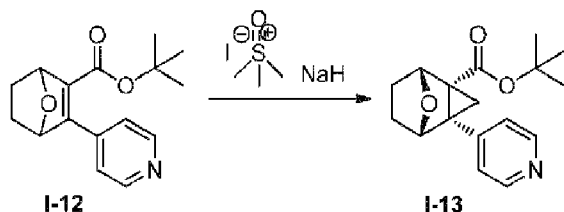
Ejemplo 5. Síntesis de (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto 134)



A (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida **156** (5 mg, 0,012 mmol) se le añadió morfolina (1 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente con HPLC (ACN del 20 al 90 %/agua) para proporcionar el producto deseado, **Compuesto 134** (3,0 mg, 54 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (t, J = 1,3, 1H), 7,40 (d, J = 1,4, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 5,2, 10,9, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 2,83 (d, J = 5,2, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 3H); LCMS m/z (M+1, 438,1).

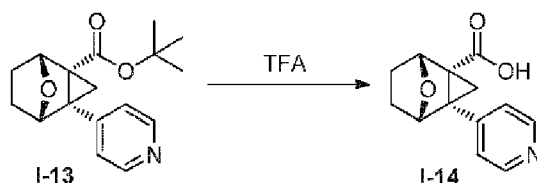
Ejemplo 6. Síntesis de (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida (Compuesto 85)

Etapa 1. Preparación de 4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxilato de (1R,2R,4S,5S)-terc-butilo (Intermedio I-13)



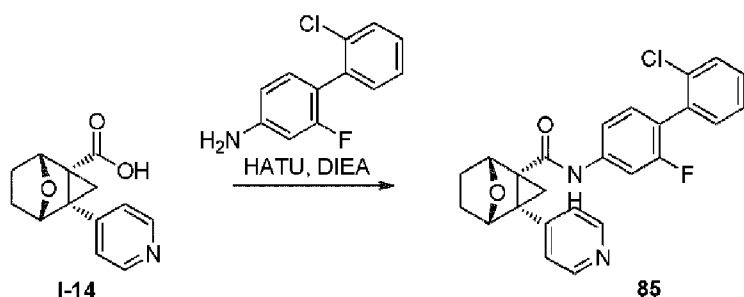
Una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (483 mg, 2,195 mmol) en DMSO (7,3 ml) se trató con NaH al 60 % en aceite mineral (88 mg, 2,195 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min (el desprendimiento de gases se había detenido). Se añadió gota a gota el **Intermedio I-12** (200 mg, 0,732 mmol) en 7,0 ml de DMSO y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado, **Intermedio I-13**, (200 mg, 90 %). LCMS m/z (M+1, 288,3).

Etapa 2. Preparación de ácido (1R,2R,4S,5S)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxílico (Intermedio I-14)



Una solución de **I-13** (195 mg, 0,679 mmol) en DCM (volumen: 5 ml) a 23 °C se trató con TFA (5 ml, 64,9 mmol) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron en una corriente de nitrógeno, y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces para proporcionar el producto deseado, **Intermedio I-14** en forma de la sal TFA (234 mg, 95 %). LCMS m/z (M+1, 232,1).

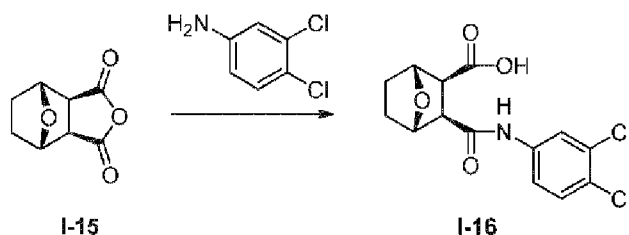
Etapa 3. Preparación del compuesto 85



Una solución de **I-14** (15 mg, 0,065 mmol), amina (21,6 mg, 0,097 mmol) y HATU (49 mg, 0,130 mmol) en EtOAc (1 ml) se trató con DIEA (0,034 ml, 0,195 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por FCC para proporcionar el producto deseado, **Compuesto 85** (9,7 mg, 31 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 - 8,43 (m, 2H), 7,70 - 7,17 (m, 9H), 4,79 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, *J* = 11,5, 9,1, 4,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,83 (dt, *J* = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); LCMS *m/z* (M+1, 435,2).

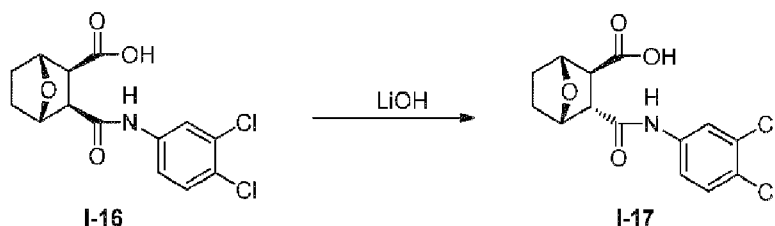
Ejemplo 7. Síntesis de (1S,2S,3R,4R)-3-ciano-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Compuesto 77)

Etapas 1. Preparación de ácido (1R,2S,3R,4S)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Intermedio I-16)



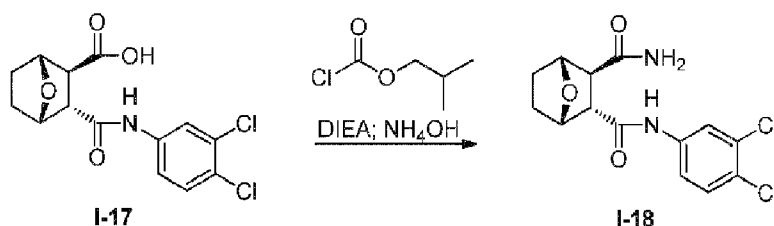
Una solución de **I-15** de Alfa Aesar (500 mg, 2,97 mmol) y 3,4-dicloroanilina (482 mg, 2,97 mmol) en THF (volumen: 25 ml) se agitó a 23 °C durante 16 h. Se había formado un precipitado. La reacción se filtró para proporcionar **I-16** (368 mg, 35 %). LCMS *m/z* (M+1, 330,0).

Etapas 2. Preparación de ácido (1R,2S,3S,4S)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Intermedio I-17)



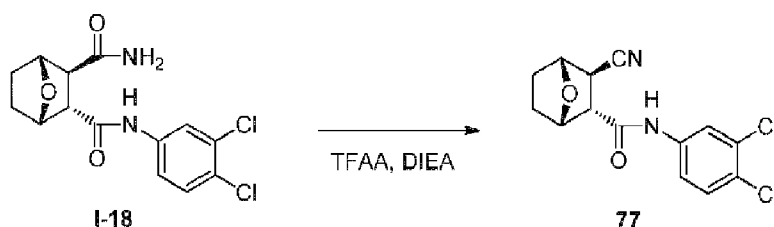
Una solución de **I-16** (300 mg, 0,909 mmol) en THF (6 ml) y agua (6 ml) se trató con LiOH (218 mg, 9,09 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 16 h. El análisis por LCMS indicó la formación de producto completa. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar **I-17** (300 mg, 95 %). LCMS *m/z* (M+1, 330,1).

Etapas 3. Preparación de ácido (1R,2S,3S,4S)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (Intermedio I-18)



Una solución de **I-17** (100 mg, 0,303 mmol) en tetrahidrofurano (1212 μ l) se trató con DIEA (58,2 μ l, 0,333 mmol) y clorofornato de isobutilo (43,6 μ l, 0,333 mmol) y se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (126 μ l, 0,909 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. El análisis por LCMS mostró el producto deseado en una relación aproximadamente equivalente con respecto al material de partida. La reacción se repitió con 200 mg de **I-17** para obtener el mismo resultado. Los dos lotes se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se intentó purificar por FCC; sin embargo, el producto previsto, el **Intermedio I-18**, no pudo separarse del material de partida sin reaccionar. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se trasladaron a la siguiente reacción tal cual.

Etapla 4. Preparación del compuesto 77



Una solución de **I-18** (100 mg, 0,304 mmol) en DCM (volumen: 2 ml) se trató con TFAA (0,064 ml, 0,456 mmol) y DIEA (0,106 ml, 0,608 mmol) y se agitó a 23 °C durante 4 h. El análisis por LCMS mostró la formación de producto junto con ácido carboxílico del MP de la reacción anterior. Los volátiles se eliminaron en una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el producto deseado, nitrilo, **Compuesto 77**, (58 mg, 58 %). LCMS m/z ($M+1$, 311,1).

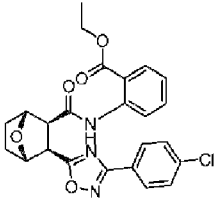
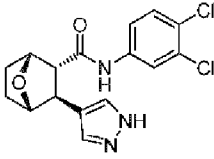
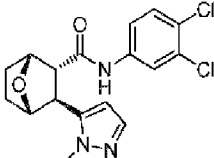
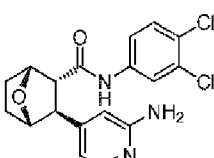
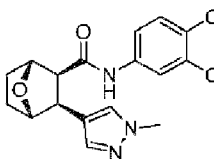
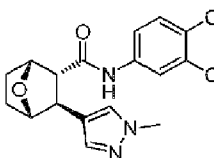
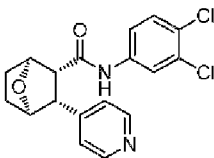
Repitiendo los procedimientos descritos en los procedimientos generales y los ejemplos anteriores, usando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula IA, como se identifican en la Tabla 3 a continuación.

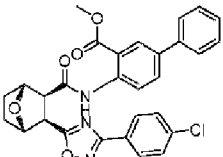
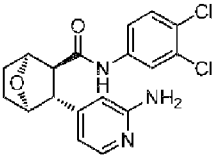
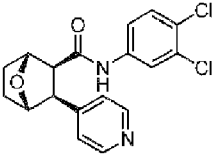
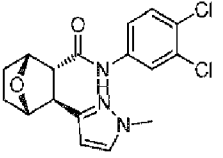
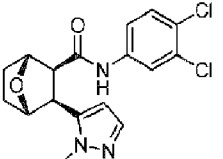
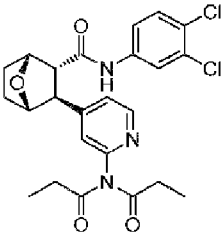
Se entiende que si parece haber una discrepancia entre el nombre y la estructura de un compuesto en particular, la estructura se debe considerar correcta ya que los nombres de los compuestos se generaron a partir de las estructuras.

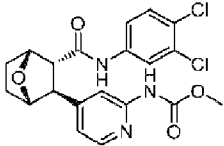
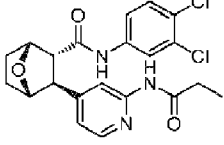
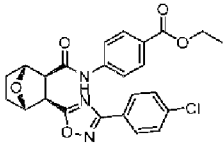
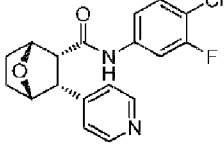
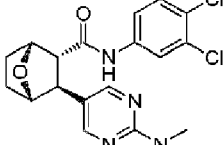
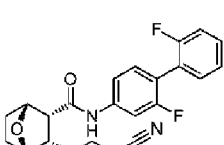
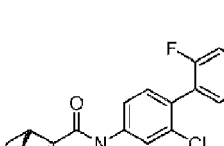
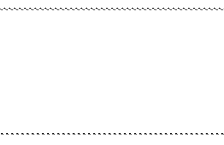
Se entiende además que, a menos que se identifique específicamente, la estructura representada en la Tabla representa una mezcla de los enantiómeros.

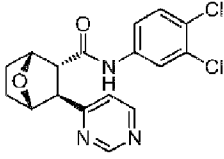
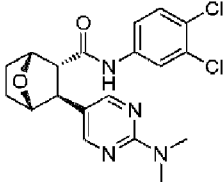
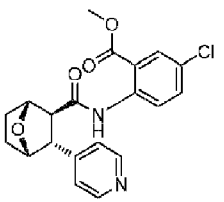
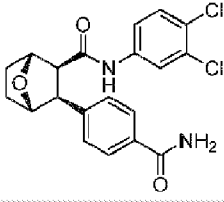
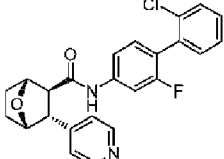
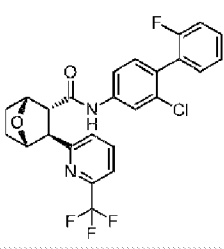
Tabla 3: Compuestos ilustrados de fórmula IA de la invención

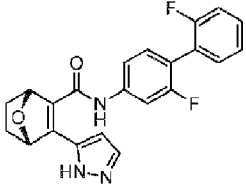
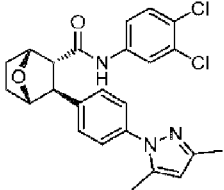
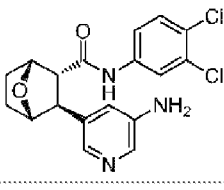
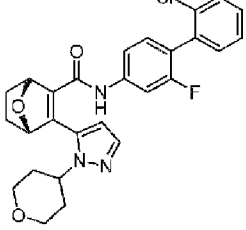
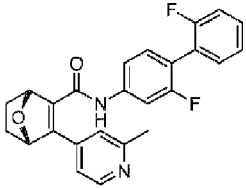
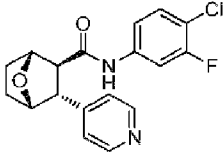
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (m/z), análisis elemental, ^1H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|------------|--|
| 1 | | ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,97 (td, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS m/z 472,2. TR 2,17 min (5 min) (C18, 20-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 2 | | ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,30 (t, J = |

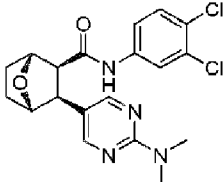
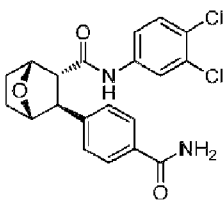
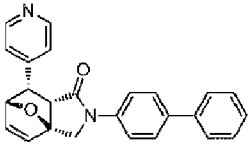
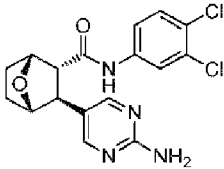
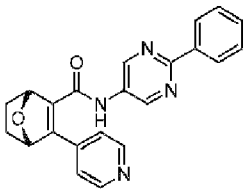
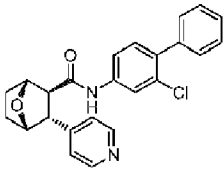
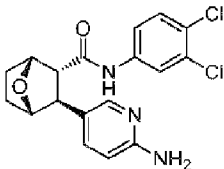
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | 7,1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 468,12). TR 1,66 min (3,5 min) (C18, 20-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 3 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 10,10 (s, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,84 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 3,00 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,48 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1), 352,05). TR 2,22 min (5 min) (C18, 10-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 4 |  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ = 10,37 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> =2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 4,90 (t, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,50 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 3,05 (td, <i>J</i> =1,4, 5,2 Hz, 1H), 1,73 - 1,52 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 366,07). TR 1,61 min (3,5 min) (C18, 10-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 5 |  Enantiómero individual | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,79 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 3,09 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 2,92 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,47 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,07). TR 1,54 min (3,5 min) (C18, 10-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 6 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 2,99 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 366,07). TR 1,46 min (5 min) (C18, 10-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 7 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 366,07). TR 2,23 min (5 min) (C18, 10-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 8 |  enantiómero individual | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 3,44 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 4H). Calc. C, 59,52; H, 4,44; Cl, 19,52; N, 7,71; O, 8,81. Encontrado C, 59,66; H, 4,46; N, 7,75. LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,06). TR 1,26 min (2 min) (C18, 10-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |

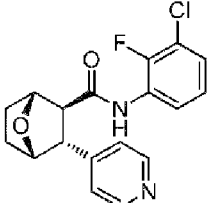
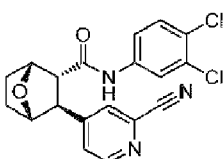
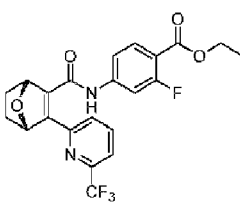
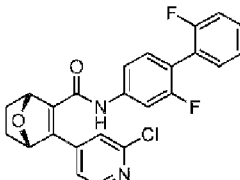
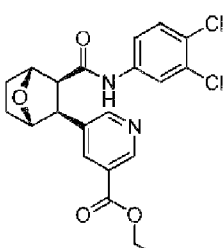
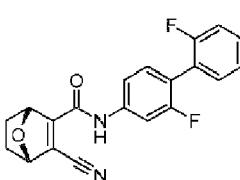
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|--|--|
| 9 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 1,78 - 1,74 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 530,14). TR 3,11 min (5 min) (C18, 20-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 10 |  Enantiómero individual | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 3,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 2,99 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 4H). Calc. C, 57,16; H, 4,53; Cl, 18,75; N, 11,11; O, 8,46. Encontrado C, 57,29; H, 5,03; N, 10,42. LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,07). TR 1,51 min (3,5 min) (C18, 10-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 11 |  Enantiómero individual | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 3,44 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 4H). Calc. C, 59,52; H, 4,44; Cl, 19,52; N, 7,71; O, 8,81. Encontrado C, 59,64; H, 4,52; N, 7,67. LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,06). TR 1,27 min (3,5 min) (C18, 10-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 12 |  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 3,3, 5,5 Hz, 2H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,81 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 366,07). TR 2,39 min (5 min) (C18, 10-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 13 |  | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,59 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,02 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 3,13 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1), 366,07). TR 1,50 min (3,5 min) (C18, 10-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 14 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,95 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,11 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 2,55 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 490,12). TR 2,66 min (5 min) (C18, 20-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 15 | | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 4,85 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 436,08). |

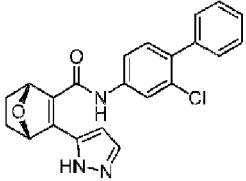
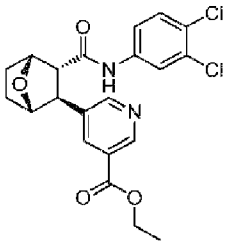
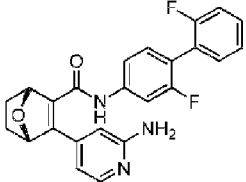
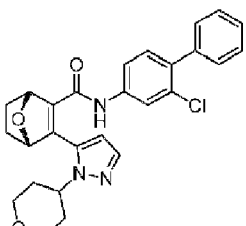
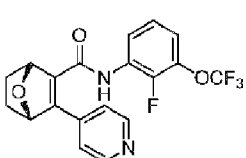
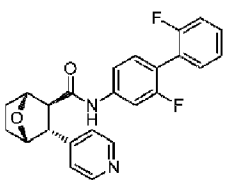
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | TR 1,51 min (3,5 min) (C18, 10-100 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 16 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 4,85 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,01 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 2,30 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 4H), 0,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 434,10). TR 1,80 min (5 min) (C18, 20-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 17 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 4,25 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 3,41 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 4H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 468,12). TR 2,50 min (5 min) (C18, 20-90 %, agua (TFA al 0,05 %)/ACN) |
| 18 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 347,0) |
| 19 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,91 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 3,24 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 6H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 1,82 - 1,44 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 407,1) |
| 20 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,52 (dd, <i>J</i> = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,02 (m, 8H), 4,88 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,78 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,46 (m, 2H), 1,94 (ddd, <i>J</i> = 11,9, 8,9, 3,2 Hz, 1H), 1,77 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,70 - 1,41 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 432,1) |
| 21 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 410,1) |
| 22 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,99 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,47 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 3,16 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,80 ~ 1,52 (m, 4H). |

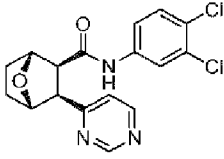
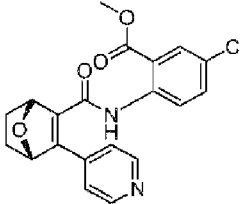
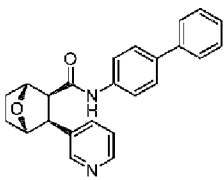
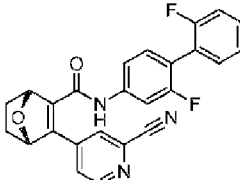
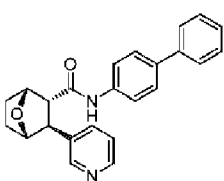
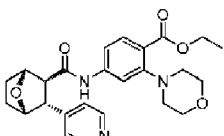
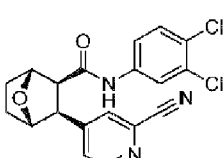
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 364,0) |
| 23 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 407,1) |
| 24 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 387,0) |
| 25 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 405,1) |
| 26 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 12,0 2,0 Hz, 1H), 7,43 ~ 7,38 (m, 1H), 7,28 ~ 7,16 (m, 7H), 4,83 (dd, <i>J</i> = 5,2 5,2 Hz, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 3,40 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 2,90 (ddd, <i>J</i> = 5,2, 5,2, 1,2 Hz, 1H), 2,01 ~ 1,94 (m, 1H), 1,86 ~ 1,64 (m, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 423,0) |
| 27 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 491,1) |
| 28 | | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 12,6, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 5,44 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,51 - 1,27 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 394,1) |

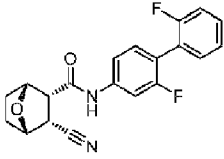
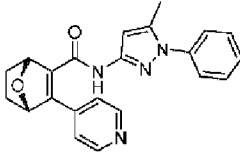
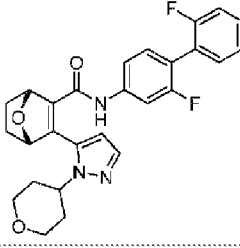
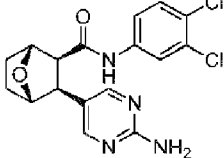
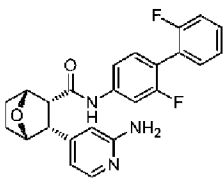
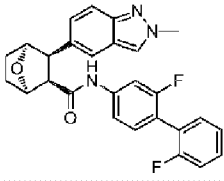
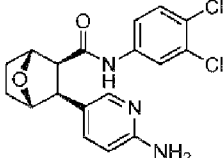
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 29 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,93 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 3,45 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,51 (p, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 2,27 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,80 ~ 1,51 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 456,1) |
| 30 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,81 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,25 ~ 3,15 (m, 1H), 2,95 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,70 ~ 1,43 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,0) |
| 31 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 494,1) |
| 32 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 419,1) |
| 33 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 11,9, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 4,86 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,33 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,01 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,78 - 1,36 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 347,0) |
| 34 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 407,1) |

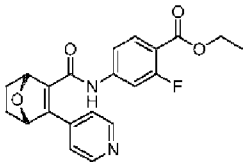
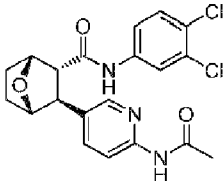
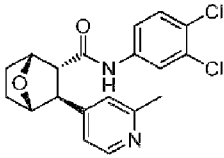
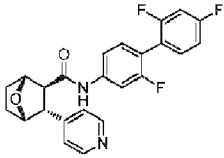
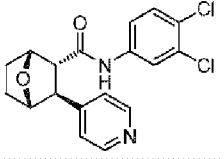
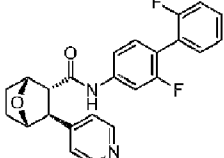
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 35 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 405,0) |
| 36 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,70 - 7,54 (m, 3H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Hz, 2H), 7,29 (tt, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, <i>J</i> = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 4,61 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 3,69 (t, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,11 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 381,1) |
| 37 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 379,0) |
| 38 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,1) |
| 39 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,60 ~ 7,40 (m, 8H), 7,37 ~ 7,33 (m, 2H), 5,01 (dd, <i>J</i> = 4,8, 4,8 Hz, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,15 (brt, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 1,85~1,74 (m, 3H), 1,71~1,60 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 405,1) |
| 40 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,18 (s a, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,34 (brd, <i>J</i> + 8,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,79 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 3,11 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 2,92 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 1,70 - 1,36 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,0) |
| 41 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 347,1) |

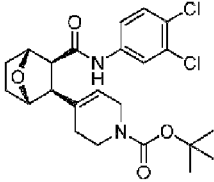
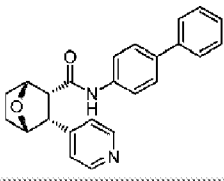
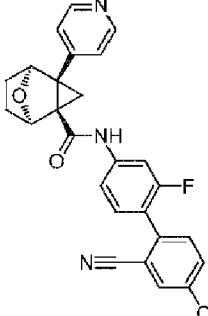
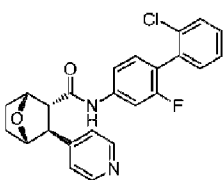
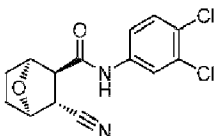
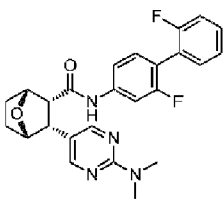
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 42 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,67 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 3,53 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,12 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,85 - 1,46 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 388,1) |
| 43 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 451,1) |
| 44 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 439,1) |
| 45 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 8,61 (dd, <i>J</i> = 13,9, 2,1 Hz, 2H), 8,15 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,83 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,22 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 3,20 ~ 3,12 (m, 1H), 1,87 - 1,40 (m, 4H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 435,1) |
| 46 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,52 ~ 7,44 (m, 3H), 7,37 ~ 7,29 (m, 2H), 5,69 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 2,24 ~ 1,86 (m, 2H), 1,54 ~ 1,42 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 353,1) |
| 47 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 392,1) |

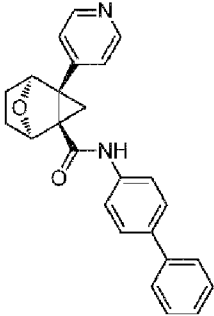
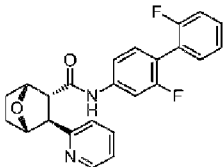
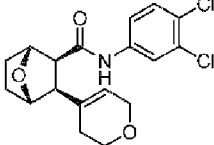
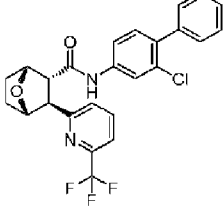
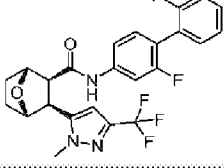
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 48 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,91 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 4,29 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 3,06 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,77 – 1,33 (m, 4H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 435,0) |
| 49 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 420,1) |
| 50 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 476,1) |
| 51 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 395,1) |
| 52 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 407,1) |
| 53 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 364,0) |

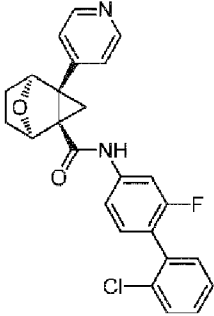
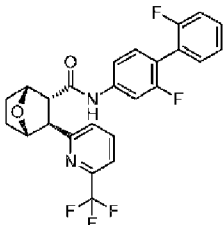
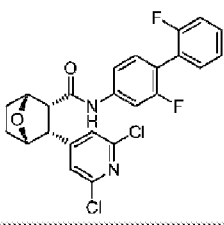
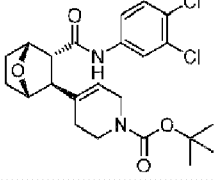
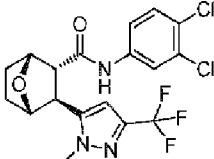
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 54 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 385,0) |
| 55 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,1) |
| 56 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 430,1) |
| 57 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,1) |
| 58 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 6,94 (m, 3H), 4,87 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,16 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,71 - 3,55 (m, 4H), 3,34 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 4H), 1,75 - 1,46 (m, 4H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 452,1) |
| 59 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 388,0) |
| 60 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 355,1) |

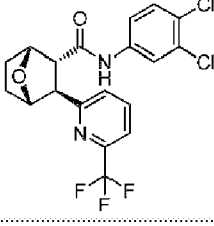
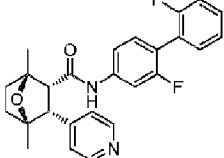
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 61 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 373,1) |
| 62 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 478,1) |
| 63 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 379,0) |
| 64 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 422,1) |
| 65 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 460,1) |
| 66 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,0) |
| 67 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 383,1) |

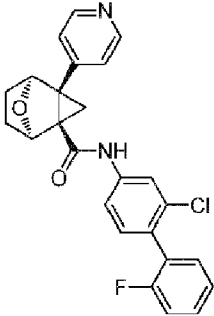
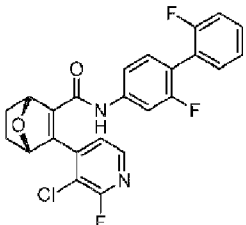
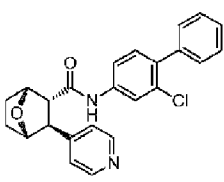
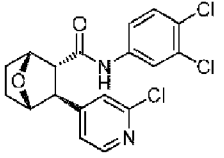
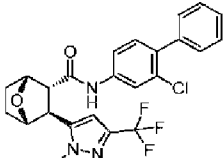
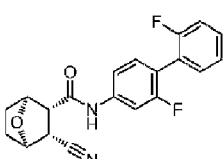
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 68 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,09 (brd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,86 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 3,30 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,76 - 1,44 (m, 4H). |
| | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 420,0) |
| 69 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 377,1) |
| 70 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,60 ~ 7,50 (m, 2H), 7,46 ~ 7,35 (m, 2H), 7,29 ~ 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,93 (dd, <i>J</i> = 4,4, 4,4 Hz, 1H), 4,88 (dd, <i>J</i> = 4,4, 4,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, <i>J</i> = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 2,34 ~ 2,27 (m, 1H), 1,71 ~ 1,63 (m, 2H). |
| | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 425,1) |
| 71 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,53 - 8,41 (m, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 4,93 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 3,40 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,07 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,5 Hz, 1H), |
| | Enantiómero individual | 1,79-1,50 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,1) |
| 72 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 - 8,44 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 4H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (ddd, <i>J</i> = 9,9, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,12 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,72 (m, 1H). |
| | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 407,1); |
| 73 | | ¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,88 - 4,84 (m, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 3,66 (dt, <i>J</i> = 5,7, 3,0 Hz, 2H), 3,16 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,01 (dddd, <i>J</i> = 7,5, 6,0, 3,9, 2,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 2H), 1,34 (s, 9H). |
| | | LCMS <i>m/z</i> (M+1-Boc, 367,2); |

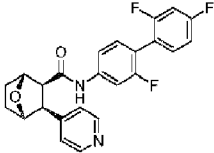
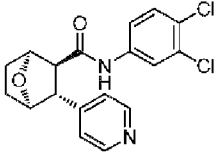
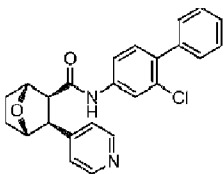
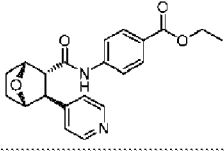
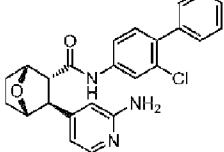
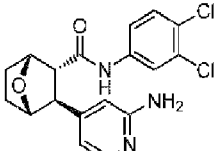
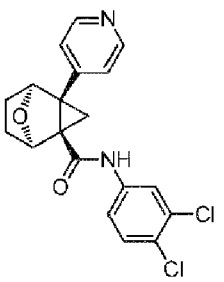
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 74 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 7,65 - 7,20 (m, 11H), 4,86 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,66 (dd, <i>J</i> = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, <i>J</i> = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 2,04 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,66 - 1,49 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,2); |
| 75 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 4,70 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,55 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 2,33 (ddd, <i>J</i> = 11,6, 9,0, 4,0 Hz, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,79 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,17 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 460,1); |
| 76 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,51 (s, 2H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,99 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 3,66 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,13 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 3H), 1,75 (dtd, <i>J</i> = 10,2, 5,0, 1,9 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 423,1); |
| 77 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 311,1); TR 1,55 min. (Método A) |
| 78 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,14 (s, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,21 - 7,02 (m, 4H), 4,80 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,6 Hz, 1H), 4,68 (dd, <i>J</i> = 5,8, 3,9 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 12,2, 5,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,51 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 8,5, 3,7 Hz, 1H), 1,87 (ddd, <i>J</i> = 12,5, 8,8, 3,5 Hz, 1H), 1,72 (dq, <i>J</i> = 29,5, 9,0, 5,7 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 451,2); |
| 79 | | ¹ H RMN (600 MHz, MeOD) δ 8,46 - 8,43 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 6H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 3H), 4,79 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 2,48 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 9,1, 4,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,98 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,73 (tt, <i>J</i> = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 1,27 - 1,25 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 383,3); |

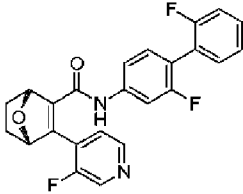
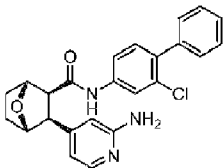
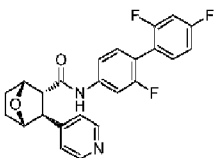
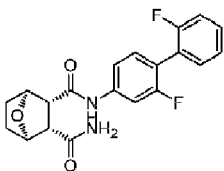
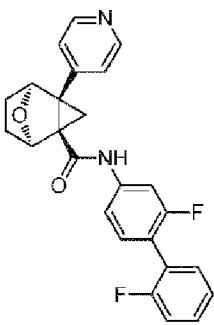
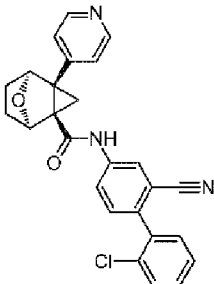
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 80 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 407,1); TR 1,40 min. (Método A) |
| 81 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,69 (dq, <i>J</i> = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,41 (td, <i>J</i> = 5,5, 3,0 Hz, 2H), 2,97 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,89 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,01 (dq, <i>J</i> = 5,5, 2,6 Hz, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 368,1); |
| 82 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 7,64 (dd, <i>J</i> = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,24 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 6,7, 1,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,91 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 478,2); |
| 83 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,13 (s, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,81 (t, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,74 (tdd, <i>J</i> = 9,2, 4,6, 1,7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 473,1); |
| 84 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 7,88 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,11 (m, 4H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,02 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,94 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 1,96 (dtd, <i>J</i> = 8,0, 4,5, 3,7, 1,9 Hz, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 478,2); |
| 85 | | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 - 8,43 (m, 2H), 7,70 - 7,17 (m, 9H), 4,79 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 9,1, 4,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 1,83 (dt, <i>J</i> = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,26 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H). |

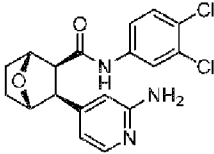
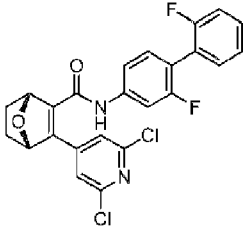
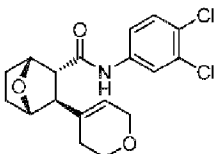
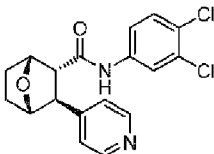
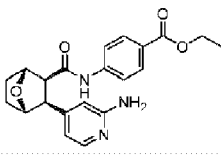
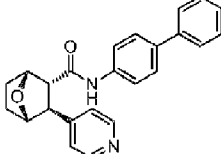
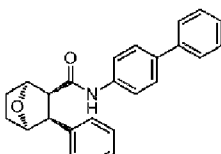
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 435,2); |
| 86 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,07 (s, 1H), 7,93 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 7,24 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 4,97 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,83 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,65 (td, <i>J</i> = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 475,1); |
| 87 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i> ₃) δ 7,58 - 7,01 (m, 8H), 6,97 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 4,80 (c, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (qd, <i>J</i> = 11,3, 4,6 Hz, 2H), 2,18 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 8,7, 3,0 Hz, 1H), 1,99 (ddd, <i>J</i> = 16,5, 7,9, 4,2 Hz, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 475,0); |
| 88 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,76 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 5,5, 3,0 Hz, 2H), 3,51 (dt, <i>J</i> = 13,1, 5,6 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,08 (ddt, <i>J</i> = 5,8, 4,0, 2,2 Hz, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LCMS <i>m/z</i> (M+1-Boc, 367,2); |
| 89 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 7,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,88 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 2,96 (td, <i>J</i> = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,66 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 434,1); |
| 90 | | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 - 8,43 (m, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,16 (m, 9H), 4,79 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 2,45 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 9,3, 4,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 1,83 (dt, <i>J</i> = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,26 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 417,2); |

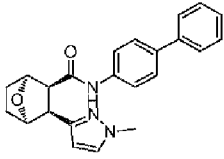
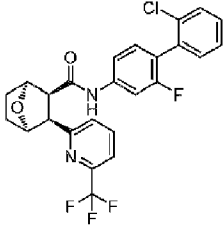
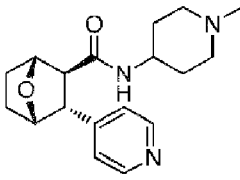
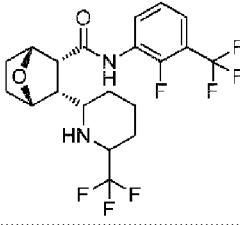
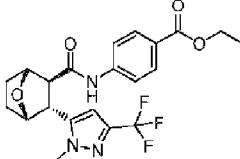
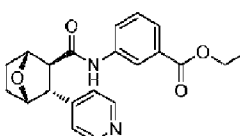
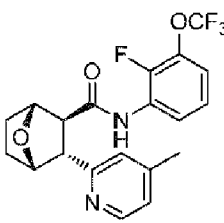
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 91 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 9,51 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (ddd, <i>J</i> = 10,0, 8,7, 1,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 5,7, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 5,40 (s a, 2H), 4,89 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 3,41 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 3,05 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 422,2); |
| 92 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,15 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,62 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 4,95 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,81 - 4,77 (m, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 3H), 1,72 (ddd, <i>J</i> = 10,1, 5,1, 1,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 431,1); |
| 93 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,47 - 8,40 (m, 1H), 7,51 - 7,04 (m, 8H), 3,52 (dd, <i>J</i> = 12,7, 1,8 Hz, 1H), 3,25 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 5,8, 2,2 Hz, 1H), 1,83 (ddd, <i>J</i> = 13,1, 9,2, 4,3 Hz, 1H), 1,73 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 9,2, 4,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 435,2); |
| 94 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 367,1); TR 1,27 min. (Método A) |
| 95 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 11,7, 1,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,02 (m, 8H), 4,85 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 3,73 (dd, <i>J</i> = 10,7, 5,9 Hz, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,88 (td, <i>J</i> = 10,8, 3,2 Hz, 2H), 1,67 (dq, <i>J</i> = 12,5, 6,8, 6,0 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 459,1); |
| 96 | | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 - 8,42 (m, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 6,96 (m, 8H), 4,79 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 2,45 (ddd, <i>J</i> = 11,6, 9,1, 4,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 1,84 (td, <i>J</i> = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 1,72 (tt, <i>J</i> = 11,8, 4,6 Hz, 1H), 1,26 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H). |

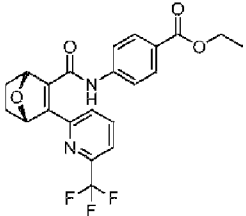
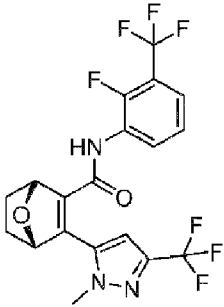
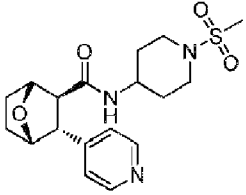
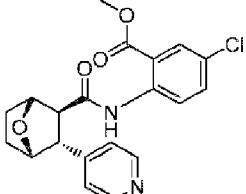
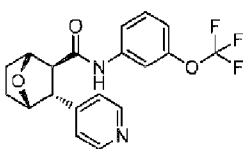
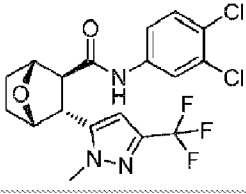
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 435,2); |
| 97 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,12 (m, 7H), 5,50 (dd, <i>J</i> = 4,4, 0,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,37 (m, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,76 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 1,56 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 8,7, 3,1 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 457,0); |
| 98 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,45 (s, 1H), 9,12 - 9,04 (m, 2H), 8,48 (t, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 6H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,74 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,30 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 405,1); |
| 99 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 4,94 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,51 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,05 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 397,1); |
| 100 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 7H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,91 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 3,00 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 1,93 - 1,68 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 476,2); |
| 101 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 4H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 5,01 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 3,40 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 3,07 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 1,84 - 1,56 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 355,2); |
| 102 | | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,67 (td, <i>J</i> = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,41 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 5,08 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H). |

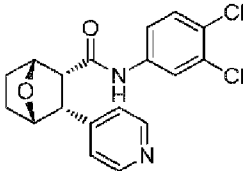
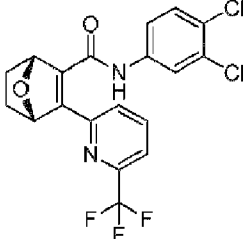
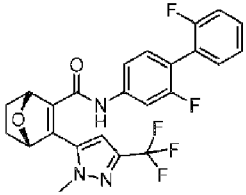
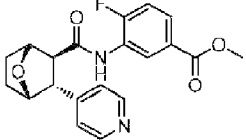
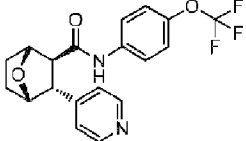
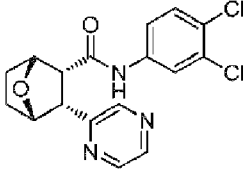
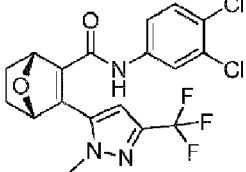
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 425,1); |
| 103 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 4,93 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,39 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,07 (td, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,49 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,1); |
| | Enantiómero individual | |
| 104 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 5H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,41 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 5,08 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 405,1); |
| 105 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,96 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,34 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,14 (td, <i>J</i> = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 3H), 1,70 (dtd, <i>J</i> = 13,7, 5,0, 2,9 Hz, 1H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 367,2); |
| 106 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, <i>J</i> = 5,8, 1,5 Hz, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 1H), 5,73 - 5,36 (s a, 2H), 4,84 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,38 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 2,96 (td, <i>J</i> = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 1,99 - 1,65 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 420,2); |
| 107 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 4,76 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 3,29 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 2,88 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,49 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,1); |
| 108 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 - 8,40 (m, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 2,41 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 9,1, 4,1 Hz, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,81 (dt, <i>J</i> = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,22 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 375,1); |

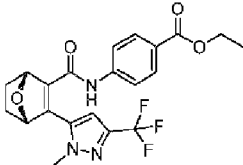
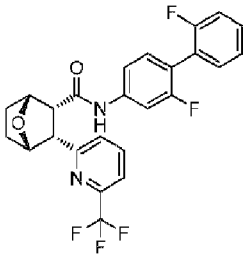
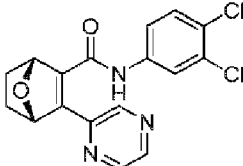
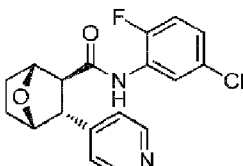
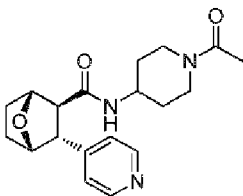
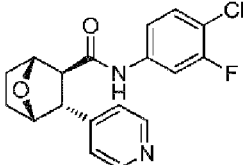
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| 109 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 5,47 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 5,40 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,05 (td, <i>J</i> = 13,8, 11,0, 6,7 Hz, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,60 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 423,0); |
| 110 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 9,32 (s, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 6H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,56 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 3,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 1,94 - 1,66 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 420,2); |
| 111 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 10,35 (s, 1H), 8,83 - 8,73 (m, 2H), 7,99 (dt, <i>J</i> = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,75 - 7,61 (m, 3H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 5,31 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,97 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,47 (td, <i>J</i> = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 3H), 2,07 (tdd, <i>J</i> = 10,5, 5,1, 1,9 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 425,1); |
| 112 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,98 (s, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 5,01 - 4,96 (m, 1H), 4,89 - 4,85 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,99 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+23, 395,2); |
| 113 |  | ¹ H RMN (600 MHz, MeOD) δ 8,46 - 8,41 (m, 2H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 12,3, 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,35 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 9,6, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 4,79 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 9,1, 4,1 Hz, 1H), 2,01 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 9,1, 4,0 Hz, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 1,85 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,27 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 419,2); |
| 114 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 - 8,44 (m, 2H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 4,81 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 2,45 (ddd, <i>J</i> = 11,7, 9,1, 4,1 Hz, 1H), 2,01 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 9,2, 4,0 Hz, 1H), 1,89 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 442,2); |

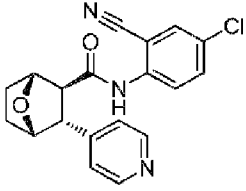
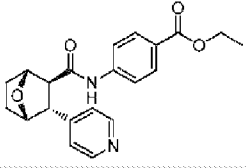
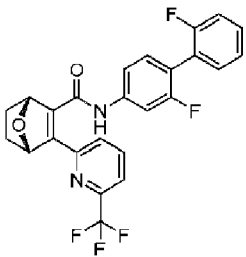
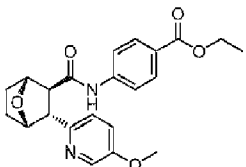
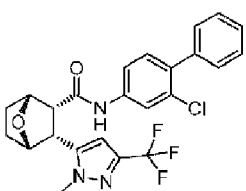
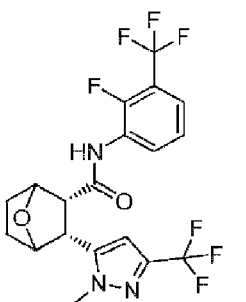
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| 115 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 7,62 (s, 1H), 7,49 - 7,04 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,02 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 378,1); |
| 116 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 6H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 10,3, 8,2 Hz, 1H), 5,45 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 5,39 - 5,37 (m, 1H), 2,08 (dq, <i>J</i> = 9,5, 5,1, 4,0 Hz, 2H), 1,71 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 1,51 (dd, <i>J</i> = 9,2, 7,7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 473,0); |
| 117 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 2H), 5,54 (tt, <i>J</i> = 2,7, 1,3 Hz, 1H), 4,76 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,05 (c, <i>J</i> = 2,6, 1,8 Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,92 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 2,83 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,72 (dt, <i>J</i> = 10,2, 7,6, 5,3 Hz, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 368,1); |
| 118 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 4,93 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 3,39 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,07 (td, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,49 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,1); |
| 119 |  | ¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,30 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 1,87 (td, <i>J</i> = 5,5, 4,7, 3,1 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 382,2); |
| 120 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 6H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 4,95 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 3,43 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,10 (td, <i>J</i> = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,3); |
| 121 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,1); |
| 122 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 374,1); |

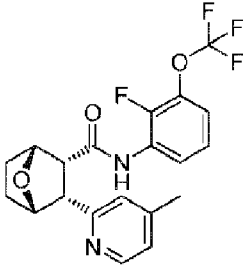
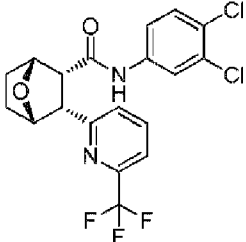
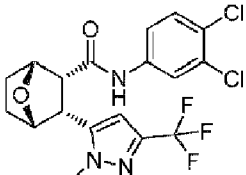
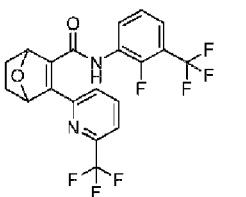
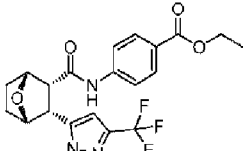
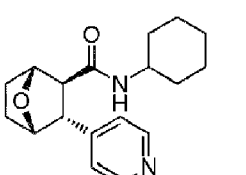
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 123 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 491,1); |
| 124 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 316,1) |
| 125 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 3,8, 10,6, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 4,2, 10,2, 1H), 4,76 (dt, <i>J</i> = 5,0, 16,1, 2H), 3,33 (t, <i>J</i> = 10,1, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 6,9, 1H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 5,1, 10,5, 1H), 2,25 (ddd, <i>J</i> = 6,4, 11,0, 12,2, 2H), 1,99 (ddd, <i>J</i> = 5,1, 9,2, 12,0, 1H), 1,87 (d, <i>J</i> = 9,7, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 3H), 1,52 - 1,35 (m, 2H), 1,15 (d, <i>J</i> = 11,3, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 455,1) |
| 126 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,80 - 7,63 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,93 (t, <i>J</i> = 4,8, 1H), 4,81 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 4,34 (c, <i>J</i> = 7,1, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,2, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,99 (d, <i>J</i> = 5,7, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 438,1) |
| 127 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 367,1) |
| 128 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 411,1) |

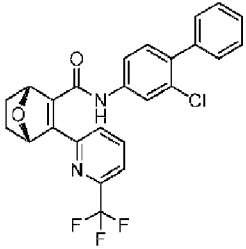
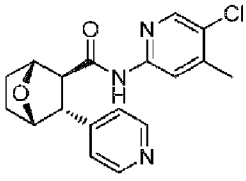
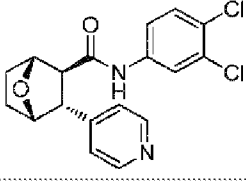
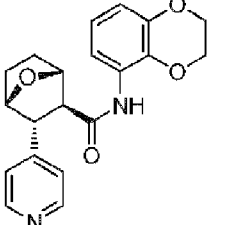
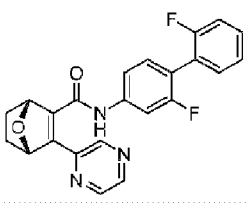
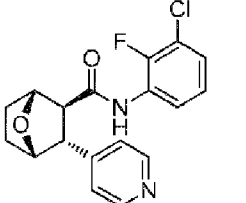
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| 129 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,65 (s, 1H), 8,15 - 7,95 (m, 3H), 7,82 - 7,68 (m, 3H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 5,68 - 5,63 (m, 1H), 5,50 (dd, <i>J</i> = 1,1, 4,3, 1H), 4,38 (dt, <i>J</i> = 5,5, 7,1, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 1,75 (dd, <i>J</i> = 8,0, 8,8, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 433,1) |
| 130 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 4,5, 1H), 5,28 (d, <i>J</i> = 4,0, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,24 - 2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,48 (ddd, <i>J</i> = 3,0, 8,8, 11,9, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 450,1) |
| 131 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 380,1) |
| 132 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 387,1) |
| 133 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 379,1) |
| 134 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> = 1,3, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 1,4, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (dd, <i>J</i> = 5,2, 10,9, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 2,83 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 438,1) |
| 135 | | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 7,40 - |

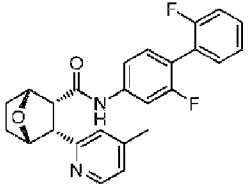
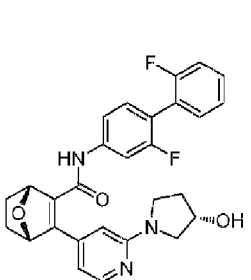
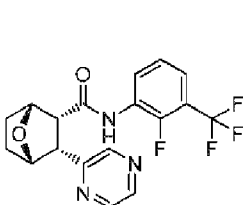
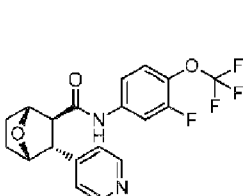
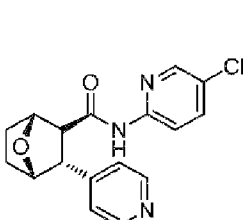
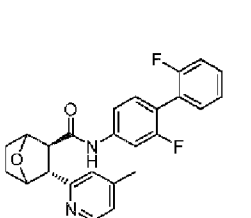
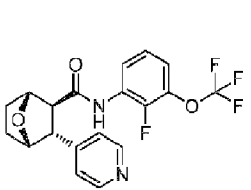
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | 7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 - 7,03 (m, 3H), 4,92 (t, <i>J</i> = 4,4, 1H), 4,86 (t, <i>J</i> = 4,8, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,0) |
| 136 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 0,5, 7,8, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 2,3, 8,8, 1H), 5,71 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 5,41 (d, <i>J</i> = 3,2, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,60 (t, <i>J</i> = 8,3, 1H), 1,43 (t, <i>J</i> = 8,3, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 429,0) |
| 137 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,54 (d, <i>J</i> = 4,2, 1H), 5,30 (d, <i>J</i> = 4,4, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 476,1) |
| 138 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 371,1) |
| 139 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 379,1) |
| 140 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 364,0) |
| 141 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,50 (d, <i>J</i> = 3,9, 1H), 5,28 (d, <i>J</i> = 4,4, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 432,0) |

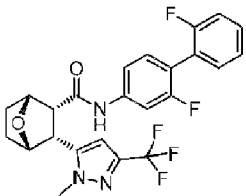
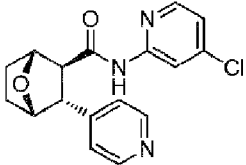
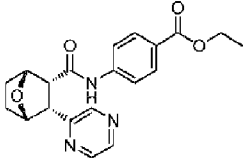
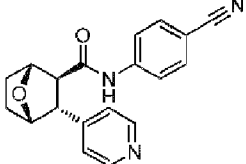
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| 142 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 436,1) |
| 143 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 475,1) |
| 144 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 2,4, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,7, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 1,0, 4,3, 1H), 5,65 - 5,56 (m, 1H), 2,29 - 2,07 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 362,0) |
| 145 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,5, 2H), 8,46 - 8,34 (m, 1H), 7,32 (dddd, <i>J</i> = 0,7, 1,4, 2,0, 3,4, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 4,91 (t, <i>J</i> = 5,0, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 4,9, 1H), 3,47 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 3,02 (td, <i>J</i> = 1,6, 5,2, 1H), 2,00 - 1,70 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 347,1) |
| 146 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 344,1) |
| 147 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 347,1) |
| 148 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 354,1) |

| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 149 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 7,2, 8,6, 3H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 5,06 (t, <i>J</i> = 5,0, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,37 (c, <i>J</i> = 7,1, 2H), 3,83 (d, <i>J</i> = 4,6, 1H), 3,20 (t, <i>J</i> = 4,5, 1H), 2,04 - 1,74 (m, 4H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 367,1) |
| 150 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 473,1) |
| 151 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 397,2) |
| 152 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,19 (m, 6H), 6,34 (s, 1H), 4,78 (dt, <i>J</i> =4,8, 10,0 Hz, 2H), 3,61 (dd, <i>J</i> =4,8, 11,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, <i>J</i> =5,2, 11,4 Hz, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,54 (dt, <i>J</i> =6,8, 11,6 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 476,1) |
| 153 |  | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,77 (dt, <i>J</i> =4,6, 11,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (dd, <i>J</i> =4,7, 11,6 Hz, 1H), 3,55 (dd, <i>J</i> =4,9, 11,6 Hz, 1H), 2,15 (t, <i>J</i> =8,6 Hz, 1H), 1,84 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 1,53 (dd, <i>J</i> =4,9, 7,9 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 452,1) |
| 154 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 411,1) |

| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | |
| 155 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 9,7, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 2,3, 8,7, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 2H), 3,92 (dd, <i>J</i> = 4,5, 11,3, 1H), 3,52 (dd, <i>J</i> = 5,1, 11,4, 1H), 2,39 (t, <i>J</i> = 8,6, 1H), 1,99 (t, <i>J</i> = 8,4, 1H), 1,78 (dd, <i>J</i> = 4,6, 8,0, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 431,1) |
| 156 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 2,3, 8,7, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,95 (t, <i>J</i> = 4,5, 1H), 4,83 (t, <i>J</i> = 4,5, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (dd, <i>J</i> = 4,5, 11,3, 1H), 3,39 (dd, <i>J</i> = 4,9, 11,1, 1H), 2,35 (t, <i>J</i> = 8,9, 1H), 2,11 (t, <i>J</i> = 8,4, 1H), 1,92 - 1,68 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 343,0) |
| 157 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,91 (s, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,84 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 3,8, 10,2, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 5,77 - 5,61 (m, 1H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 1,5, 3,1, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 447,0) |
| 158 |  | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,28 (c, <i>J</i> = 7,1, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 2,29 (t, <i>J</i> = 8,9, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 438,1) |
| 159 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,7, 2H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,7, 2H), 4,69 (t, <i>J</i> = 5,2, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 4,7, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,34 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 2,79 (td, <i>J</i> = 1,6, 5,2, 1H), 1,78 - 1,59 (m, 7H), 1,57 - 1,47 (m, <i>J</i> = 2,6, 4,9, 8,6, 2H), 1,34 - 1,16 (m, 2H), 1,16 - 0,98 (m, <i>J</i> = 2,9, 11,0, 11,9, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 301,1) |
| 160 | | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,70 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 5H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 5,76 - 5,59 (m, 1H), 5,59 - 5,44 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 1,76 (t, <i>J</i> = 8,4, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H). |

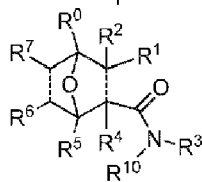
| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|---|
| |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 471,1) |
| 161 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 6,1, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 4,87 (t, <i>J</i> = 5,2, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 4,6, 1H), 3,46 (d, <i>J</i> = 4,9, 1H), 3,09 (t, <i>J</i> = 4,5, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 344,1) |
| 162 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 363,0) |
| 163 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (d, <i>J</i> = 6,0, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 1,5, 8,0, 1H), 6,67 (t, <i>J</i> = 8,2, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 1,5, 8,3, 1H), 4,85 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 4,8, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 4H), 3,42 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 3,13 (td, <i>J</i> = 1,4, 5,2, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,50 (m, 3H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 353,1) |
| 164 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 406,1) |
| 165 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 347,1) |
| 166 | | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 3H), 7,27 - 7,13 (m, 3H), 7,08 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> =21,3 Hz, 2H), 4,76 (t, <i>J</i> =4,5 Hz, 1H), 4,69 (t, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, <i>J</i> =4,9, 11,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, <i>J</i> =4,8, 11,4 Hz, 1H), 2,33 - 2,10 (m, 4H), 1,80 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 1,55 - 1,35 (m, 2H). |

| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 421,1) |
| 167 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 490,2) |
| 168 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 382,1) |
| 169 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 397,1) |
| 170 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 330,1) |
| 171 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 421,2) |
| 172 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 397,1) |
| 173 | | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 478,1) |

| Ej. N.º | Estructura | Datos físicos MS (<i>m/z</i>), análisis elemental, ¹ H RMN, punto de fusión, TR de HPLC |
|---------|---|--|
| |  | |
| 174 |  | ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,7, 2H), 8,20 - 8,02 (m, 2H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 1,3, 4,8, 2H), 7,11 - 6,95 (m, 1H), 4,88 (t, <i>J</i> = 5,2, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 4,6, 1H), 3,47 (d, <i>J</i> = 4,9, 1H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 3,1, 7,0, 1H), 1,82 - 1,67 (m, 3H), 1,64 - 1,52 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> (M+1, 330,1) |
| 175 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 368,1) |
| 176 |  | LCMS <i>m/z</i> (M+1, 320,1) |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA:



IA

o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

"-----" representa un enlace sencillo o doble;

R⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona de ciano, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 9 miembros, en donde

el heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros; en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona de cicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, heterociclilo de 6 y 10 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

el cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo de R³ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -S(O)₂R¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano; y

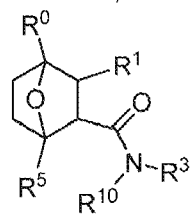
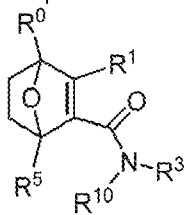
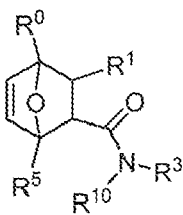
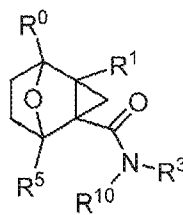
R² y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R² y R⁴ tomados juntos forman un anillo ciclopropilo condensado al anillo bicíclico; o R² y R⁴ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R² y R⁴ están unidos;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁵ y R¹⁰ tomados con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros condensado al anillo bicíclico;

R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un enlace que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R⁶ y R⁷ están unidos; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada de:

IA₁,IA₂,IA₃ yIA₄.

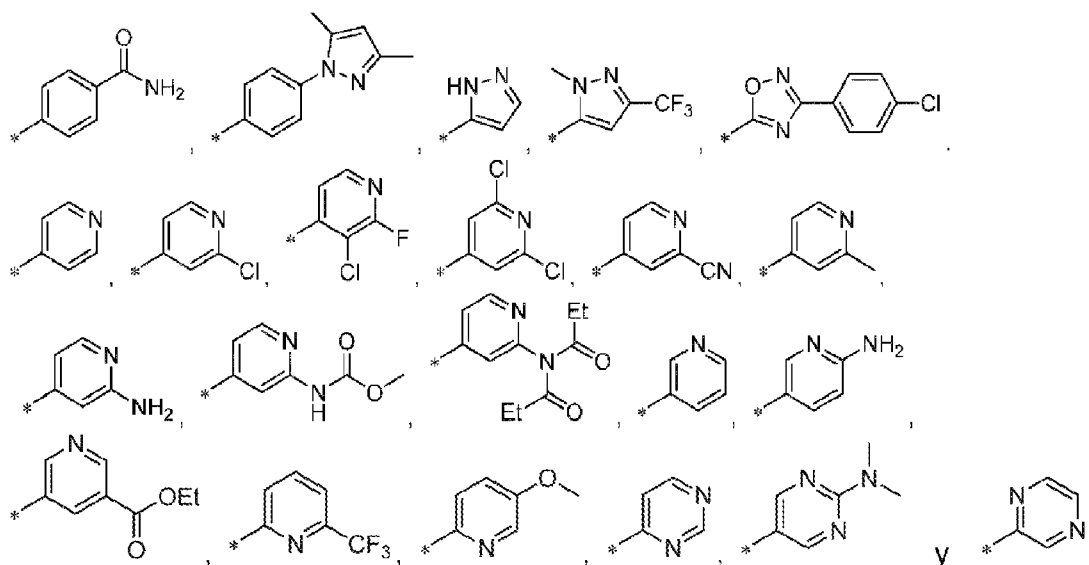
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, amino y alquilamino C₁₋₆;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R¹ se selecciona de

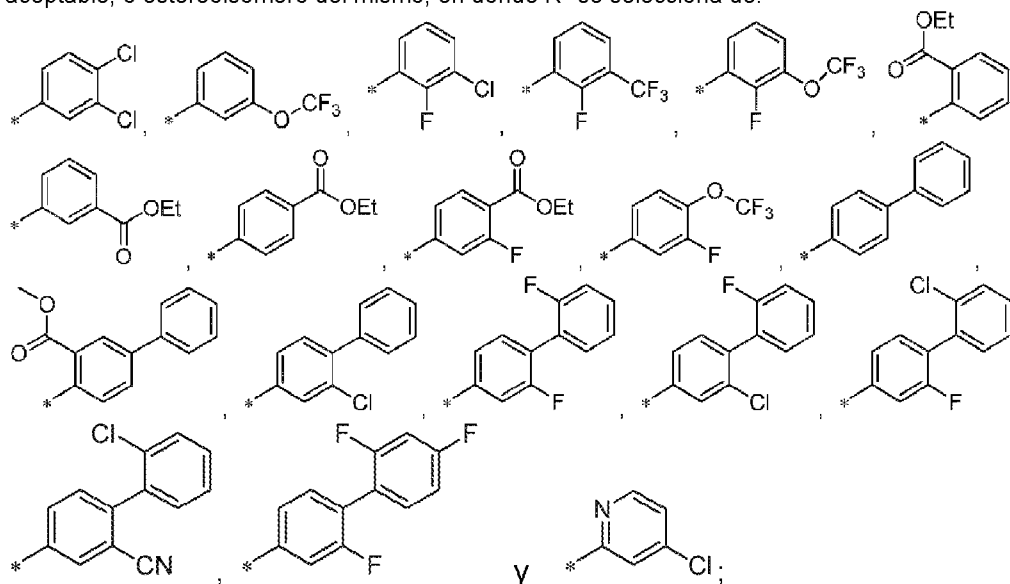


5 en donde "*" representa el punto de unión de R^1 al anillo central bicíclico.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R^3 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de R^3 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo; en donde R^{16} es alquilo C_{1-6} ; y

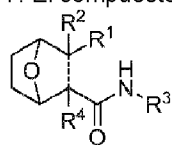
10 el sustituyente fenilo o heterocicloalquilo de R^3 está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo o ciano.

15 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R^3 se selecciona de:



20 en donde "*" representa el punto de unión de R^3 a N.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula 1B:



1B

25 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde "....." representa un enlace sencillo o doble;

R¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde

el fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, en donde

R¹³ es alquilo C₁₋₆ o amino;

R^{14a} y R^{14b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)OR¹⁵, en donde R¹⁵ es alquilo C₁₋₄; y

el sustituyente heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R¹ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₆;

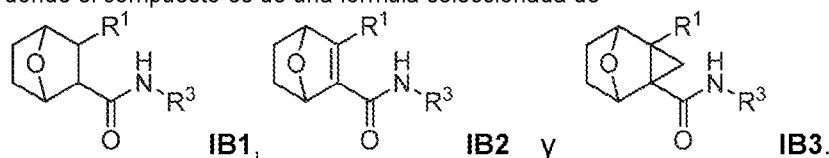
R³ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, heterocicloalquilo de 5 y 6 miembros y fenilo, en donde

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆; y

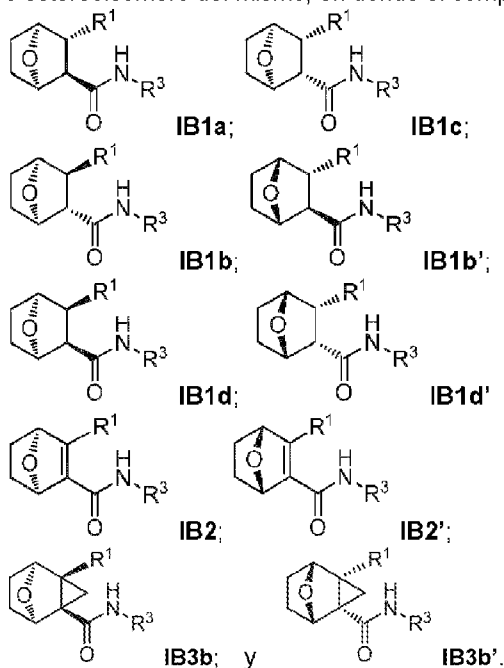
el heterocicloalquilo o fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de halo y ciano;

R² y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R² y R⁴ tomados juntos forman un ciclopropilo condensado al anillo bicíclico, o R² y R⁴ tomados juntos forman un enlace, que produce un doble enlace entre los dos carbonos a los que R² y R⁴ están unidos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada de



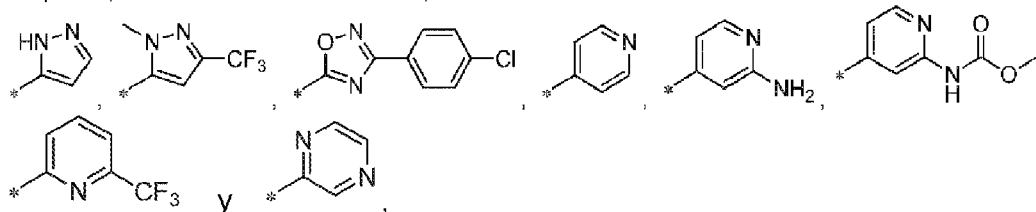
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada de las fórmulas:



10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y NHR^{14b}, en donde R^{14b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R¹ se selecciona de pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde el pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo está sin sustituir o sustituido con -NH₂, -NHC(O)OCH₃ o trifluorometilo.

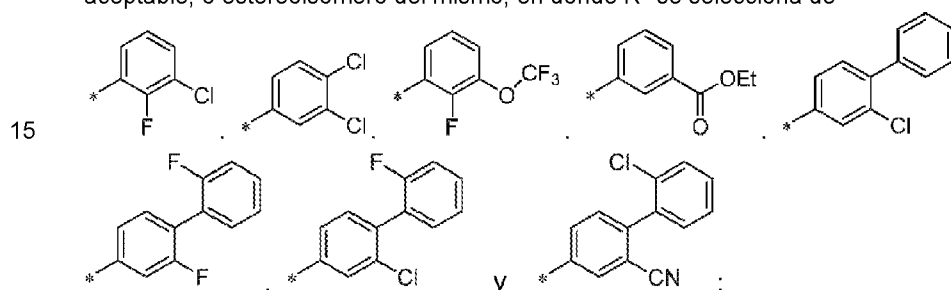
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R¹ se selecciona de



5 en donde "*" representa el punto de unión de R¹ al anillo central bicíclico.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R³ es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, -C(O)R¹⁶ y -C(O)OR¹⁶, en donde R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, y el sustituyente fenilo de R³ está sin sustituir o sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y ciano.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R³ se selecciona de



en donde "*" representa el punto de unión de R³ a N.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

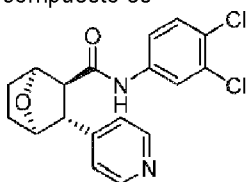
- (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(etilsulfonamido)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
2-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
- (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
25 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
30 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo;
(1S,2S,3R,4R)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
35 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(N-propionilpropionamido)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)carbamoato de metilo;
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-propionamidopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
40 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
(1R,2R,3R,4S)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3R,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
45 (1S,4S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
5-cloro-2-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de metilo;
(1R,2S,3S,4S)-3-(4-carbamoilfenil)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
50 (1R,2S,3R,4S)-N-(2'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

- (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(5-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(4-carbamoilfenil)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2-fenilpirimidin-5-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 2-fluoro-4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1S,4S)-3-(2-cloropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 5-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)nicotinato de etilo;
 (1S,4S)-3-ciano-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 5-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)nicotinato de etilo;
 (1S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 5-cloro-2-((1S,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de metilo;
 (1R,2S,3S,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-3-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-3-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 2-morfolino-4-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-cianopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-3-ciano-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1S,4R)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 2-fluoro-4-((1S,4R)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(6-acetamidopiridin-3-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 4-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 (1R,2R,3R,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,4S,5S)-N-(4'-cloro-2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2S,3R,4R)-3-ciano-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,4S,5S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.02,4]octano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-2-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

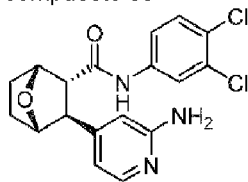
- (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 5 (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 10 4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclorofenil)carbamoil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de *tert*-butilo;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida;
 15 (1R,2R,3R,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,4-dimetil-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 20 (1R,2R,3R,4S)-3-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-3-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 25 (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-cloropiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2R,3R,4R)-3-ciano-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 30 (1R,2S,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 4-((1R,2R,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 35 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenil)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 40 (1R,2R,4S,5S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida;
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-cloro-2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-3-(2,6-dicloropiridin-4-il)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 45 4-((1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(piridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2S,3S,4R)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 50 (1R,2S,3R,4S)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((2R)-6-(trifluorometil)piperidin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 4-((1S,2S,3R,4S)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 55 3-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 4-((1S,4S)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1S,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 60 (1S,2S,3R,4S)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 5-cloro-2-((1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de metilo;
 (1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 65 carboxamida;

- (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
- 5 4-fluoro-3-((1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de metilo;
 (1S,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1S,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
- 10 4-((1R,4S)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
- 15 (1R,2S,3R,4S)-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloro-2-cianofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
- 20 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(5-metoxipiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
- 25 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
- 30 (1R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo;
- 35 (1R,2S,3R,4S)-N-ciclohexil-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
- 40 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida;
- 45 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-metilpiridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
- 50 (1R,2S,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;
 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)benzoato de etilo; y
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-cianofenil)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.
- 55

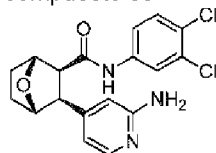
16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



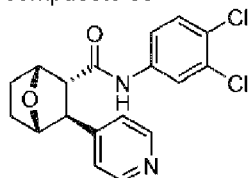
17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



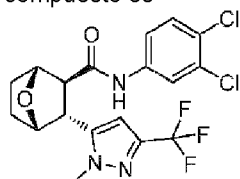
5 18. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



10 19. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



20. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



15 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende además un agente seleccionado de proteína similar a angiopoyetina 3, calcitonina de salmón oral, SD-6010, vitamina D3, hidrolizado de colágeno, FGF18, BMP7, acetato de rusalatida, insaponificables de soja y aguacate, un esteroide y un agente antiinflamatorio no esteroideo y ácido hialurónico.

25 23. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, para su uso como un medicamento.

30 24. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22 para su uso de acuerdo con la reivindicación 23 en el tratamiento, mejora o prevención de la artritis o daño articular o lesión articular.

35 25. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la artritis es osteoartritis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria, o en donde el daño articular es una lesión articular traumática, daño autoinmunitario, daño relacionado con la edad, o daño relacionado con la inactividad.