

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 451**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 271/56</b>	(2006.01) <b>A61K 31/17</b>	(2006.01)
<b>C07C 275/26</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07C 335/16</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/34</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/58</b>	(2006.01)	
<b>C07D 211/96</b>	(2006.01)	
<b>C07D 277/82</b>	(2006.01)	
<b>C07D 451/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 493/08</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/27</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2019 PCT/EP2019/066181**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019 WO19243414**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2019 E 19731287 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023 EP 3810572**

54 Título: **Compuestos policíclicos como inhibidores de epóxido hidrolasa soluble**

30 Prioridad:

**20.06.2018 EP 18382445**

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

**05.07.2024**

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE BARCELONA (100.0%)  
Centre de Patentes de la UB, Baldiri Reixac 4 -  
Torre D  
08028 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CODONY I GISBERT, SANDRA;  
GALDEANO CANTADOR, CARLOS;  
LEIVA MARTÍNEZ, ROSANA;  
LARISA TURCU, ANDREEA;  
VALVERDE MURILLO, ELENA y  
VÁZQUEZ CRUZ, SANTIAGO**

74 Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

ES 2 975 451 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 policíclicos como inhibidores de epóxido hidrolasa soluble

- 5 La presente invención se refiere al campo de los productos farmacéuticos para medicina humana y veterinaria, particularmente a inhibidores de epóxido hidrolasa soluble (sEH) y a sus indicaciones terapéuticas.

**Antecedentes de la técnica**

- 10 Se han descrito múltiples clases de inhibidores de sEH en un total de más de 100 publicaciones de patentes, basándose en estructuras químicas diferentes, tales como amidas, tioamidas, ureas, tioureas, carbamatos, acilhidrazonas y óxidos de chalcona (véase, por ejemplo, H.C. Shen, "Soluble epoxide hydrolase inhibitors: a patent review", *Expert Opin Ther Patents* 2010, vol. 20, págs. 941-956, una revisión con 149 referencias).

- 15 La inhibición de sEH se ha asociado con diversos efectos biológicos beneficiosos, lo que puede traducirse en diversos tratamientos terapéuticos (véanse, por ejemplo, H.C. Shen y B.D. Hammock, "Discovery of inhibitors of soluble epoxide hydrolase: A target with multiple potential therapeutic indications", *J Med Chem.* 2012, vol. 55, págs. 1789-1808, una revisión con 117 referencias; K.M. Wagner *et al.* "Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain, inflammatory and neurodegenerative diseases", *Pharmacol Ther.* Diciembre de 2017;180:62-76, una revisión con 186 referencias).

- Más específicamente, los documentos citados a continuación han descrito la utilidad de la inhibición de sEH en el tratamiento de las siguientes enfermedades: hipertensión (*Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* Enero de 2006;1(1):67-72), aterosclerosis (*J Cardiovasc Pharmacol.* Octubre de 2008;52(4):314-23), enfermedades pulmonares tales como trastorno pulmonar obstructivo crónico, asma, sarcoidosis y fibrosis quística, (*Am J Respir Cell Mol Biol.* Mayo de 2012;46(5):614-22 / *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de octubre de 2014;190(8):848-50 / *Resp. Res.*, 2018, 19:2361 / *Free Rad. Biol. Med.*, 2012, 53, 160), enfermedades renales tales como lesión renal aguda, nefrología diabética, enfermedades renales crónicas, trastornos renales mediados por hipertensión y lesión renal mediada por una dieta con alto contenido en grasa (*Bioorg Med Chem Lett.* 15 de enero de 2014;24(2):565-70 / *Am J Physiol Renal Physiol.* 15 de enero de 2013;304(2):F168-76 / *Am J Physiol Renal Physiol.* 15 de octubre de 2014;307(8):F971-80 / *Frontiers Pharmacol.* 2019, 9:1551 / *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019, 116:5154-5159), accidente cerebrovascular (*J Biol Chem.* 26 de diciembre de 2014;289(52):35826-38 / *PLoS One.* 13 de mayo de 2014;9(5):e97529), dolor (*J Agric Food Chem.* 13 de abril de 2011;59(7):2816-24 / *Inflamm Allergy Drug Targets.* Abril de 2012;11(2):143-58), dolor neuropático (*J Agric Food Chem.* 13 de abril de 2011;59(7):2816-24 / *Drug Discov Today.* Noviembre de 2015;20(11):1382-90 / *Proc Natl Acad Sci USA.* 21 de julio de 2015;112(29):9082-7), inflamación (*Inflamm Allergy Drug Targets.* Abril de 2012;11(2):143-58 / *Proc Natl Acad Sci USA.* 12 de julio de 2005;102(28):9772-7), pancreatitis, en particular pancreatitis aguda (*Mol Pharmacol.* Agosto de 2015;88(2):281-90), trastornos inmunológicos (documento WO 00/23060 A2), trastornos del desarrollo neurológico tales como esquizofrenia y trastorno del espectro autista (*Proc Natl Acad Sci USA.* 2019, 116:7083-7088), enfermedades oculares (documento WO 2007/009001 A1 / *Frontiers Pharmacol.* 2019, 10:95), en particular queratopatía diabética (*Diabetes.* Junio de 2018;67(6):1162-1172), degeneración macular asociada a la edad húmeda (*ACS Chem Biol.* 19 de enero de 2018, 13:45-52) y retinopatía (*Nature.* 14 de diciembre de 2017;552(7684):248-252) tal como retinopatía prematura y retinopatía diabética, cáncer (*Prog Lipid Res.* Enero de 2014;53:108-23), obesidad (*Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Julio de 2012;22(7):598-604), incluyendo inflamación colónica inducida por obesidad (*Proc Natl Acad Sci USA.* 15 de mayo de 2018;115(20): 5283-5288), diabetes (*Proc Natl Acad Sci USA.* 31 de mayo de 2011;108(22):9038-43), síndrome metabólico (*Exp Diabetes Res.* 2012:758614), preeclampsia (*Med. Hypotheses.* Octubre de 2017;108:81-5), anorexia nerviosa ("Pharmacokinetic optimization of six inhibitors of soluble epoxide hydrolase for the therapeutic use in a murine model of anorexia" Resúmenes de artículos, 241ª Reunión y exposición nacional de la ACS, Anaheim, CA, Estados Unidos, 27-31 de marzo de 2011 (2011), MEDI-92), depresión (*J Neurosci Res.* Diciembre de 2017;95(12):2483-2492), disfunción sexual masculina (*Biomed. & Pharmacother.* 2019, 115: 108897) tal como disfunción eréctil (*Phytother Res.* Julio de 2016;30(7):1119-27), cicatrización de heridas (*J Surg Res.* 15 de junio de 2013;182(2):362-7 / *BioRxiv.* 8 de marzo de 2019, doi: 10.1101/571984), úlceras inducidas por AINE (*J Pharmacol Exp Ther.* Junio de 2016;357(3):529-36), enfisema (*Am J Respir Cell Mol Biol.* Mayo de 2012;46(5):614-22), encefalopatía espongiiforme ovina (*Life Sci.* 21 de junio de 2013;92(23):1145-50), enfermedad de Parkinson (*Mol Neurobiol.* Agosto de 2015;52(1):187-95 / *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2018, 115:E5815-E5823), artritis (*Drug Metab Dispos.* Mayo de 2015;43(5):788-802), arritmia (*Cardiovasc Ther.* Abril de 2011;29(2):99-111), fibrosis cardiaca (*Alcohol Clin. Exp. Res.* 2018, 42, 1970), enfermedad de Alzheimer (*Pharmacol Ther.* Diciembre de 2017;180:62-76 / *BioRxiv.* 10 de abril de 2019, doi: 10.1101/605055), síndrome de Raynaud (documento WO 2003/002555 A1), enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (*Experimental Molecular Medicine.* 2018, 50:149), miocardiopatía (*Int J Cardiol.* 8 de marzo de 2012;155(2):181-7), deterioro cognitivo vascular (*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* Octubre de 2014;113-115:30-7), deterioro cognitivo leve (*Pharmacol Ther.* Diciembre de 2017;180:62-76), enfermedades inflamatorias intestinales (*Dig Dis Sci.* Octubre de 2012;57(10):2580-91 / *PLoS One.* 19 de abril de 2019, 14(4):e0215033), cirrosis (*Toxicol Appl Pharmacol.* 15 de julio de 2015;286(2):102-11), esteatosis hepática no alcohólica (*PLoS One.* 13 de octubre de 2014, 9(10):e110162), esteatohepatitis no alcohólica (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019, 316, G527-G538), fibrosis hepática (*Clinics Res Hepatol Gastroenterol* 2018, 42, 118-125), osteoporosis (*FASEB J.* Marzo de 2015;29(3):1092-101),

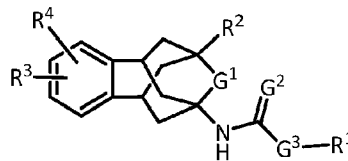
5 periodontitis crónica (J Pharmacol Exp Ther. Junio de 2017;361(3):408-416), septicemia (FASEB J. 22 de marzo de 2008 (Suplemento de resúmenes de la reunión) 479.17), trastornos convulsivos tales como epilepsia (PLoS One. 11 de diciembre de 2013;8(12):e80922), demencia (Prostaglandins Other Lipid Mediat. Octubre de 2014;113-115:30-7), edema tal como edema cerebral (Stroke. Julio de 2015;46(7):1916-22), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (documento WO 2017/120012 A1), esquizofrenia (Proc Natl Acad Sci USA. 29 de marzo de 2016;113(13):E1944-52), farmacodependencia (documento WO 2017/120012 A1), ansiedad social (documento WO 2017/120012 A1), colitis (Anticancer Res. Diciembre de 2013;33(12):5261-5271), esclerosis lateral amiotrófica (documento WO 2016/133788 A1), efectos secundarios inducidos por quimioterapia (Toxicology. 15 de agosto de 2017;389:31-41), laminitis (Equine Vet J. Mayo de 2017;49(3):345-351), atralgia inflamatoria y sinovitis (J Vet Pharmacol Ther. Abril de 2018;41(2):230-238), disfunción endotelial (Prostaglandins Other Lipid Mediat. Julio de 2017;131:67-74), hemorragia subaracnoidea (Stroke. Julio de 2015;46(7):1916-22), incluyendo hemorragia subaracnoidea aneurismática (J Neurosurg Anesthesiol. Julio de 2015; 27(3):222-240), lesión cerebral traumática (Oncotarget. 21 de septiembre de 2017;8(61):103236-60), isquemia cerebral (Scientific Reports. 2018, 8:5279) y deterioro del aprendizaje y la memoria inducido por diabetes (Prostaglandins Other Lipid Mediat. Mayo de 2018;136:84-89).

A pesar de la alta actividad inhibitora de muchos de los compuestos inhibidores de sEH notificados, hasta ahora no se ha comercializado ningún inhibidor de sEH. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de sEH.

Los inventores han hallado ahora una nueva familia de compuestos policíclicos que tienen una alta actividad inhibitora para la epóxido hidrolasa soluble.

### Sumario de invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a la provisión de compuestos de fórmula (I)



(I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

G<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno o un enlace sencillo;

G<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

G<sup>3</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

m es un número entero desde 0 hasta 6;

n es un número entero desde 1 hasta 7;

R<sup>1</sup> es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

a) arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y metilaminocarbonilpiridiloxilo;

b) heteroarilo que tiene desde 2 hasta 11 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

c) heterociclilo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene desde 5 hasta 11 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que puede estar

opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O), nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometilcarbonilo (CF<sub>3</sub>CO), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo, heteroarilmetilo, piridincarbonilo, fenilcarbonilo, tetrahidropirancarbolilo, arilsulfonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- d) cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridinilo que puede no estar sustituido o estar sustituido con un grupo seleccionado de COOH y CONHCH<sub>3</sub>, y fenoxilo que puede no estar sustituido o estar sustituido con COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CN u OH;

R<sup>2</sup> es un radical seleccionado del grupo que consiste en átomos de hidrógeno o deuterio, átomos de halógeno, metilo, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son radicales que pueden ser idénticos o diferentes y que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), grupo carboxílico (COOH), hidroxilo (OH), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden formar juntos un radical -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O- en el que p es un número entero desde 1 hasta 3;

R<sup>5</sup> es un radical seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización particular, G<sup>1</sup> representa un grupo metileno.

En una realización particular, G<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno.

En una realización particular, G<sup>1</sup> representa un enlace sencillo.

En una realización particular, G<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno.

En una realización particular, G<sup>3</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- en el que m es un número entero desde 0 hasta 6 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- en el que n es un número entero desde 1 hasta 7, más particularmente G<sup>3</sup> representa un radical -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- en el que m es un número entero desde 0 hasta 6.

En una realización particular, cuando G<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- en los que m tiene un valor de 0.

En una realización particular, cuando G<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n tiene un valor de 1.

En una realización particular, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido y piperidinilo sustituido o no sustituido. En una realización más específica, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, acetilo, 4-carboxi-fenoxilo, isopropil-sulfonilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, trifluorofenilo, propionilo, tetrahidropiran-4-carbonilo, 2-fluorobenzoilo, acetilfenilo y 8-bencilo.

En una realización particular, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro, metilo, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Cuando G<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno, R<sup>2</sup> se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y deuterio y metilo.

En otra realización particular, R<sup>2</sup> se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, metoxilo, flúor y cloro, más específicamente metilo.

En una realización particular, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son radicales que pueden ser idénticos o diferentes y que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amino (NH<sub>2</sub>) y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización particular, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, acetilo, nitro, amino y metoxilo.

En una realización particular, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un radical seleccionado del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amino (NH<sub>2</sub>) y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización particular, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- i. (9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)carbamato de *p*-tolilo
- ii. 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)tiourea
- iii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H-il)urea
- iv. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H-il)urea
- v. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- vi. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-hidroxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- vii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- viii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-fluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- ix. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-cloro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- x. ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico
- xi. ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico
- xii. 1-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xiii. 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xiv. 1-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-acetilpiperidin-4-il)urea
- xv. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xvi. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xvii. 4-(2-((9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
- xviii. N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida
- xix. 2-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida
- xx. 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida
- xxi. 1-(9-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea
- xxii. 1-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea
- xxiii. 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida
- xxiv. 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-propionilpiperidin-4-il)urea
- xxv. 1-(1-(4-acetilfenil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-

il)urea

xxvi. 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea

xxvii. 1-(1-(2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxviii. 1-((1*R*,3*S*,5*S*)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxix. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxx. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxxi. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxxii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxxiii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6*H*)-il)urea

xxxiv. 1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxxv. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

xxxvi. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[*e*]oxonin-3(2*H*)-il-5-*d*)urea

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y preferiblemente cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente aceptables. Farmacia en el contexto de la presente invención se refiere tanto a medicina humana como a medicina veterinaria.

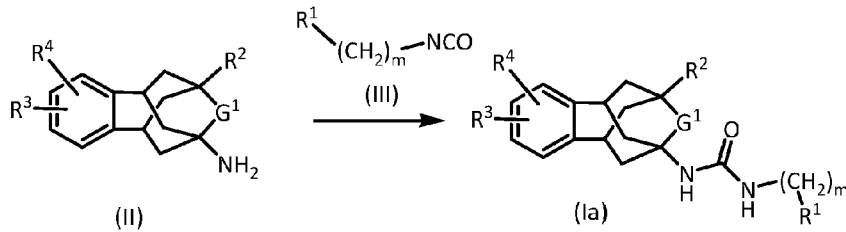
Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a composiciones que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamento.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a composiciones que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I), o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención en un animal, incluyendo un humano, de una enfermedad o un trastorno susceptible de mejora mediante la inhibición de epóxido hidrolasa soluble.

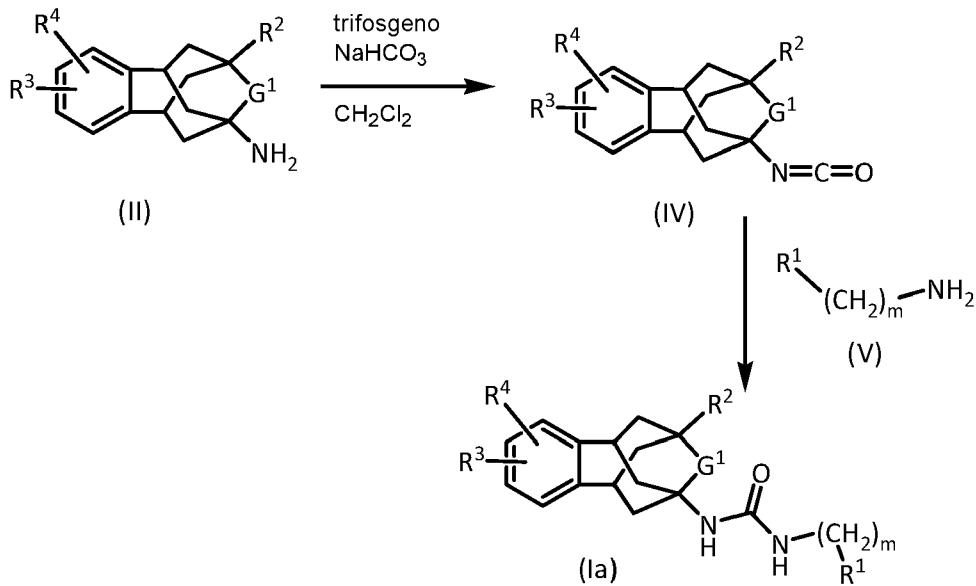
En realizaciones particulares, la enfermedad o el trastorno susceptible de mejora mediante la inhibición de epóxido hidrolasa soluble se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, aterosclerosis, enfermedades pulmonares tales como trastorno pulmonar obstructivo crónico, asma, sarcoidosis y fibrosis quística, enfermedades renales tales como lesión renal aguda, nefrología diabética, enfermedades renales crónicas, trastornos renales mediados por hipertensión y lesión renal mediada por una dieta con alto contenido en grasa, accidente cerebrovascular, dolor, dolor neuropático, inflamación, pancreatitis, en particular pancreatitis aguda, trastornos inmunológicos, trastornos del desarrollo neurológico tales como esquizofrenia y trastorno del espectro autista, enfermedades oculares, en particular queratopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad húmeda y retinopatía tal como retinopatía prematura y retinopatía diabética, cáncer, obesidad, incluyendo inflamación colónica inducida por obesidad, diabetes, síndrome metabólico, preeclampsia, anorexia nerviosa, depresión, disfunción sexual masculina tal como disfunción eréctil, cicatrización de heridas, úlceras inducidas por AINE, enfisema, encefalopatía esponjiforme ovina, enfermedad de Parkinson, artritis, arritmia, fibrosis cardíaca, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, miocardiopatía, deterioro cognitivo vascular, deterioro cognitivo leve, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, osteoporosis, periodontitis crónica, septicemia, trastornos convulsivos tales como epilepsia, demencia, edema tal como edema cerebral, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, farmacodependencia, ansiedad social, colitis, esclerosis lateral amiotrófica, efectos secundarios inducidos por quimioterapia, laminitis, atralgia inflamatoria y sinovitis, disfunción endotelial, hemorragia subaracnoidea, incluyendo hemorragia subaracnoidea aneurismática, lesión cerebral traumática, isquemia cerebral y

deterioro del aprendizaje y la memoria inducido por diabetes.

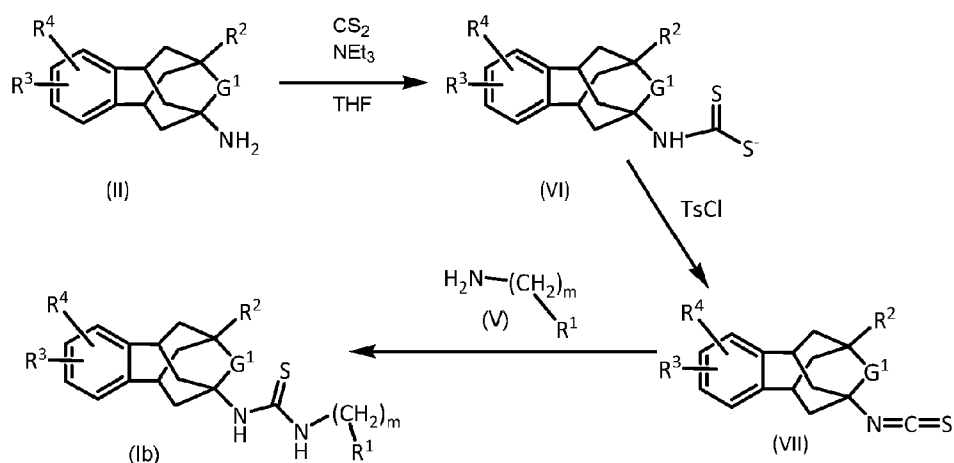
- 5 Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ia), en la que  $G^2$  es oxígeno,  $G^3$  es  $-NH-(CH_2)_m-$ , pueden prepararse haciendo reaccionar la amina de fórmula (II), preferiblemente en forma de una sal tal como el clorhidrato, con isocianato de fórmula (III), en un disolvente inerte tal como diclorometano (DCM), y en presencia de una base tal como trietilamina.



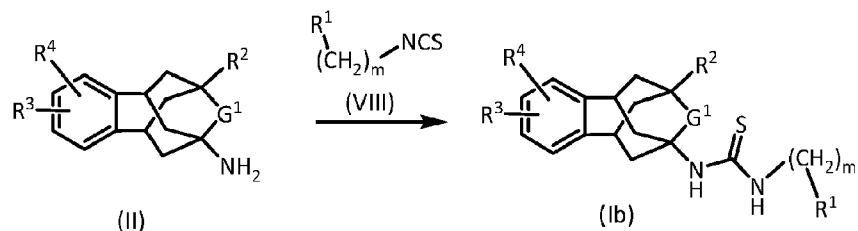
- 10 Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ia), en la que  $G^2$  es oxígeno,  $G^3$  es  $-NH-(CH_2)_m-$ , también pueden prepararse convirtiendo en una primera etapa la amina de fórmula (II), preferiblemente en forma de una sal, en el isocianato de fórmula (IV) mediante la reacción con un reactivo de conversión ( $NH_2 \rightarrow NCO$ ), tal como trifosgeno, en un disolvente inerte, tal como DCM. En una segunda etapa, la amina de fórmula (V) se hace reaccionar con el isocianato de fórmula (IV) para producir el compuesto de fórmula (Ia). La reacción de acoplamiento
- 15 puede llevarse a cabo sin catalizador y la reacción tiene lugar de manera conveniente a temperatura ambiente en presencia de un disolvente orgánico, normalmente DCM, tetrahidrofurano (THF) o *N,N*-dimetilformamida (DMF).



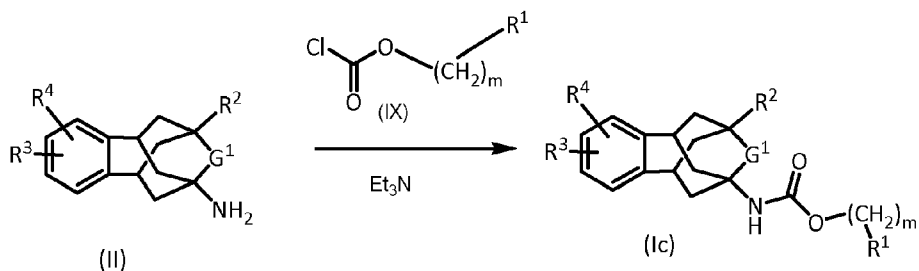
- 20 Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ib), en la que  $G^2$  es azufre,  $G^3$  es  $-NH-(CH_2)_m-$ , pueden prepararse convirtiendo en una primera etapa la amina de fórmula (II), preferiblemente en forma de una sal, en una sal de ditiocarbamato de fórmula (VI) mediante la reacción con disulfuro de carbono en un disolvente inerte, tal como THF, en presencia de una base, tal como trietilamina. En una segunda etapa, la sal de ditiocarbamato se descompone en presencia de cloruro de tosilo para producir el isotiocianato de fórmula (VII) que
- 25 posteriormente se hace reaccionar con una amina de fórmula  $R^1-(CH_2)_m-NH_2$  de fórmula (V) para producir el compuesto de fórmula (Ib).



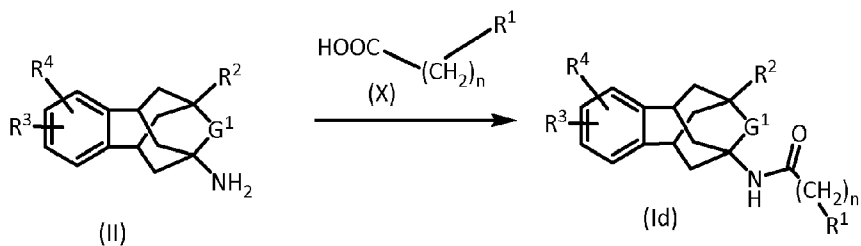
5 Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ib), en la que G<sup>2</sup> es azufre y G<sup>3</sup> es -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, también pueden prepararse haciendo reaccionar la amina de fórmula (II), preferiblemente en forma de una sal tal como el clorhidrato, con tioisocianato de fórmula SCN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup> (VIII), en un disolvente inerte, tal como DCM, y en presencia de una base tal como trietilamina.



10 Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ic), en la que G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son ambos oxígeno, pueden prepararse haciendo reaccionar la amina de fórmula (II) con el cloroformiato de fórmula (IX) en presencia de una base tal como trietilamina.

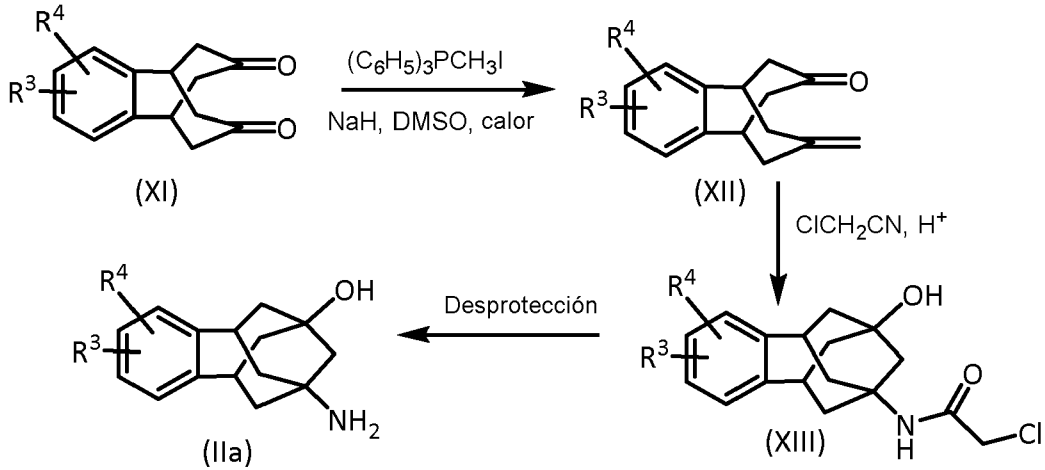


15 Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Id), en la que G<sup>2</sup> es oxígeno y G<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, pueden prepararse haciendo reaccionar la amina de fórmula (II), preferiblemente en forma de una sal tal como el clorhidrato, con un ácido carboxílico de fórmula (X) en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI o HOBT o usando un cloruro de acilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo.



25 Las aminas de fórmula (II) pueden obtenerse usando una gama de reacciones diferentes en función de la naturaleza de los sustituyentes G<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> y algunas aminas de fórmula (II) se divulgan en la técnica (véanse, por ejemplo, Bioorg Med Chem. 2010, 18, 46; Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942; Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678; Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290).

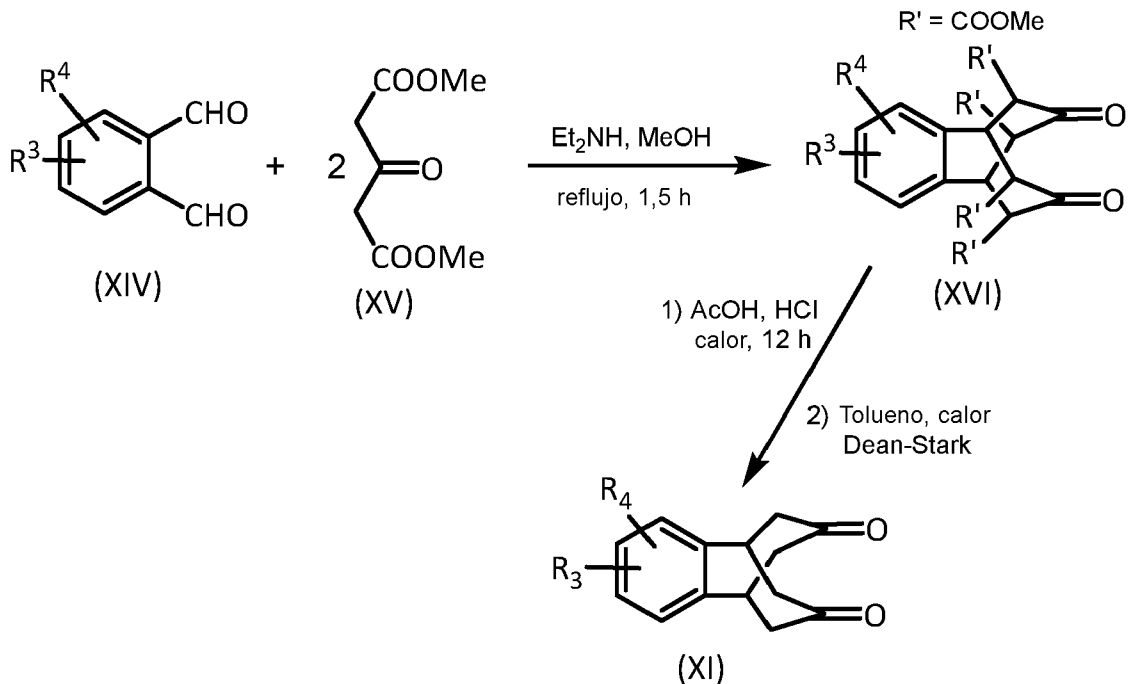
Cuando  $G^1$  es  $CH_2$  y  $R^2$  es  $OH$ , las aminas de fórmula (IIa) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:



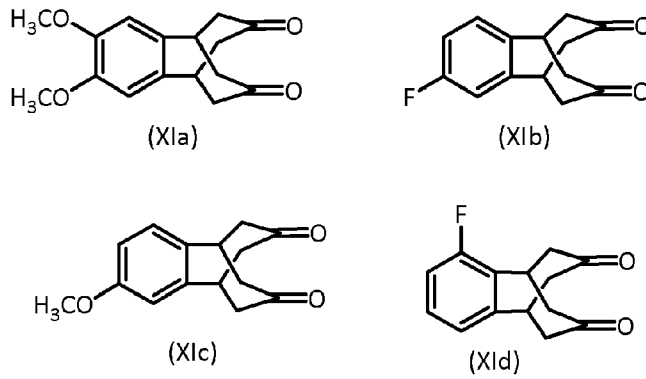
5 La etapa de desprotección de la cloroacetamida para producir la amina (IIa) final puede llevarse a cabo sometiendo a reflujo durante la noche el compuesto (XIII) en presencia de tiourea y ácido acético en etanol.

10 La dicetona (XI) es un compuesto conocido cuando  $R^3 = R^4 = H$  (Liebig's Ann Chem. 1973; 1839-1850). En general, las dicetonas sustituidas de fórmula (XI) pueden prepararse a partir de o-ftalaldehídos sustituidos (XIV) según el esquema de reacción mostrado a continuación.

15 A partir de derivados de o-ftalaldehído adecuadamente sustituidos de fórmula (XIV) y

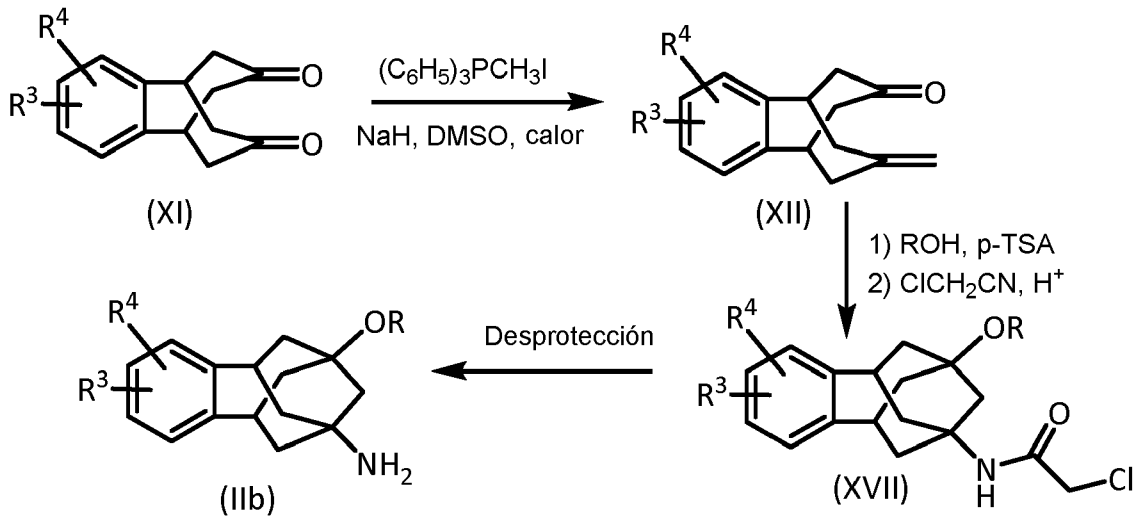


20 Siguiendo el esquema de reacción mostrado anteriormente, también es posible preparar dicetonas (XI) con diferentes sustituyentes tales como los mostrados a continuación:



Cuando G<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub> y R<sup>2</sup> es alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, las aminas de fórmula (IIb) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

5

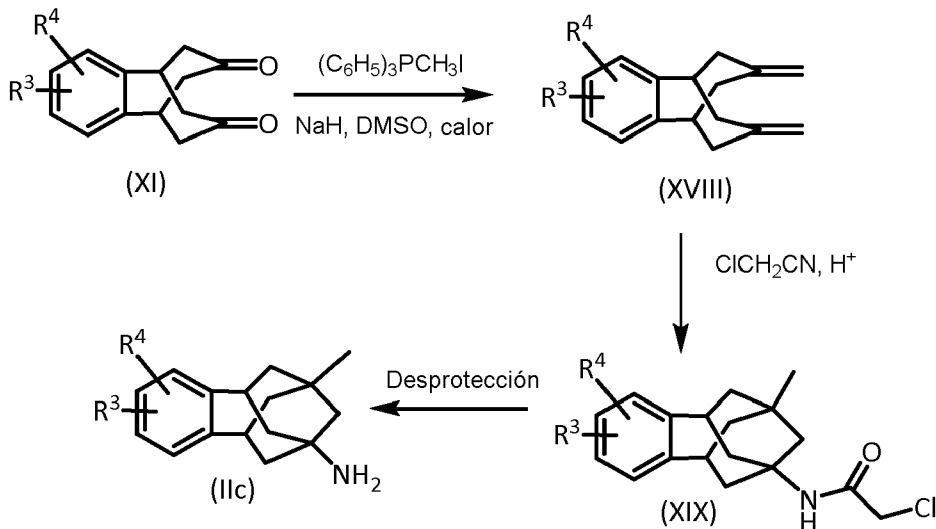


en la que R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 La etapa de desprotección de la cloroacetamida para producir la amina (IIb) final puede llevarse a cabo sometiendo a refluxo durante la noche el compuesto (XVII) en presencia de tiourea y ácido acético en etanol.

Cuando G<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub> y R<sup>2</sup> es metilo, las aminas de fórmula (IIc) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

15

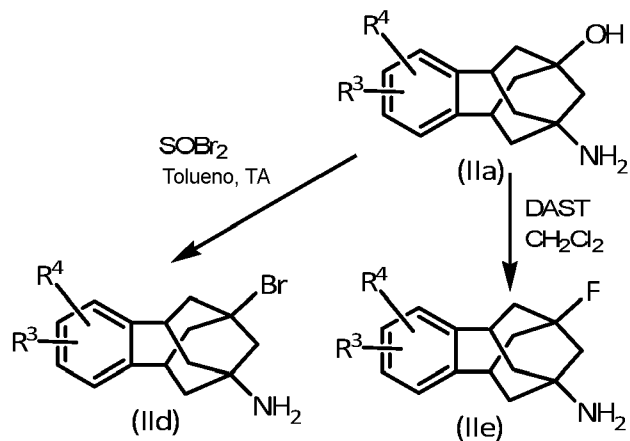


La etapa de desprotección de la cloroacetamida para producir la amina (IIc) final puede llevarse a cabo sometiendo

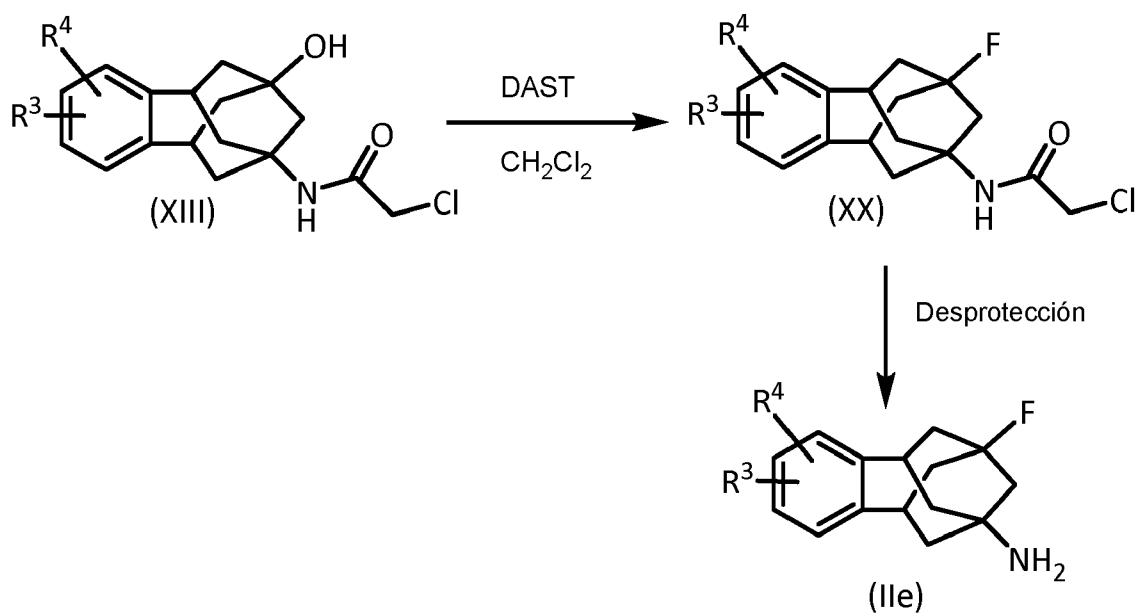
a reflujo durante la noche el compuesto (XIX) en presencia de tiourea y ácido acético en etanol.

Cuando  $G^1$  es  $CH_2$  y  $R^2$  es bromo o flúor, las aminas de fórmula (II d) y (II e) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

5



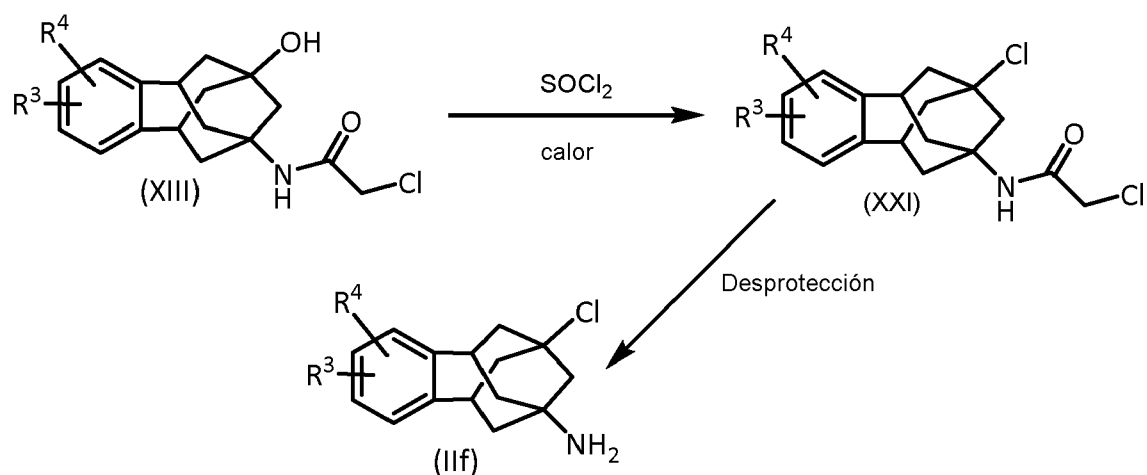
Alternativamente, la amina (II e) puede obtenerse a partir del compuesto (XIII) según el esquema a continuación:



10

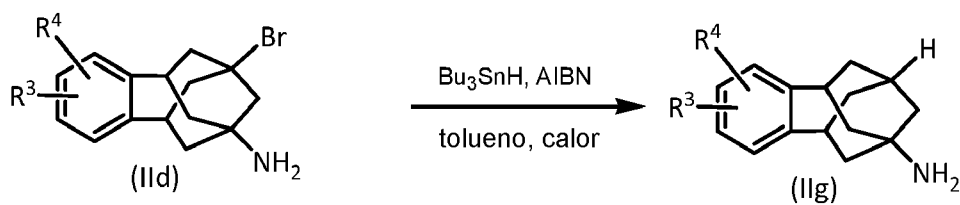
La etapa de desprotección de la cloroacetamida para producir la amina (II e) final puede llevarse a cabo sometiendo a reflujo durante la noche el compuesto (XX) en presencia de tiourea y ácido acético en etanol.

15 Cuando  $G^1$  es  $CH_2$  y  $R^2$  es cloro, las aminas de fórmula (II f) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

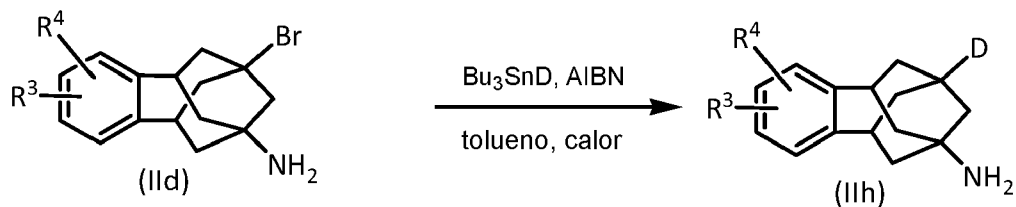


La etapa de desprotección de la cloroacetamida para producir la amina (IIf) final puede llevarse a cabo sometiendo a reflujo durante la noche el compuesto (XXI) en presencia de tiourea y ácido acético en etanol.

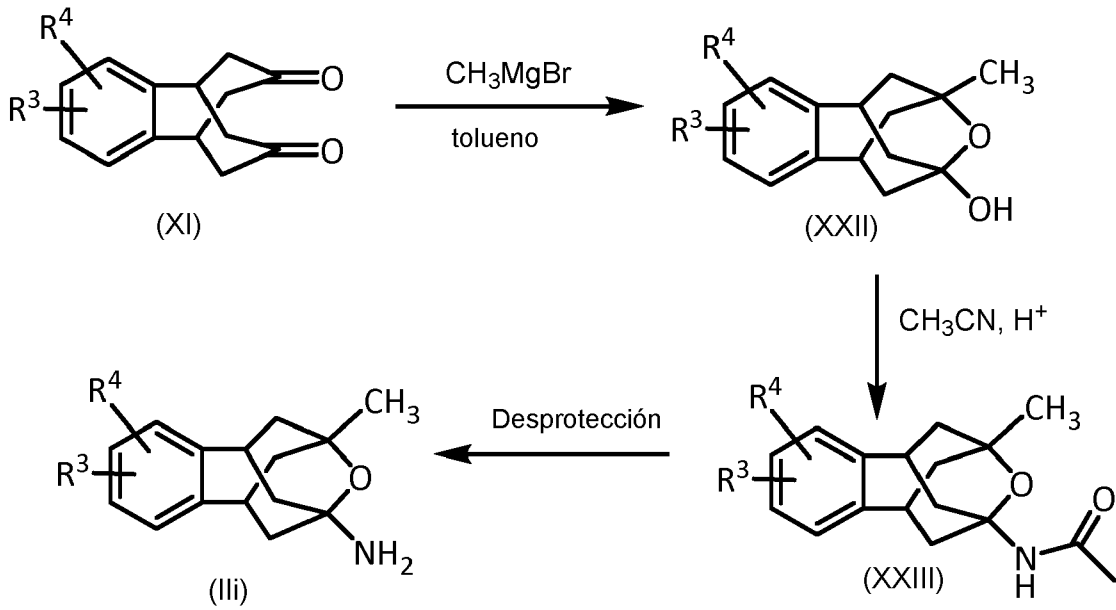
5 Cuando  $\text{G}^1$  es  $\text{CH}_2$  y  $\text{R}^2$  es hidrógeno, las aminas de fórmula (IIg) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:



10 Cuando  $\text{G}^1$  es  $\text{CH}_2$  y  $\text{R}^2$  es deuterio, las aminas de fórmula (IIh) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

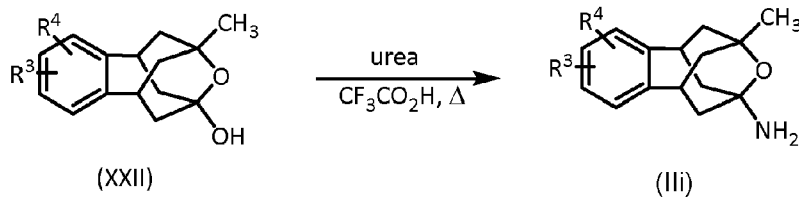


15 Cuando  $\text{G}^1$  es  $\text{O}$  y  $\text{R}^2$  es metilo, las aminas de fórmula (IIi) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

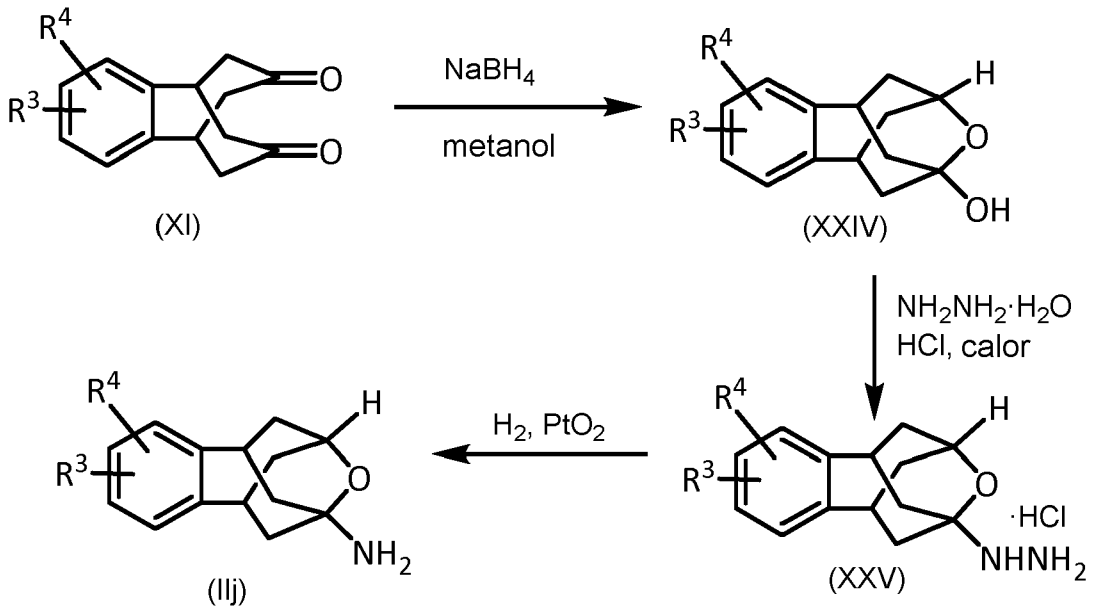


La etapa de desprotección de la acetamida para producir la amina (III) final puede llevarse a cabo sometiendo a reflujo durante la noche el compuesto (XXIII) en presencia de HCl conc. tal como se notifica para  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$  en Bioorg Med Chem 2010, 18, 46-57.

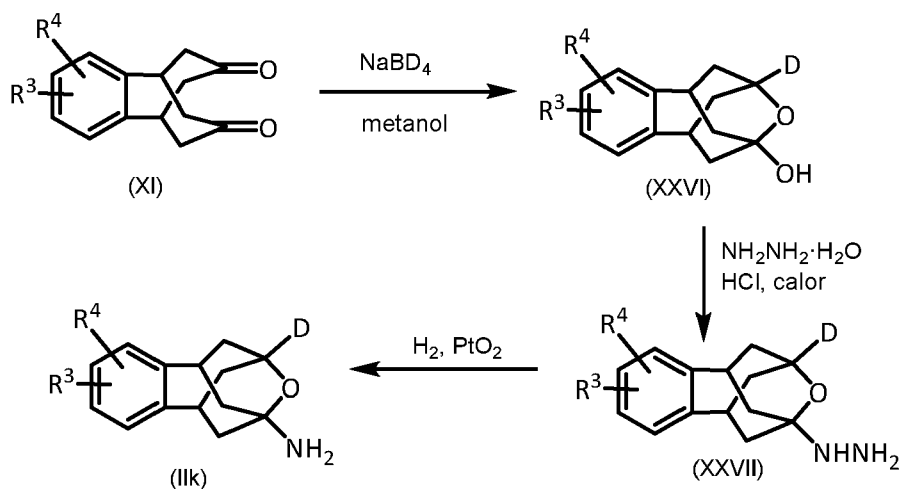
Alternativamente, cuando  $\text{G}^1$  es O y  $\text{R}^2$  es metilo, las aminas de fórmula (III) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:



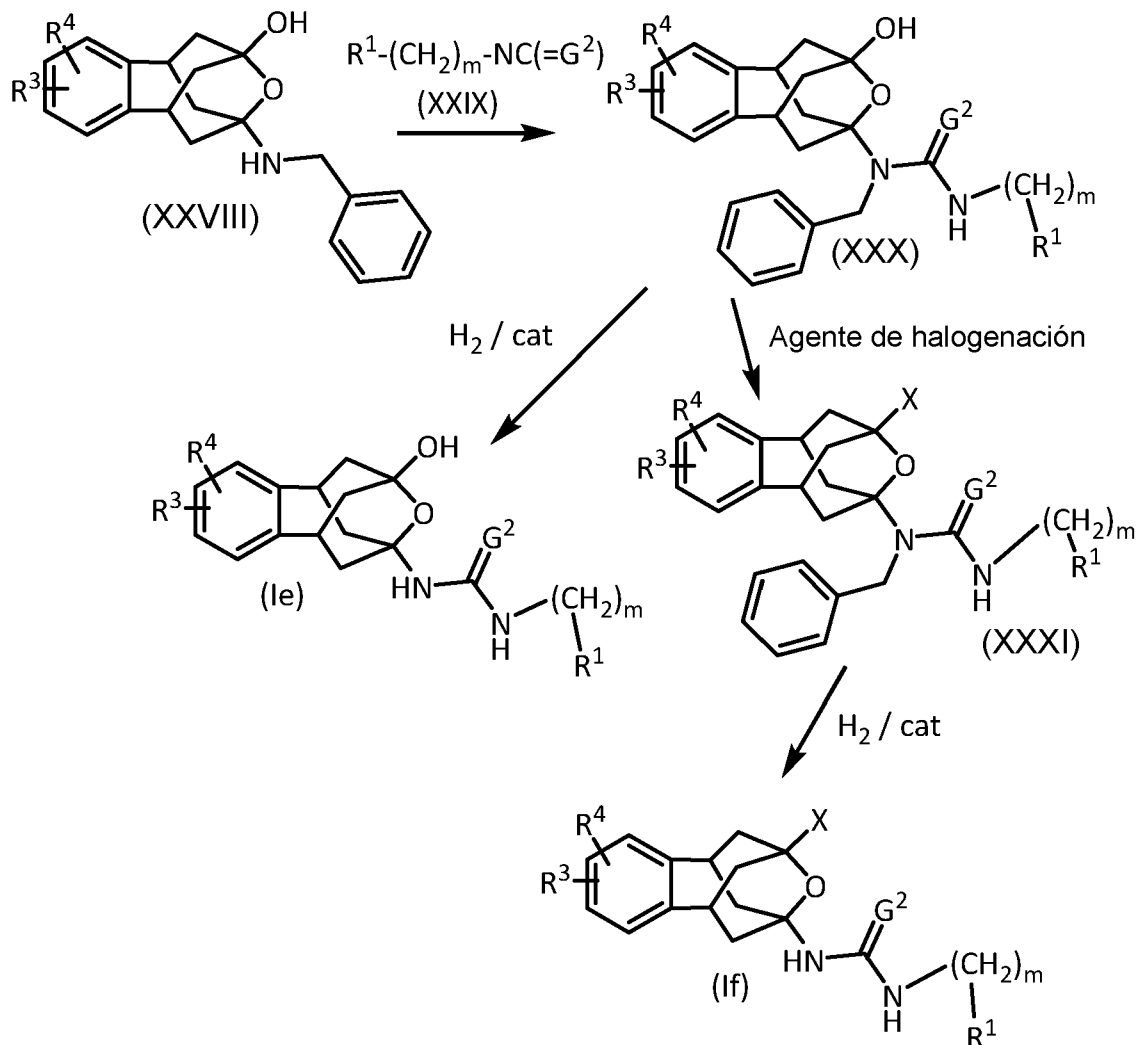
Cuando  $\text{G}^1$  es O y  $\text{R}^2$  es hidrógeno, las aminas de fórmula (III) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:



Cuando  $\text{G}^1$  es O y  $\text{R}^2$  es deuterio, las aminas de fórmula (III) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:



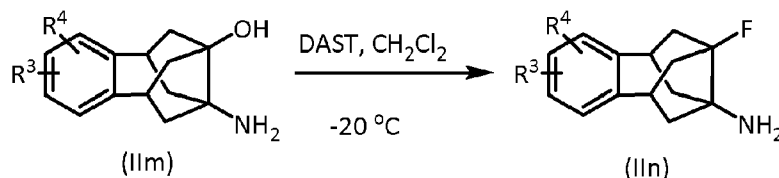
5 Cuando  $G^1$  es O y  $R^2$  es un halógeno o un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula (Ie) y (If) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:



10 Cuando X es flúor en la segunda etapa, el compuesto (XXX) se convierte en el compuesto (XXXI) usando trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) como agente de halogenación, cuando X es cloro el agente de halogenación es  $\text{SOCl}_2$  y cuando X es bromo el agente de halogenación es  $\text{SOBr}_2$ .

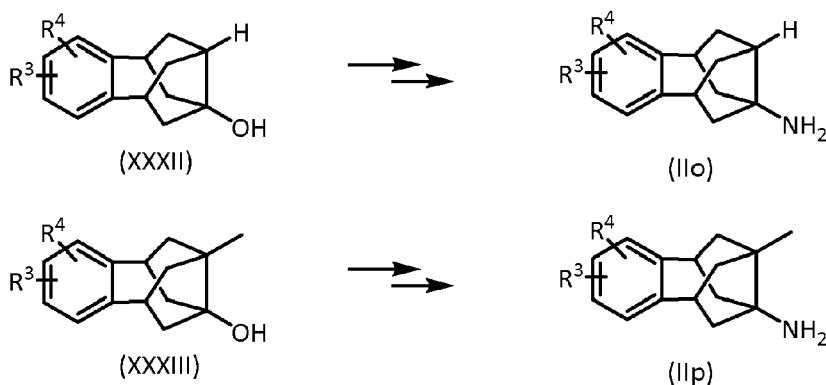
La preparación del compuesto (XXVIII) se describe a partir del compuesto (XI) (para  $R^3=R^4=H$ ) en la solicitud de patente DE 2 210 799 A1. El procedimiento de síntesis descrito en ese documento también puede usarse para la preparación de compuestos en los que  $R^3$  y/o  $R^4$  son diferentes de hidrógeno.

- 5 Cuando  $G^1$  es un enlace y  $R^2$  es un flúor, los compuestos de fórmula (II n) pueden prepararse según el esquema de reacción mostrado a continuación:

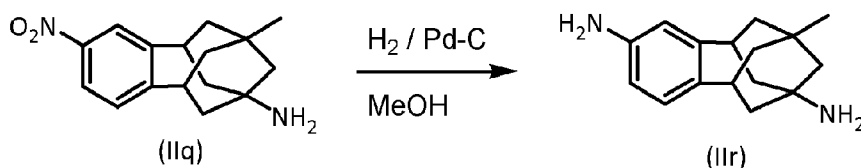


- 10 La preparación del compuesto (II m) se describe (para  $R^3=R^4=H$ ) en Liebigs Ann. 1995, 523-535. El procedimiento de síntesis descrito en ese documento también puede usarse para la preparación de compuestos en los que  $R^3$  y/o  $R^4$  son diferentes de hidrógeno.

- 15 Los compuestos de fórmula (II o) y (II p) pueden prepararse, respectivamente, a partir de los compuestos (XXXII) y (XXXIII) a través de una o más reacciones bien conocidas. Los compuestos (XXXII) y (XXXIII) se sintetizan a partir de los compuestos de fórmula (XI) según los métodos notificados en la bibliografía para  $R^3=R^4=H$  (Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850 y Aust J Chem. 1983, 36, 2465-2472), métodos que también pueden usarse para la preparación de compuestos en los que  $R^3$  y/o  $R^4$  son diferentes de hidrógeno.

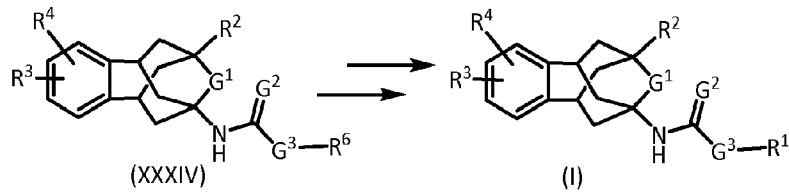


- 25 También es posible convertir algunos compuestos de fórmula (II) en otros compuestos de fórmula (II) modificando la naturaleza de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Como un ejemplo, el compuesto de fórmula (II q) puede convertirse en el compuesto de fórmula (II r) mediante hidrogenación catalítica.



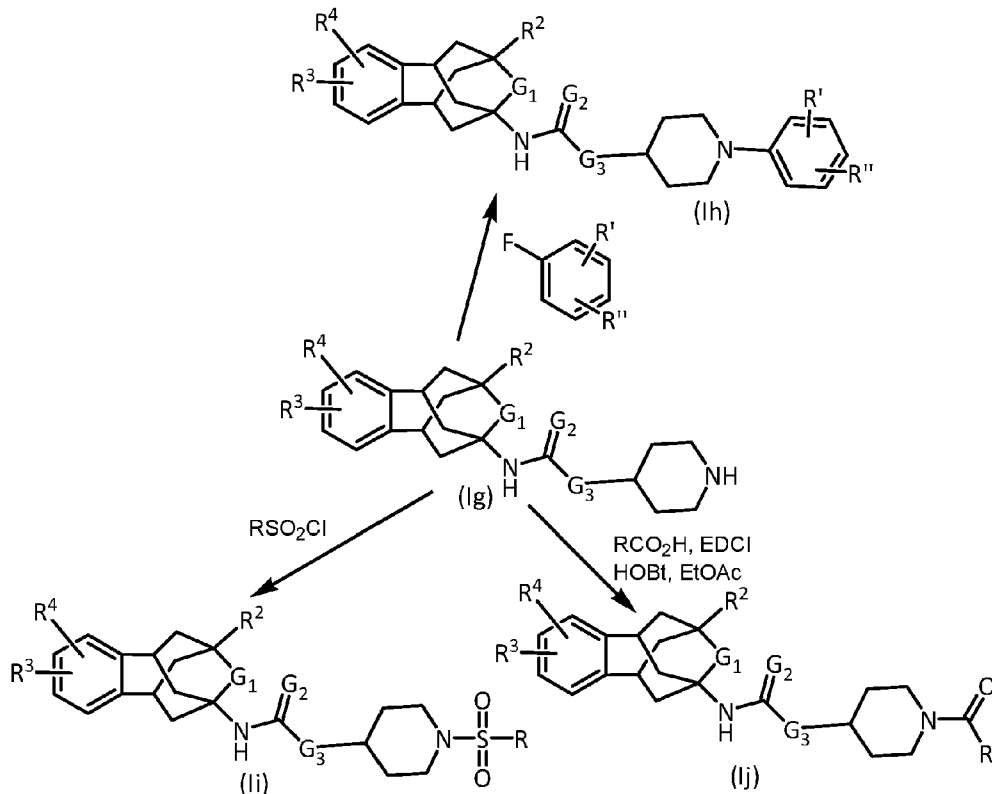
- 30 Cabe destacar que es posible convertir algunos compuestos de fórmula (I) de la invención en otros compuestos de fórmula (I) modificando la naturaleza de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Como un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  y  $R^4$  son átomos de hidrógeno pueden convertirse en compuestos en los que uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro es un grupo acilo  $C_{1-6}$  a través de una reacción de Friedel-Crafts. Como otro ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  y/o  $R^4$  son un grupo nitro pueden convertirse en compuestos en los que dicho  $R^3$  y/o  $R^4$  es un grupo amino mediante hidrogenación catalítica.

- 40 Finalmente, cabe destacar que los compuestos de la invención también pueden prepararse siguiendo los métodos explicados anteriormente a partir de precursores de fórmula (XXXIV) en la que el resto  $R^6$  es un precursor del resto  $R^1$  que se convierte en dicho resto  $R^1$  a través de una o más reacciones bien conocidas. También es posible que el resto  $R^6$  ya sea un grupo  $R^1$  que se convierte en otro grupo  $R^1$  a través de una o más reacciones bien conocidas.



A continuación se proporcionan ejemplos de dicha estrategia de síntesis, en los que el grupo R<sup>6</sup> es un resto piperidinilo no sustituido y R<sup>1</sup> es un resto piperidinilo que porta sustituyentes tal como se define en las reivindicaciones:

5



10

La reacción del compuesto (Ig) para producir el compuesto (Ih) se lleva a cabo usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMSO anhidro aplicando calor. La reacción del compuesto (Ig) para producir el compuesto (Ij) se lleva a cabo o bien tal como se muestra (RCO<sub>2</sub>H, EDCI, HOBT, EtOAc) o bien usando RCOCl y Et<sub>3</sub>N en DCM.

15

Además de las tres clases de derivados mostrados en el esquema anterior, también es posible proceder a partir de la piperidina no sustituida en (Ig) para dar bencilpiperidinas. El procedimiento implica la reacción de la piperidina (Ig) con benzaldehídos y cianoborohidruro de sodio en ácido acético/metanol.

Tal como se usa en el presente documento, el término metileno designa el radical -(CH<sub>2</sub>)-.

20

Tal como se usa en el presente documento, el término arilo designa un anillo carbocíclico aromático que puede no estar sustituido o estar sustituido. Ejemplos no limitativos de grupos arilo no sustituidos son fenilo y antranoilo.

25

Tal como se usa en el presente documento, el término átomos de halógeno designa átomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de cloro, flúor, bromo y yodo, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

30

Tal como se usa en el presente documento, el término acilo C<sub>p</sub> designa un grupo alquilo que tiene p-1 átomos de carbono que está unido a un grupo carbonilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p-2</sub>-CO-). Ejemplos no limitativos de grupos acilo son acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y caproilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término alquilo C<sub>q</sub> designa radicales hidrocarburo lineales o ramificados (C<sub>q</sub>H<sub>2q+1</sub>-). Ejemplos no limitativos de grupos alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo y *n*-hexilo.

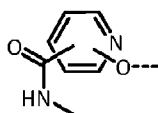
Tal como se usa en el presente documento, el término monoalquilamino  $C_r$  designa un alquilo  $C_r$  unido a un grupo NH (alquil  $C_r$ -NH-). Ejemplos no limitativos de grupos monoalquilamino son metilamino ( $CH_3$ -NH-), etilamino ( $CH_3$ - $CH_2$ -NH-) y *n*-propilamino ( $CH_3$ - $CH_2$ - $CH_2$ -NH-).

Tal como se usa en el presente documento, el término dialquilamino  $C_s$  designa dos restos alquilo unidos a un grupo N ((alquil  $C_s$ ) $_2$ -N-) en el que los dos restos alquilo pueden tener el mismo o diferente número de átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de grupos dialquilamino son dimetilamino (( $CH_3$ ) $_2$ NH-), dietilamino (( $CH_3$ - $CH_2$ ) $_2$ N-), etilmetilamino (( $CH_3$ )( $CH_3$ - $CH_2$ )N-) y di-*n*-propilamino (( $CH_3$ - $CH_2$ - $CH_2$ ) $_2$ N-).

Tal como se usa en el presente documento, el término alcoxilo  $C_t$  designa un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{t-1}$ -O-). Ejemplos no limitativos de grupos alcoxilo son metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, *n*-butoxilo, *i*-butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, *n*-pentoxilo, *i*-pentoxilo y *n*-hexoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término alcoxicarbonilmetilo  $C_u$  designa un resto alcoxilo  $C_u$  unido a un grupo -CO- $CH_2$ - (( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{u-1}$ -O-CO- $CH_2$ -). Ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilmetilo son metoxicarbonilmetilo y etoxicarbonilmetilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término metilaminocarbonilpiridiloxilo se usa para designar el grupo:



Tal como se usa en el presente documento, el término heteroarilo designa un anillo heteroaromático que contiene carbono, hidrógeno y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como parte del anillo. Dichos radicales pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo son piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término heterociclilo saturado o parcialmente insaturado se usa para designar un anillo no aromático que contiene carbono, hidrógeno y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S como parte del anillo. En particular, un grupo heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitativos de grupos heterociclilo saturados son piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y piperazinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término cicloalquilo designa grupos hidrocarburo cíclicos. Dichos grupos cicloalquilo pueden tener un único anillo cíclico o un anillo policíclico. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término alquilsulfonilo designa un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo sulfonilo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{v-1}$ -SO $_2$ -). Ejemplos no limitativos de grupos alquilsulfonilo son metilsulfonilo ( $CH_3$ -SO $_2$ -), etilsulfonilo ( $CH_3$ - $CH_2$ -SO $_2$ -) y *n*-propilsulfonilo ( $CH_3$ - $CH_2$ - $CH_2$ -SO $_2$ -).

Tal como se usa en el presente documento, el término cicloalquilsulfonilo designa un grupo cicloalquilo unido a un grupo sulfonilo. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilsulfonilo son ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término arilsulfonilo designa un grupo arilo unido a un grupo sulfonilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquilsulfonilo son fenilsulfonilo y naftalenosulfonilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término piridincarbonilo designa un grupo piridilo unido a un grupo carbonilo ( $C_5H_4N$ -CO-).

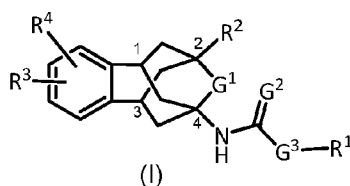
Tal como se usa en el presente documento, el término fenilcarbonilo designa un grupo fenilo unido a un grupo carbonilo ( $C_6H_5$ -CO-).

Tal como se usa en el presente documento, el término tetrahidropirancarbonilo designa un grupo tetrahidropiranilo unido a un grupo carbonilo ( $C_5H_9O$ -CO-).

Tal como se usa en el presente documento, el término sal farmacéuticamente aceptable designa cualquier sal que, tras su administración al paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original, que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. Generalmente, se prefieren los

medios no acuosos como el éter, el acetato de etilo, el etanol, el 2-propanol o el acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio, y sales orgánicas de álcali tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término estereoisómeros designa moléculas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos unidos (constitución), pero difieren en las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio. Los compuestos de fórmula (I) tienen al menos dos átomos de carbono quirales (marcados como 1 y 3 en la fórmula representada a continuación) y, por tanto, pueden existir varios estereoisómeros de dichos compuestos. Dichos estereoisómeros están englobados por la fórmula (I).



A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, no se pretende que la palabra "comprender" ni las variaciones de la palabra excluyan otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprender" engloba el caso de "consistir en". Objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

## Abreviaturas

A lo largo de la presente solicitud se han usado las siguientes abreviaturas:

anh.:	anhidro
AcOH:	ácido acético
AcCl:	cloruro de acetilo
AIBN:	azobisisobutironitrilo
Bis/Tris:	2-bis(2-hidroxiethyl)amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
BSA:	albúmina sérica bovina
Bu <sub>3</sub> SnD:	tributil(deuterio)estannano
calc.:	calculado
d:	doblete
DAST:	trifluoruro de dietilaminoazufre
descomp.:	se descompone
DCM:	diclorometano
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfóxido
dq:	doblete de cuartetos
dt:	doblete de tripletes

	EDCI:	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ESI:	ionización por electropulverización
5	Et <sub>2</sub> O:	dietil éter
	Et <sub>3</sub> N:	triethylamina
10	EtOAc:	acetato de etilo
	EtOH:	etanol
	HOBt:	hidroxibenzotriazol
15	h:	horas
	Hz:	Hertz
20	EMAR:	espectroscopía de masas de alta resolución
	IR:	infrarrojos
	m:	multiplete
25	MeOH:	metanol
	p.f.:	punto de fusión
30	<i>n</i> -Bu:	<i>n</i> -butilo
	RMN:	resonancia magnética nuclear
	AINE:	fármaco antiinflamatorio no esteroideo
35	p-TSA:	ácido p-toluenosulfónico
	PHOME:	2-(3-feniloxiran-2-il)acetato de ciano(6-metoxinaftalen-2-il)metilo
40	s:	singlete
	sEH:	epóxido hidrolasa soluble
	t:	triplete
45	THF:	tetrahidrofurano
	TPPU:	<i>N</i> -[1-(1-oxopropil)-4-piperidinil]- <i>N'</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]urea
50	UV:	ultravioleta

### Ejemplos

#### Métodos analíticos

- 55 - Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos con un aparato de punto de fusión MFB 595010 M Gallenkamp.
- 60 - Los espectros de infrarrojos (IR) se ejecutaron o bien en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum RX I (usando la técnica de reflectancia total atenuada) o bien en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 320 FT-IR. Los valores de absorción se expresan como números de onda (cm<sup>-1</sup>); sólo se proporcionan las bandas de absorción significativas.
- 65 - Los análisis elementales se llevaron a cabo en el Servicio de Microanálisis del IIQAB (CSIC, Barcelona, España) con un analizador Carlo Erba modelo 1106.
- La cromatografía de fase normal preparativa se realizó en un dispositivo CombiFlash Rf 150 (Teledyne Isco)

con cartuchos de gel de sílice RediSep Rf preempaquetados. La cromatografía en capa fina se realizó con láminas reforzadas de aluminio con gel de sílice 60 F254 (Merck, ref. 1.05554 o Sigma-Aldrich, ref. 60805), y las manchas se visualizaron con luz UV, disolución acuosa al 1 % de  $\text{KMnO}_4$  y/o yodo.

- 5 - Los análisis de espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron con un espectrómetro LC/MSD TOF Agilent Technologies.
- Se usaron disolventes de calidad analítica para la cristalización, mientras que se usaron disolventes puros para síntesis en las reacciones, las extracciones y la cromatografía en columna.
- 10 - Las muestras analíticas de todos los nuevos compuestos que se sometieron a evaluación farmacológica presentan una pureza  $\geq 95$  % tal como evidencian sus análisis elementales.

Ejemplo de referencia 1: 2-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona.

15 En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador y agitación magnética, se preparó una disolución de 4-fluorofitaldehído (3,08 g, 20 mmol) y 3-oxopentanodioato de dimetilo (6,98 g, 40 mmol) en MeOH (60 ml). Se añadieron cuatro gotas de dietilamina y se calentó la reacción a reflujo durante 1,5 h, se enfrió la reacción y se añadieron 7 gotas más de dietilamina y se almacenó la reacción a 4 °C durante la noche. Se retiró por filtración el precipitado a vacío y se lavó con MeOH frío (4 ml), obteniendo 2-fluoro-7,11-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anulen-6,8,10,12-tetracarboxilato de tetrametilo como agujas de color blanco (3,05 g). Se calentó una disolución de este sólido en ácido acético glacial (18 ml) y HCl conc. (5 ml) a reflujo durante 12 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un sólido. Se calentó una disolución de este sólido en tolueno (50 ml) a reflujo durante 16 h en un aparato de Dean-Stark. Se eliminó el tolueno a vacío para dar 2-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona pura (1,53 g, 33 % de rendimiento global) como un sólido de color marrón claro.

p.f. 105-107 °C. IR (disco de NaCl): 2923, 2848, 1710, 1607, 1593, 1490, 1428, 1380, 1346, 1253, 1208, 1119, 1074, 985, 944, 865, 806  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR-ESI+ m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2+\text{H}]^+$ : 233,0972, hallado: 233,0967.

30 Ejemplo de referencia 2: 2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona:

A partir de 4-metoxifitaldehído (10,2 g, 61,9 mmol), 3-oxopentanodioato de dimetilo (21,5 g, 124 mmol) y dietilamina (28 gotas) en MeOH (380 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, se obtuvo 2-metoxi-7,11-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anulen-6,8,10,12-tetracarboxilato de tetrametilo (19,4 g, 66 % de rendimiento). A partir del tetracarboxilato mencionado anteriormente (250 mg, 0,5 mmol), HCl conc. (0,4 ml) y ácido acético glacial (1,4 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, se obtuvo 2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (125 mg, 98 % de rendimiento).

40 p.f. 157-158 °C. IR (disco de NaCl): 2941, 2910, 2837, 1701, 1610, 1585, 1504, 1431, 1414, 1370, 1321, 1300, 1266, 1166, 1094, 1033, 989  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR-ESI+ m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3+\text{H}]^+$ : 245,1172, hallado: 245,1180.

Ejemplo de referencia 3: 2,3-dimetoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona:

45 A partir de 4,5-dimetoxifitaldehído (6,54 g, 33,7 mmol), 3-oxopentanodioato de dimetilo (11,7 g, 67,4 mmol) y dietilamina (19 gotas) en MeOH (130 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, se obtuvo 2,3-dimetoxi-7,11-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anulen-6,8,10,12-tetracarboxilato de tetrametilo (6,84 g, 40 % de rendimiento). A partir del tetracarboxilato mencionado anteriormente (6,84 g, 13,5 mmol), HCl conc. (10 ml) y ácido acético glacial (35 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, se obtuvo 2,3-dimetoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (2,8 g, 76 % de rendimiento).

50 p.f. 236-237 °C. IR (disco de NaCl): 2952, 2840, 1698, 1605, 1516, 1467, 1451, 1416, 1355, 1336, 1254, 1221, 1192, 1162, 1025, 1002, 880, 811  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR-ESI+ m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4+\text{H}]^+$ : 275,1278, hallado: 275,1279.

55 Ejemplo de referencia 4: 1-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona.

A partir de 3-fluorofitaldehído (11,2 g, 73,6 mmol), 3-oxopentanodioato de dimetilo (25,6 g, 147 mmol) y dietilamina (33 gotas) en MeOH (220 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, se obtuvo 1-fluoro-7,11-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anulen-6,8,10,12-tetracarboxilato de tetrametilo (18,5 g, 54 % de rendimiento). A partir del tetracarboxilato mencionado anteriormente (18,5 g, 39,9 mmol), HCl conc. (31 ml) y ácido acético glacial (103 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, se obtuvo 1-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (8,73 g, 94 % de rendimiento).

65 p.f. >150 °C (descomp.). IR (disco de NaCl): 2940, 2908, 1701, 1619, 1585, 1468, 1421, 1370, 1303, 1245, 1222, 1203, 1072, 1052, 988, 931, 897, 789, 746  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR-ESI+ m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calc. para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2+\text{H}]^+$ : 233,0972, hallado: 233,0976.

Ejemplo de referencia 5: 2-fluoro-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno.

5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética y atmósfera de argón, se calentó una suspensión de NaH (1,08 g, 60 % de pureza, 27,0 mmol) en DMSO anhidro (13,3 ml) a 75 °C durante 45 min. Se enfrió la suspensión de color verde hasta temperatura ambiente y se añadieron secuencialmente yoduro de metiltrifenilfosfonio (10,92 g, 27,0 mmol) diluido en DMSO anhidro (22 ml) y 2-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (1,53 g, 6,59 mmol) diluida en DMSO anhidro (50 ml). Se calentó la mezcla resultante a 90 °C durante la noche. Se enfrió la reacción y se vertió en agua (80 ml). Se extrajo la fase acuosa con hexano (4 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio 2-fluoro-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno como una cera incolora (1,09, 73 % de rendimiento).

15 p.f. 108-109 °C. IR (disco de NaCl): 3072, 2985, 2921, 2844, 1639, 1612, 1592, 1494, 1451, 1444, 1363, 1246, 1162, 1135, 1095, 1048, 974, 951, 930, 887, 820, 716, 658, 638, 598, 528 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo de referencia 6: 2-metoxi-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno.

20 A partir de 2-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (4 g, 16,4 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 5, se obtuvo 2-metoxi-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno (1,5 g, 38 % de rendimiento).

25 p.f. 68-69 °C. IR (disco de NaCl): 3068, 2979, 2911, 2833, 1639, 1609, 1580, 1501, 1464, 1449, 1431, 1363, 1313, 1260, 1203, 1172, 1152, 1109, 1034, 955, 929, 889, 851, 809, 661, 613 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O+H]<sup>+</sup>: 241,1587, hallado: 241,1588.

Ejemplo de referencia 7: 2,3-dimetoxi-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno.

30 A partir de 2,3-dimetoxi-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (2,8 g, 10,2 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 5, se obtuvo 2,3-dimetoxi-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno (633 mg, 23 % de rendimiento).

35 p.f. 74-75 °C. IR (disco de NaCl): 3068, 2977, 2913, 2832, 1639, 1606, 1515, 1464, 1450, 1429, 1414, 1358, 1342, 1293, 1261, 1240, 1225, 1191, 1173, 1103, 1023, 956, 931, 889, 804, 634 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 271,1693, hallado: 271,1688.

Ejemplo de referencia 8: 1-fluoro-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno.

40 A partir de 1-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (4 g, 17,2 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 5, se obtuvo 1-fluoro-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno como un aceite incoloro (2,69 g, 69 % de rendimiento).

45 IR (disco de NaCl): 3071, 2981, 2921, 2838, 1639, 1614, 1583, 1464, 1446, 1429, 1365, 1248, 1046, 991, 935, 919, 895 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F+H]<sup>+</sup>: 229,1387, hallado: 229,1392.

Ejemplo de referencia 9: 1-fluoro-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anulen-11-ona

50 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitación magnética y atmósfera de argón, se calentó una suspensión de NaH (1,01 g, 60 % de pureza, 25,2 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) a 75 °C durante 45 min. Se enfrió la suspensión de color verde hasta temperatura ambiente y se añadieron secuencialmente yoduro de metiltrifenilfosfonio (10,61 g, 25,33 mmol) diluido en DMSO anhidro (58 ml) y 1-fluoro-5,6,8,9-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (4,72 g, 20,3 mmol, a partir del ejemplo de referencia 4) diluida en DMSO anhidro (50 ml). Se calentó la mezcla resultante a 90 °C durante la noche. Se enfrió la reacción y se vertió en agua (80 ml). Se extrajo la fase acuosa con hexano (5 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) proporcionó 1-fluoro-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anulen-11-ona (2,16, 55 % de rendimiento).

60 p.f. 96 °C. IR (ATR): 2927, 2913, 2895, 1688, 1613, 1583, 1432, 1406, 1366, 1247, 1196, 1104, 1049, 1034, 1002, 970, 921, 911, 883, 819, 789, 749, 715, 657 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FO+H]<sup>+</sup>: 231,1180, hallado: 231,1180.

Ejemplo de referencia 10: 2-cloro-N-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

65 Se enfrió una suspensión de 2-fluoro-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-propanobenzo[7]anuleno (1,09 g,

4,77 mmol), cloroacetnitrilo (1,2 ml, 19,1 mmol) y ácido acético (3,5 ml) hasta 0 °C y se añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1,53 ml, 28,6 mmol) (T < 10 °C). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió la suspensión a hielo (20 g) y, después de 10 min de agitación, se extrajo la suspensión con DCM (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 10 N (1 x 25 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 2-cloro-*N*-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida como un sólido de color blanco (1,2 g, 78 % de rendimiento).

p.f. 141-144 °C. IR (disco de NaCl): 3399, 3313, 3067, 2944, 2920, 2851, 1657, 1607, 1591, 1518, 1498, 1451, 1361, 1345, 1252, 1179, 1145, 966, 963, 863, 820 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFNO+H]<sup>+</sup>: 322,1368, hallado: 322,1370.

Ejemplo de referencia 11: 2-cloro-*N*-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A partir de 2-metoxi-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,9-propanobenzo[7]anuleno (1,5 g, 6,24 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 10, se obtuvo 2-cloro-*N*-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (1,18 g, 57 % de rendimiento).

p.f. 144-145 °C. IR (disco de NaCl): 3403, 3304, 3062, 2997, 2945, 2905, 2860, 2838, 1662, 1609, 1582, 1528, 1499, 1454, 1382, 1361, 1311, 1267, 1242, 1198, 1180, 1154, 1043, 1013, 955, 873 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 334,1568, hallado: 334,1569.

Ejemplo de referencia 12: 2-cloro-*N*-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A partir de 2,3-dimetoxi-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,9-propanobenzo[7]anuleno (498 mg, 1,84 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 10, se obtuvo 2-cloro-*N*-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (501 mg, 75 % de rendimiento).

p.f. 204-205 °C. IR (disco de NaCl): 3306, 2941, 2907, 2861, 2838, 1666, 1605, 1516, 1467, 1452, 1415, 1381, 1361, 1345, 1293, 1252, 1231, 1191, 1168, 1092, 1021, 948, 861, 802 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 364,1674, hallado: 364,1674.

Ejemplo de referencia 13: 2-cloro-*N*-(1-fluoro-9-hidroxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

Se enfrió una disolución de 1-fluoro-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,9-propanobenzo[7]anulen-11-ona (2,06 g, 8,94 mmol), cloroacetnitrilo (0,6 ml, 9,83 mmol) en DCM (21 ml) hasta 0 °C y se añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,75 ml) (T < 10 °C). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió la suspensión a hielo (20 g) y, después de 10 min de agitación, se extrajo la suspensión con DCM (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 10 N (1 x 25 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio 2-cloro-*N*-(1-fluoro-9-hidroxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida como un sólido de color blanco (921 mg, 32 % de rendimiento).

p.f. 150 °C. IR (ATR): 3406, 3272, 3075, 2926, 2905, 2850, 1661, 1561, 1466, 1443, 1409, 1362, 1341, 1311, 1298, 1243, 1218, 1158, 1105, 1037, 991, 974, 891, 884, 791, 734, 679, 625 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 324,1161, hallado: 324,1162.

Ejemplo de referencia 14: 2-cloro-*N*-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A partir de 1-fluoro-7,11-dimetilen-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,9-propanobenzo[7]anuleno (2,36 g, 10,36 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 10, se obtuvo 2-cloro-*N*-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (2,28 g, 68 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de DCM.

p.f. 154-155 °C. IR (disco de NaCl): 3402, 3308, 3073, 2947, 2911, 2863, 2840, 1660, 1613, 1583, 1529, 1463, 1363, 1348, 1312, 1242, 1186, 1155, 979, 798, 748 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFNO+H]<sup>+</sup>: 322,1368, hallado: 322,1374.

Ejemplo de referencia 15: 2-cloro-*N*-(1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

Se enfrió una disolución de 2-cloro-*N*-(1-fluoro-9-hidroxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-

dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (611 mg, 1,89 mmol) en DCM (10 ml) hasta -30 °C con hielo seco en un baño de acetona. Luego se añadió DAST (2,8 ml, 1 M en DCM, 2,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción con el hielo seco en un baño de acetona durante la noche. A la disolución resultante se le añadió agua (10 ml) y se ajustó el pH a ~12 con NaOH 1 N. Se separaron las dos fases, se extrajo la fase acuosa adicionalmente con DCM (2 x 8 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío. La cristalización a partir de DCM/pentano proporcionó 2-cloro-*N*-(1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (420 mg, 68 % de rendimiento).

p.f. 180 °C. IR (ATR): 3276, 3075, 2964, 2940, 2901, 2858, 1671, 1650, 1552, 1463, 1442, 1360, 1317, 1282, 1242, 1175, 1143, 1104, 1066, 1018, 1004, 979, 929, 901, 887, 865, 799, 746, 737, 696, 662 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>NO+H]<sup>+</sup>: 326,1118, hallado: 326,1116.

Ejemplo de referencia 16: clorhidrato de 2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

Se añadieron tiourea (25 mg, 0,32 mmol) y ácido acético glacial (200 µl) a una disolución de 2-cloro-*N*-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (87 mg, 0,27 mmol) en etanol absoluto (5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Luego se atemperó la suspensión resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) y se ajustó el pH a 12 con disolución de NaOH 5 N. Se añadió EtOAc (5 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite de color marrón claro. Se obtuvo su clorhidrato mediante la adición de un exceso de Et<sub>2</sub>O/HCl a una disolución de la amina en acetato de etilo, seguido de filtración del precipitado de color beis resultante proporcionando clorhidrato de 2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11 dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (18 mg, 24 % de rendimiento).

p.f. >300 °C (descomp.). IR (disco de KBr): 3200-2500 (2983, 2945, 2917, 2867), 2059, 1612, 1595, 1501, 1456, 1444, 1431, 1379, 1364, 1302, 1283, 1256, 1246, 1186, 1157, 1143, 1132, 1030, 1004, 962, 863, 814 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN·2,6 HCl: C 56,50, H 6,70, N 4,12. Hallado: C 56,18, H 6,40, N 4,01.

Ejemplo de referencia 17: clorhidrato de 2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

A partir de 2-cloro-*N*-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (1,10 g, 3,95 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 16, se obtuvo clorhidrato de 2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina. La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de DCM/pentano (779 mg, 81 % de rendimiento).

p.f. >250 °C (descomp.). IR (disco de KBr): 3200-2500 (2985, 2942, 2908), 2056, 1735, 1609, 1582, 1499, 1449, 1379, 1364, 1334, 1305, 1268, 1252, 1205, 1170, 1132, 1103, 1040, 1001, 954, 869, 849, 815, 756, 692 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO+H]<sup>+</sup>: 258,1852, hallado: 258,1862.

Ejemplo de referencia 18: clorhidrato de 2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

A partir de 2-cloro-*N*-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (436 mg, 1,2 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 16, se obtuvo clorhidrato de 2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (285 mg, 73 % de rendimiento).

p.f. >200 °C (descomp.). IR (disco de KBr): 3200-2500 (2993, 2918, 2831), 2047, 1701, 1606, 1517, 1451, 1416, 1386, 1365, 1327, 1310, 1291, 1252, 1237, 1192, 1174, 1131, 1098, 1031, 973, 950, 863, 798, 586, 543 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 288,1958, hallado: 288,1954.

Ejemplo de referencia 19: clorhidrato de 1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

A partir de 2-cloro-*N*-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (1 g, 3,11 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 16, se obtuvo clorhidrato de 1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina. La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de metanol (521 mg, 59 % de rendimiento).

p.f. >200 °C (descomp.). IR (disco de KBr): 3200-2500 (2945, 2717), 2060, 1677, 1608, 1584, 1511, 1464, 1390, 1380, 1366, 1317, 1303, 1248, 1214, 1199, 1165, 1132, 1071, 1052, 1032, 1000, 977, 946, 885, 877, 854, 798, 747, 623 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN+H]<sup>+</sup>: 246,1653, hallado: 246,1649.

Ejemplo de referencia 20: 2-cloro-N-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A una disolución fría (0 °C) de 2-cloro-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida conocida (Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942) (3 g, 9,87 mmol) en anhídrido acético (10,5 ml) se le añadieron cuidadosamente ácido acético glacial (1,6 ml) y ácido nítrico fumante (1,85 ml). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitando durante la noche. Luego se vertió en agua helada la disolución de color amarillo obtenida (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH 2 N acuoso (1 x 40 ml), agua (1 x 40 ml) y salmuera (1 x 40 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio 2-cloro-N-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (2,92 g, 85 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 174 °C. IR (disco de KBr): 3403, 3288, 3077, 2946, 2922, 2847, 1667, 1607, 1588, 1520, 1456, 1409, 1348, 1229, 1166, 1136, 1082, 1051, 1009, 972, 945, 896, 865, 841, 797, 740, 764, 704, 666 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 349,1313, hallado: 349,1313.

Ejemplo de referencia 21: clorhidrato de 9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

A partir de 2-cloro-N-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (677 mg, 1,94 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 16, se obtuvo clorhidrato de 9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (443 mg, 74 % de rendimiento).

p.f. >225 °C (descomp.). IR (disco de KBr): 3200-2500 (2928, 2641, 2603, 2535), 2066, 1648, 1612, 1591, 1522, 1487, 1458, 1352, 1304, 1286, 1256, 1221, 1181, 1134, 1088, 1031, 955, 946, 895, 884, 865, 836, 799, 766 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 273,1598, hallado: 273,1604.

Ejemplo de referencia 22: clorhidrato de 1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

A partir de 2-cloro-N-(1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (382 mg, 1,17 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 16, se obtuvo clorhidrato de 1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (218 mg, 65 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de metanol.

p.f. >200 °C (descomp.). IR (ATR): 2980-2831 (2950, 2911, 2867), 2703, 2676, 2559, 2063, 1611, 1588, 1509, 1465, 1445, 1363, 1321, 1246, 1194, 1105, 1095, 1008, 1002, 988, 967, 903, 888, 860, 801, 743, 673 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N+H]<sup>+</sup>: 250,1402, hallado: 250,1401.

Ejemplo de referencia 23: diclorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-2,7-diamina.

A una disolución de la amina 9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (201 mg, 0,738 mmol) en metanol (25 ml), se le añadió Pd sobre carbón (68,6 mg, cat. de Pd al 10 %) y se hidrogenó la suspensión resultante a 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 48 h. Se filtró la suspensión de color negro y se eliminó el disolvente mediante concentración a vacío para dar 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-2,7-diamina como un sólido de color marrón (130 mg, 89 % de rendimiento). Se obtuvo su diclorhidrato mediante la adición de un exceso de Et<sub>2</sub>O/HCl a una disolución de la diamina en metanol seguido de filtración del precipitado de color marrón resultante.

p.f. 294-295 °C. IR (disco de KBr): 3200-2500 (3024, 2912, 2847, 2588), 1994, 1598, 1502, 1454, 1381, 1365, 1303, 1261, 1173, 1131, 1021, 957, 877, 827, 576, 473 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>·3,4 HCl: C 52,46, H 6,99, N 7,65. Hallado: C 52,64, H 7,18, N 7,43.

Ejemplo de referencia 24: 2-cloro-N-(2-hidroxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A una disolución de N-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-2-cloroacetamida (999 mg, 3,10 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 ml) y HCl conc. (5 ml), a 0 °C, se le añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (427 mg, 6,21 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml). A la disolución resultante se le añadió CuCl (652 mg, 6,56 mmol) en HCl conc. (3 ml) y se observó el desprendimiento de gas durante 10 min. Se calentó la disolución resultante hasta 60 °C durante 90 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en H<sub>2</sub>O (60 ml) y se extrajo con DCM (4 x 90 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido de color verde oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezcla de hexano/acetato de etilo) dio 2-cloro-N-

(2-hidroxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (78 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 98-100 °C. IR (disco de NaCl): 3300-2700 (3266, 3186, 3118, 2966, 2942, 2916, 2861), 2175, 1590, 1568, 1504, 1451, 1426, 1376, 1356, 1309, 1267, 1161, 1130, 1081, 1058, 827, 804 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI- m/z [M-H]<sup>-</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>: 318,1266, hallado: 318,1272.

Ejemplo de referencia 25: clorhidrato de 2-hidroxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

A partir de 2-cloro-*N*-(2-hidroxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (72 mg, 0,23 mmol) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 16, se obtuvo clorhidrato de 2-hidroxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (42 mg, 67 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de metanol/diel éter.

p.f. 183-185 °C. Anal. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO·1,7HCl·1H<sub>2</sub>O: C 59,43, H 7,70, N 4,33. Hallado: C 59,63, H 7,44, N 4,77.

Ejemplo de referencia 26: *N*-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A una disolución fría (0 °C) de *N*-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida conocida (Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1585-1588) (2,68 g, 9,93 mmol) en anhídrido acético (10,6 ml) se le añadieron cuidadosamente ácido acético glacial (1,6 ml) y ácido nítrico fumante (1,86 ml). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitando durante la noche. Luego se vertió en agua helada la disolución de color amarillo obtenida (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaOH 2 N acuoso (1 x 40 ml), agua (1 x 40 ml) y salmuera (1 x 40 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio *N*-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (1,88 g, 60 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 174-176 °C. IR (disco de NaCl): 3398, 3301, 3201, 3063, 2943, 2917, 2863, 1653, 1588, 1523, 1455, 1346, 1322, 1304, 1268, 1245, 1217, 1166, 1141, 1124, 1081, 1037, 1010, 945, 893, 865, 838, 798, 763, 740, 701 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 315,1703, hallado: 315,1714.

Ejemplo de referencia 27: *N*-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A partir de *N*-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (2,64 g, 8,41 mmol), PtO<sub>2</sub> (258 mg) en EtOH absoluto y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 23, se obtuvo *N*-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (1,9 g, 80 % de rendimiento) después de la purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo).

p.f. 112-113 °C. IR (disco de NaCl): 3432, 3324, 3224, 3056, 3004, 2938, 2903, 2856, 2835, 1651, 1618, 1546, 1507, 1447, 1362, 1344, 1300, 1262, 1194, 1164, 1136, 1065, 862, 735, 701 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 285,1961, hallado: 285,1972.

Ejemplo de referencia 28: *N*-(2-cloro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A partir de clorhidrato de *N*-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (1,04 g, 3,25 mmol) en H<sub>2</sub>O (6 ml) y HCl conc. (6 ml), nitrito de sodio (448 mg, 6,5 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml), CuCl (691 mg, 6,99 mmol) disuelto en disolución de HCl conc. (3 ml) y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 24, se obtuvo *N*-(2-cloro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (210 mg, 21 % de rendimiento).

p.f. 190-191 °C. IR (disco de NaCl): 3301, 3196, 3071, 2921, 2855, 1651, 1594, 1549, 1487, 1454, 1414, 1364, 1343, 1308, 1281, 1263, 1211, 1139, 1109, 1012, 950, 875, 820 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClNO+H]<sup>+</sup>: 304,1463, hallado: 304,1460.

Ejemplo de referencia 29: clorhidrato de 2-cloro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina.

Se agitó una mezcla de *N*-(2-cloro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida (190 mg, 0,63 mmol), HCl conc. (4 ml), H<sub>2</sub>O (8 ml) e isopropanol (6 ml) a reflujo durante 4 días. Se enfrió la disolución y se concentró el isopropanol a vacío. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 8 ml) y luego se

basificó con una disolución de NaOH 5 N. Se extrajo la disolución acuosa básica con EtOAc adicional (3 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio 2-cloro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[8]anulen-7-amina. Se obtuvo su clorhidrato mediante la adición de un exceso de Et<sub>2</sub>O/HCl a una disolución de la amina en EtOAc (10 mg, 5,5 % de rendimiento).

p.f. >250 °C. IR (disco de KBr): 3200-2500 (2990, 2950, 2916, 2861), 2058, 1597, 1570, 1509, 1488, 1454, 1416, 1380, 1365, 1302, 1217, 1155, 1133, 1093, 1032, 1000, 948, 875, 820, 771, 673 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN: 1,35 HCl: C 61,79, H 6,95, N 4,50. Hallado: C 61,70, H 6,78, N 4,93.

Ejemplo de referencia 30: metanosulfonato de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-ilo.

A una disolución de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-ol (1,19 g, 5,97 mmol) en piridina (9 ml) (preparada tal como se notifica en Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850), se le añadió cloruro de mesilo (2,32 ml, 29,28 mmol) lentamente con agitación a temperatura ambiente. Luego se calentó la mezcla a 120 °C durante 5 h. Después del enfriamiento, se añadió hielo picado (100 g) y se extrajo la mezcla con DCM (5 x 40 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con HCl 2 N (2 x 40 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 40 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 40 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Después de la filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida, se aisló metanosulfonato de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-ilo (1,32 g, 80 % de rendimiento) como un aceite oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

IR (disco de NaCl): 3060, 3010, 2934, 2857, 1488, 1451, 1341, 1232, 1175, 1145, 1102, 1046, 1012, 992, 966, 923, 853, 800, 753 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 296,1315, hallado: 296,1318.

Ejemplo de referencia 31: 7-yodo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anuleno.

Se agitó una mezcla de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (99 %, 135 g), metanosulfonato de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-ilo (1,32 g, 4,75 mmol) y NaI (63 g, 420 mmol) a 150 °C durante 6 h. Después del enfriamiento, se añadió H<sub>2</sub>O (150 ml) lentamente a la mezcla. Se extrajo la disolución de color morado resultante con DCM (4 x 80 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con tiosulfato de sodio acuoso al 10 % (1 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se eliminó el disolvente a vacío para obtener 7-yodo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anuleno como un sólido de color blanco (1,39 g, 95 %).

p.f. 132-133 °C. IR (disco de NaCl) 3052, 3013, 2950, 2892, 2852, 1490, 1447, 1304, 1278, 1232, 1215, 1095, 1046, 1032, 967, 830, 778, 755 cm<sup>-1</sup>. CG-EM (EI): 310 [(M)<sup>+</sup>, 2], 183 [(M-I)<sup>+</sup>, 100], 141 (73), 129 (23), 128 (15).

Ejemplo de referencia 32: ácido 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-carboxílico.

A una disolución de 7-yodo-5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anuleno (2,03 g, 6,5 mmol) en tolueno seco y desgasificado (20 ml) se le añadió cloruro de metiloxalilo (2,39 g, 19,5 mmol) y bis(tributylestaño) (4,5 g, 7,8 mmol). Se irradió la mezcla en un reactor de cuarzo bajo una atmósfera de argón con una lámpara de Hg de 125 W durante 20 h. Luego, se añadieron sucesivamente DCM (15 ml), metanol (0,6 ml) y trietilamina (1,2 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y se concentraron a vacío para dar un aceite oscuro (3,99 g). Se calentó una disolución de este aceite en una disolución de KOH en metanol al 40 % (50 ml) a reflujo durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y se sometió a reflujo la reacción durante 3 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se eliminó el metanol a vacío. Se añadió agua (40 ml) al residuo y se lavó la fase acuosa con DCM (4 x 50 ml). Después de eso, se acidificó la fase acuosa con HCl conc. hasta pH=1 y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-carboxílico como un sólido de color marrón (555 mg, 37 % de rendimiento global). Se obtuvo una muestra analítica del ácido mediante cristalización a partir de DCM/pentano.

p.f. 188-189 °C. IR (disco de NaCl): 3300-2800 (3065, 3011, 2946, 2858), 1690, 1488, 1450, 1410, 1318, 1290, 1231, 1218, 1092, 1052, 1038, 941 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI- m/z [M-H]<sup>-</sup> calc. para [C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>: 227,1078, hallado: 227,1078.

Ejemplo de referencia 33: clorhidrato de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-amina.

A una disolución de ácido 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-carboxílico (90 mg, 0,39 mmol) en tolueno (1,2 ml), se le añadieron Et<sub>3</sub>N (73 µl, 0,53 mmol) y difenilfosforilazida (159 mg, 0,58 mmol) y se calentaron a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla y se lavó con HCl 1 N (10 x 2 ml). Después de eso, a la fase orgánica se le añadió HCl 6 N (1,6 ml) y se calentó la suspensión a reflujo durante 24 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 3 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 5 N (3 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para dar 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-amina. Se obtuvo su clorhidrato mediante la adición de un exceso de HCl en metanol a una disolución de la amina en metanol.

Se eliminó el metanol a presión reducida para dar clorhidrato de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-amina como un sólido de color marrón (35 mg, 45 % de rendimiento). Se obtuvo una muestra analítica mediante cristalización a partir de metanol/dietil éter.

5 p.f. >250 °C (descomp.). IR (disco de KBr): 3100-2500 (2943, 2881), 2043, 1622, 1598, 1501, 1448, 1336, 1246, 1089, 1057, 1028, 952, 769, 749, 614 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N+H]<sup>+</sup>: 200,1434, hallado: 200,1432.

10 Ejemplo 34: (9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)carbamato de *p*-tolilo.

15 A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (250 mg, 0,95 mmol) en DCM (2 ml), se le añadieron clorformiato de *p*-tolilo (194 mg, 1,14 mmol) y Et<sub>3</sub>N (287 mg, 2,84 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (30 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 300 mg de una goma de color amarillo. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio (9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)carbamato de *p*-tolilo (46 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

20 p.f. 114-115 °C. IR (disco de NaCl): 3330, 3018, 2944, 2919, 2854, 1744, 1591, 1531, 1502, 1452, 1379, 1362, 1345, 1255, 1214, 1198, 1167, 1137, 1069, 1042, 1014, 987, 948, 900, 825, 757 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>: 0,3 C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>: 0,05 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C 79,22, H 7,99, N 3,62. Hallado: C 79,23, H 7,88, N 3,45.

25 Ejemplo 35: 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)tiourea.

30 A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (250 mg, 0,95 mmol) en DCM (2 ml), se le añadieron 1-isotiocianato-4-(trifluorometil)benceno (193 mg, 0,95 mmol) y Et<sub>3</sub>N (287 mg, 2,84 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (30 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 369 mg de un sólido de color amarillo. Se lavó el producto con Et<sub>2</sub>O para obtener 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)tiourea (188 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

35 p.f. 158-159 °C. IR (disco de NaCl): 3283, 2911, 2834, 1615, 1532, 1493, 1454, 1422, 1324, 120, 1166, 1124, 1067, 1015, 948, 909, 837, 759, 732, 697, 665 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S: C 66,96, H 5,85, N 6,51. Hallado: C 66,79, H 5,95, N 6,37.

40 Ejemplo 36: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)urea.

45 A una disolución de clorhidrato de 5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-amina (180 mg, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) se le añadió trifosgeno (102 mg, 0,34 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadieron clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (122 mg, 0,68 mmol) y Et<sub>3</sub>N (139 mg, 1,37 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM adicional (10 ml) y se lavó con disolución de NaOH 2 N (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para obtener un residuo de color amarillo (206 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)urea como un sólido de color blanco (135 mg, 49 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOAc caliente (112 mg).

55 p.f. 208-209 °C. IR (disco de NaCl): 3357, 3054, 3012, 2969, 2926, 2853, 1646, 1611, 1546, 1492, 1450, 1358, 1324, 1268, 1222, 1156, 1101, 1088, 1035, 1212, 991, 947, 918, 900, 866, 829, 760, 733, 699 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 69,49, H 7,86, N 10,57. Hallado: C 69,47, H 7,92, N 10,38.

60 Ejemplo 37: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)urea.

65 A una disolución de clorhidrato de 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-amina (300 mg, 1,19 mmol) en DCM (7 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (7 ml) se le añadió trifosgeno (130 mg, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadieron clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (203 mg, 1,43 mmol) y Et<sub>3</sub>N (292 mg, 2,88 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM adicional (10 ml) y se lavó con disolución de NaOH 2 N (2 x 10 ml). Se

secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para obtener un residuo de color amarillo (400 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)urea como un sólido de color blanco (50 mg, 49 % de rendimiento).

5 p.f. 200-202 °C. IR (disco de NaCl): 3347, 3065, 3016, 2922, 1645, 1624, 1548, 1492, 1451, 1436, 1362, 1323, 1268, 1230, 1211, 1196, 1109, 1073, 1022, 980, 967 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 384,2282, hallado: 384,2285.

10 Ejemplo 38: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

15 A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (180 mg, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) se le añadió trifosgeno (102 mg, 0,34 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadieron clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (122 mg, 0,68 mmol) y Et<sub>3</sub>N (138 mg, 1,36 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM adicional (10 ml) y se lavó con disolución de NaOH 2 N (2 x 10 ml). Se secaron las fracciones orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para obtener un aceite de color amarillo (232 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea como un sólido de color blanco (143 mg, 53 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOAc caliente (113 mg).

25 p.f. 206-207 °C. IR (disco de NaCl): 3359, 3065, 3016, 2938, 2906, 2860, 1644, 1620, 1555, 1493, 1452, 1360, 1344, 1319, 1267, 1228, 1212, 1136, 1090, 1049 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,21 Acetato de etilo: C 71,91, H 8,45, N 10,06. Hallado: C 71,73, H 8,43, N 10,27.

30 Ejemplo 39: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-hidroxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

35 A una disolución de 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (192 mg, 1,35 mmol) en DCM (4 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) se le añadió trifosgeno (200 mg, 0,68 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió clorhidrato de 9-amino-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-ol (300 mg, 1,14 mmol) seguido de Et<sub>3</sub>N (228 mg, 2,25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (19 mg, 4,2 % de rendimiento) como un sólido de color gris.

45 p.f. 222-223 °C. IR (disco de NaCl): 3313, 2921, 2852, 1733, 1716, 1646, 1621, 1557, 1542, 1506, 1490, 1472, 1455, 1358, 1336, 1318, 1300, 1265, 1231, 1204, 1134, 1104, 1053 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0,2 C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>·0,9 H<sub>2</sub>O: C 67,33, H 8,29, N 9,81. Hallado: C 67,25, H 8,15, N 9,72

Ejemplo 40: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

50 A una disolución de 9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (300 mg, 1,23 mmol) en DCM (4,5 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) se le añadió trifosgeno (183 mg, 0,61 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavaron las fracciones orgánicas con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se evaporaron a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (210 mg, 1,47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener una goma de color blanco (521 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (148 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOAc caliente (119 mg).

60 p.f. 212-213 °C. IR (disco de NaCl): 3358, 2930, 2847, 1646, 1617, 1555, 1495, 1451, 1356, 1319, 1266, 1228, 1094, 1075, 972, 849, 755, 735 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0,15 EtOAc: C 69,56, H 8,12, N 9,89. Hallado: C 69,63, H 8,28, N 8,86

Ejemplo 41: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-fluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de 9-fluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (143 mg, 0,53 mmol) en DCM (4 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) se le añadió trifosgeno (78 mg, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (90 mg, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener una goma de color amarillo (259 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-fluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (180 mg, 85 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de DCM caliente (57 mg).

p.f. 228-229 °C. IR (disco de NaCl): 3357, 2927, 2856, 1643, 1618, 1553, 1494, 1451, 1358, 1340, 1316, 1267, 1227, 1207, 1134, 1097, 1042, 1004 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,15 C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>·0,62 H<sub>2</sub>O: C 67,59, H 7,91, N 9,96. Hallado: C 67,61, H 7,93, N 8,94.

Ejemplo 42: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-cloro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-cloro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (150 mg, 0,53 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y trifosgeno (58 mg, 0,20 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (90 mg, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un sólido de color blanco (204 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-cloro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (115 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 209-210 °C. IR (disco de NaCl): 3358, 3019, 2926, 2855, 1644, 1619, 1556, 1494, 1452, 1358, 1319, 1301, 1268, 1228, 1206, 1135, 1090, 1050, 991, 969, 947, 802, 761, 735 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 416,2099, hallado: 416,2100.

Ejemplo 43: ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico.

A una disolución de clorhidrato de 5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-amina (200 mg, 0,76 mmol) en DCM (3,5 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2,2 ml) se le añadió trifosgeno (113 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadieron clorhidrato de ácido 4-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)benzoico (206 mg, 0,76 mmol) y Et<sub>3</sub>N (153 mg, 1,52 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la suspensión resultante para obtener un sólido de color blanco, que se suspendió en DCM (20 ml) y se lavó con disolución de HCl 2 N (2 x 10 ml). Se filtró la suspensión orgánica resultante para proporcionar un sólido de color blanco (200 mg, 54 % de rendimiento).

p.f.: 220-222 °C. IR (disco de NaCl): 3352, 2626, 1678, 1601, 1558, 1506, 1454, 1373, 1343, 1312, 1288, 1247, 1221, 1161, 1104, 1029, 997, 953, 776 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup>: 491,254, hallado: 491,254.

Ejemplo 44: ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (180 mg, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml) se le añadió trifosgeno (102 mg, 0,34 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadieron clorhidrato de ácido 4-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)benzoico (206 mg, 0,76 mmol) y Et<sub>3</sub>N (153 mg, 1,52 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la suspensión resultante y se suspendió el residuo en DCM (20 ml) y se lavó con disolución de HCl 2 N (2 x 10 ml). Se filtró la suspensión orgánica resultante y se secó el filtrado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar una goma de color blanco. La cristalización a partir de EtOAc caliente proporcionó ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico como un sólido de color blanco (55 mg, 16 % de rendimiento).

p.f. 182-183 °C. IR (disco de NaCl): 3335, 2921, 2855, 1692, 1681, 1642, 1632, 1602, 1564, 1537, 1504, 1494, 1469, 1453, 1419, 1360, 1307, 1248, 1163, 1122, 1096, 1969 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1,5 H<sub>2</sub>O: C 69,88, H 7,62, N 5,43. Hallado: C 69,53, H 7,37, N 5,10.

5 Ejemplo de referencia 45: [1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo.

A una disolución de (piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (850 mg, 4,24 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (858 mg, 8,48 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C con un baño de hielo y luego se le añadió gota a gota cloruro de propano-2-sulfonyl (725 mg, 5,09 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la suspensión con disolución de NaOH 2 N (2 x 5 ml) y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para obtener [1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (1,15 g, 89 % de rendimiento).

15 Ejemplo de referencia 46: 1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-amina.

A una disolución de (1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,15 g, 3,75 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y se evaporaron los disolventes a vacío. Luego se disolvió el residuo en DCM (5 ml) y se lavó con disolución de NaOH 5 N (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar 1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-amina (704 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo.

20 Ejemplo 47: 1-[1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il]-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

25 A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (300 mg, 1,13 mmol) en DCM (6 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 ml) se le añadió trifosgeno (169 mg, 0,57 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM.

30 A una disolución de 1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-amina (233 mg, 1,13 mmol) en THF anh. (5 ml) bajo una atmósfera de argón a -78 °C, se le añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,59 ml, 1,47 mmol) durante 20 minutos. Después de la adición, se atemperó la mezcla hasta 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente esta disolución a la disolución del isocianato de la etapa anterior enfriada hasta 0 °C, bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió metanol (2 ml) para extinguir cualquier *n*-butil-litio sin reaccionar. Se evaporaron los disolventes a vacío para dar una goma de color naranja (506 mg). Se disolvió este residuo en EtOAc (10 ml) y se lavó con disolución de HCl 2 N (2 x 5 ml) y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para obtener una goma de color blanco (241 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio un sólido de color blanco. La cristalización a partir de DCM/pentano caliente proporcionó 1-(1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea pura (66 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

45 p.f. 218-219 °C. IR (disco de NaCl): 3364, 3061, 3012, 2945, 2919, 2853, 1709, 1638, 1553, 1493, 1453, 1360, 1319, 1305, 1265, 1248, 1232, 1133, 1091, 1045, 943, 880, 841, 759, 732, 665, 592, 555 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C 65,33, H 8,11, N 9,14. Hallado: C 65,41, H 8,31, N 8,93

50 Ejemplo 48: 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (250 mg, 0,95 mmol) en DCM (4,5 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) se le añadió trifosgeno (140 mg, 0,47 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-bencilpiperidin-4-amina (216 mg, 1,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y se evaporó el disolvente a vacío para obtener una goma de color amarillo. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (159 mg, 36 % de rendimiento).

60 p.f. 106-107 °C. IR (disco de NaCl): 3318, 3058, 3025, 2945, 2918, 2838, 2792, 2761, 1632, 1559, 1493, 1453, 1361, 1343, 1321, 1302, 1281, 1234, 1209, 1136, 1120, 1066, 1028, 909, 757, 733, 698 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O·0,5 Metanol: C 77,09, H 8,55, N 9,14. Hallado: C 77,19, H 8,36, N 8,98.

Ejemplo de referencia 49: N-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)-2-cloroacetamida.

A una disolución de 2-cloro-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)acetamida (2,0 g, 6,58 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de acetilo (5,16 g, 65,8 mmol). Luego, se trató la mezcla con  $\text{AlCl}_3$  (4,38 g, 32,9 mmol) y se agitó la mezcla de color naranja resultante durante 1 h a temperatura ambiente. Se vertió la disolución sobre hielo (50 g) y se añadió disolución de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (40 ml). Después de agitar durante 20 min, se extrajo la mezcla con DCM (3 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtraron y se concentraron a vacío para obtener una goma de color verde (1,85 g). La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , mezclas de hexano/acetato de etilo) dio N-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)-2-cloroacetamida (1,27 g, 56 % de rendimiento) como un sólido de color amarillento.

Ejemplo de referencia 50: clorhidrato de 1-(7-amino-9-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-2-il)etan-1-ona.

Se agitó una mezcla de N-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)-2-cloroacetamida (1,18 g, 3,43 mmol), tiourea (313 mg, 4,12 mmol), ácido acético (1,3 ml) y etanol (6 ml) a reflujo durante la noche. Se atemperó la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron agua (40 ml) y disolución de  $\text{NaOH}$  10 N (14 ml). Se extrajo la mezcla con  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtraron y se concentraron a vacío para obtener un residuo de color amarillo (980 mg) que se disolvió en  $\text{EtOAc}$  (5 ml) y se añadió un exceso de  $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ . Se filtró la suspensión resultante obteniendo un sólido de color beis. Se disolvió este producto en DCM (50 ml) y se lavó con disolución de  $\text{NaOH}$  5 N (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtró y se concentró a vacío para obtener un residuo de color amarillo que se disolvió en  $\text{EtOAc}$  (5 ml) y se añadió un exceso de  $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ . Se filtró la suspensión resultante obteniendo 1-(7-amino-9-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-2-il)etan-1-ona como su clorhidrato (758 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido de color beis.

Ejemplo 51: 1-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)-3-(1-acetilpiperidin-4-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 1-(7-amino-9-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-2-il)etan-1-ona (300 mg, 0,98 mmol) en DCM (5 ml) y disolución de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (3,52 ml) se le añadió trifosgeno (145 mg, 0,49 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (167 mg, 1,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener una goma de color amarillo (483 mg). La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , mezclas de DCM/metanol) dio 1-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)-3-(1-acetilpiperidin-4-il)urea (324 mg, 76 % de rendimiento).

p. f. 144-145 °C. IR (disco de  $\text{NaCl}$ ): 3363, 3005, 2918, 2861, 2239, 1679, 1619, 1552, 1453, 1426, 1361, 1320, 1272, 1229, 1203, 1137, 1106, 1057, 973, 950, 917, 830, 731, 645  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,15 \text{ C}_5\text{H}_{12} \cdot 0,6 \text{ C}_3\text{H}_6\text{O}$ : C 70,96, H 8,43, N 8,70. Hallado: C 70,83, H 8,60, N 8,88

Ejemplo 52: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-amina (600 mg, 1,94 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron disolución de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 ml) y trifosgeno (213 mg, 0,718 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (331 mg, 2,33 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un sólido de color marrón (840 mg). La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)urea (640 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido de color amarillento.

p. f. 155-156 °C. IR (disco de  $\text{NaCl}$ ): 3360, 2918, 2237, 1619, 1552, 1522, 1454, 1345, 1322, 1266, 1230, 1164, 1137, 1081, 974, 949, 911, 865, 838, 798, 761, 731, 644  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ : C 65,43, H 7,32, N 12,72. Hallado: C 65,22, H 7,45, N 12,56.

Ejemplo 53: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzof[9]anulen-7-il)urea (260 mg, 0,59 mmol) en  $\text{EtOH}$  (17 ml) se le añadió  $\text{PtO}_2$  (20 mg). Se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 8 días. Se filtró la suspensión resultante y se evaporó el filtrado a vacío para obtener un sólido de color marrón oscuro (223 mg), que se disolvió en DCM (10 ml). A esta disolución, se le añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  y precipitó un sólido de color blanco (140 mg). La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,

## ES 2 975 451 T3

mezclas de DCM/metanol) dio un sólido de color blanco (82 mg, 34 % de rendimiento).

p.f. 150-151 °C. IR (disco de NaCl): 3344, 3006, 2905, 2853, 1614, 1556, 1505, 1454, 1360, 1344, 1320, 1303, 1266, 1229, 1194, 1162, 1136, 1060, 974, 868, 820, 734 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 411,2755, hallado: 411,2756.

Ejemplo 54: 4-(2-((9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

10 A una suspensión de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (500 mg, 1,89 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadieron ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (461 mg, 1,89 mmol), HOBt (384 mg, 2,84 mmol), EDC·HCl (440 mg, 2,84 mmol) y Et<sub>3</sub>N (767 mg, 7,58 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (20 ml) a la suspensión resultante y se separaron las 2 fases. Se lavó la fase orgánica con disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), disolución de HCl 2 N (1 x 10 ml) y NaOH 2 N (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido de color amarillo (515 mg, 60 % de rendimiento).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (s, 3H), 1,11 (dq, J = 4,4 Hz, J' = 11,6 Hz, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,54 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,63-1,68 (señal compleja, 4H), 1,84 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 2,0 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,14-2,18 (señal compleja, 2H), 2,69 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6Hz, 2H), 4,06 (señal ancha, 2H), 5,14 (s, 1H), 7,02-7,08 (señal compleja, 4H).

Ejemplo 55: N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida.

25 A una disolución de 4-(2-((9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,55 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Luego, se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en DCM (10 ml) y se lavó con disolución de NaOH 5 N, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido de color amarillo (189 mg, 97 % de rendimiento).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (s, 3H), 1,12 (dq, J = 4 Hz, J' = 12,0 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,62-1,71 (señal compleja, 4H), 1,84 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,95-2,01 (señal compleja, 4H), 2,14-2,19 (señal compleja, 2H), 2,6 (dt, J = 2,8 Hz, J' = 12,0 Hz, 2H), 3,00-3,07 (señal compleja, 4H), 5,15 (s, 1H), 7,02-7,09 (señal compleja, 4H).

35 Ejemplo 56: 2-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

40 A una disolución de N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida (185 mg, 0,52 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (63 mg, 0,63 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de propano-2-sulfonilo (74 mg, 0,52 mmol). Luego, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se extinguió mediante la adición de disolución de HCl 2 N (3 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de NaOH 5 N, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido de color amarillo. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio un sólido de color blanco (145 mg, 60 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOAc caliente (76 mg).

50 p.f. 172 -173 °C. IR (disco de NaCl): 3365, 3319, 3058, 3017, 2916, 2852, 1648, 1536, 1493, 1451, 1361, 1322, 1308, 1264, 1167, 1137, 1044, 1011, 993, 944, 904, 880, 800, 758, 731, 701, 665 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,25 Metanol: C 67,56, H 8,42, N 6,00. Hallado: C 67,75 H 8,62, N 5,74.

Ejemplo 57: 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

55 A una disolución de N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida (200 mg, 0,57 mmol) en DCM anh. (5 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió Et<sub>3</sub>N anh. (69 mg, 0,68 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (45 mg, 0,57 mmol). Luego, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se extinguió mediante la adición de disolución de HCl 2 N (3 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de NaOH 2 N, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio un sólido de color blanco (134 mg, 48 % de rendimiento).

65 p.f. 85-86 °C. IR (disco de NaCl): 3314, 3060, 3016, 2915, 2859, 2239, 1630, 1544, 1492, 1450, 1361, 1303, 1273, 1196, 1164, 1137, 1096, 1048 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,15 DCM: C 74,17, H 8,49, N 6,88. Hallado: C 74,31, H 8,73, N 6,72.

Ejemplo 58: 1-(9-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea.

A una disolución de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (273 mg, 1,2 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron 2,3,4-trifluorofenilisocianato (147 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,55 mg, 4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el disolvente a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezcla de hexano/acetato de etilo) de las fracciones en bruto y la concentración a vacío de las fracciones apropiadas dio la urea (38 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 206-207 °C. IR (ATR): 3331, 2903, 2839, 1654, 1556, 1510, 1473, 1361, 1344, 1290, 1237, 1174, 1101, 1038, 1019, 1004, 800, 756, 690, 669, 625 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C 68,99, H 5,79, N 7,00. Hallado: C 68,94, H 5,92, N 6,71.

Ejemplo 59: 1-(5-metil-1,5,6,7-tetrahydro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea.

A una disolución de 5-metil-1,5,6,7-tetrahydro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-amina (275 mg, 1,2 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron 2,3,4-trifluorofenilisocianato (147 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,55 mg, 4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo la urea deseada como un sólido de color blanco (205 mg, 54 % de rendimiento).

p.f. 257-259 °C. IR (ATR): 3295, 3241, 3118, 2916, 2173, 1693, 1620, 1564, 1510, 1493, 1468, 1462, 1356, 1345, 1320, 1302, 1286, 1273, 1254, 1229, 1210, 1181, 1167, 1111, 1091, 1074, 1049, 1035, 1008, 999, 958, 906, 820, 812, 763, 646 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,1H<sub>2</sub>O: C 65,37, H 5,29, N 6,93. Hallado: C 65,18, H 5,31, N 6,73. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 403,1633, hallado: 403,1631.

Ejemplo 60: 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida.

A una suspensión de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (250 mg, 0,95 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadieron clorhidrato de ácido 2-(1-bencilpiperidin-4-il)acético (255 mg, 0,95 mmol), HOBt (192 mg, 1,42 mmol), EDC-HCl (220 mg, 1,42 mmol) y Et<sub>3</sub>N (480 mg, 4,74 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml) a la suspensión resultante y se separaron las 2 fases. Se lavó la fase orgánica con disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar una goma de color amarillo (479 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio un sólido de color blanco (280 mg, 67 % de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOAc y Et<sub>2</sub>O calientes (124 mg).

p.f. 145-146 °C. IR (disco de NaCl): 3302, 3060, 3024, 2917, 2841, 2798, 2755, 1641, 1544, 1493, 1452, 1361, 1342, 1309, 1279, 1211, 1184, 1143, 1077, 1008, 974, 943, 916, 794, 756, 737, 697 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 443,3057, hallado: 443,3061.

Ejemplo de referencia 61: (1-propionilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.

A una disolución de piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg, 2,49 mmol) en THF anh. (5 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (252 mg, 2,49 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C con un baño de hielo y luego se añadió gota a gota cloruro de propionilo (230 mg, 2,49 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado para obtener el carbamato como un sólido de color amarillento (661 mg, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo de referencia 62: 1-(4-aminopiperidin-1-il)propan-1-ona.

A una disolución de (1-propionilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (660 g, 2,57 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se evaporaron los disolventes a vacío. Luego se disolvió el residuo en DCM (5 ml) y se lavó con disolución de NaOH 5 N (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró a vacío para dar 1-(4-aminopiperidin-1-il)propan-1-ona (335 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo.

Ejemplo 63: 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-propionilpiperidin-4-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (464 mg, 1,76 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y trifosgeno (193 mg, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a

vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)propan-1-ona (350 mg, 2,11 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un sólido de color blanco (741 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-propionilpiperidin-4-il)urea (597 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOAc y DCM calientes (300 mg).

p.f. 207-208 °C. IR (disco de NaCl): 3357, 2917, 2858, 1644, 1620, 1555, 1493, 1449, 1360, 1344, 1318, 1263, 1221, 1131, 1067, 1023, 971, 948, 758 cm<sup>-1</sup>. Anal. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,15 EtOAc: C 72,73, H 8,63, N 9,94. Hallado: C 72,65, H 8,49, N 9,82.

Ejemplo 64: 1-(1-(4-acetilfenil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (241 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) y trifosgeno (104 mg, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)etan-1-ona (250 mg, 1,15 mmol, preparada siguiendo el procedimiento notificado en el documento WO2007/016496 A2). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un sólido de color naranja (475 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio 1-(1-(4-acetilfenil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (120 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido de color amarillento.

p.f. 211-212 °C. IR (disco de NaCl): 3357, 2919, 2844, 1666, 1633, 1596, 1552, 1518, 1493, 1452, 1427, 1389, 1359, 1306, 1281, 1224, 1193, 1128, 1068, 956, 915, 825, 758 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 472,2959, hallado: 472,2962.

Ejemplo 65: 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (258 mg, 0,98 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 ml) y trifosgeno (107 mg, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (2 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió (4-aminopiperidin-1-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona (215 mg, 1,10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un residuo de color amarillo (534 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea (207 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 224-225 °C. IR (disco de NaCl): 3356, 3064, 2945, 2919, 2850, 1639, 1613, 1552, 1493, 1446, 1360, 1344, 1320, 1278, 1261, 1238, 1211, 1126, 1089, 1068, 1018, 983, 941, 874, 818, 758, 733 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 466,3064, hallado: 466,3065.

Ejemplo 66: 1-(1-(2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (247 mg, 0,93 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 ml) y trifosgeno (103 mg, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió (4-aminopiperidin-1-il)(2-fluorofenil)metanona (250 mg, 1,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un sólido de color blanco (486 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-(2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (285 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 265-266 °C. IR (disco de NaCl): 3368, 2920, 2854, 1614, 1549, 1492, 1364, 1318, 1282, 1222, 1122, 1089, 1029, 974, 948, 817, 755 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 476,2708, hallado: 476,2711.

Ejemplo 67: 1-((1R,3s,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (253 mg, 0,96 mmol) en DCM (4 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 ml) y trifosgeno (105 mg, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió (1R,3s,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (250 mg, 1,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener una goma de color amarillo (498 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-((1R,3s,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (293 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de una mezcla de EtOAc:Et<sub>2</sub>O calientes (187 mg).

p.f. 100-101 °C. IR (disco de NaCl): 3319, 3022, 2944, 2919, 2843, 1632, 1557, 1493, 1452, 1344, 1321, 1304, 1279, 1263, 1235, 1164, 1122, 1056, 1027, 756, 729, 696 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>: 470,3166, hallado: 470,3168.

Ejemplo 68: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (150 mg, 0,53 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y trifosgeno (59 mg, 0,20 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (91 mg, 0,64 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un aceite de color amarillento (165 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (103 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 269-270 °C. IR (disco de NaCl): 3357, 2919, 2856, 1644, 1620, 1555, 1499, 1453, 1361, 1342, 1320, 1228, 1153, 1138, 1064, 967, 863, 818 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 414,2551, hallado: 414,2553.

Ejemplo 69: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (150 mg, 0,51 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y trifosgeno (56 mg, 0,19 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (87 mg, 0,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un aceite de color marrón (256 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (121 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 116-117 °C. IR (disco de NaCl): 3359, 2905, 2861, 1644, 1619, 1551, 1501, 1452, 1360, 1343, 1319, 1267, 1227, 1153, 1136, 1042, 973, 807, 736 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 426,2571, hallado: 4426,2760.

Ejemplo 70: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (150 mg, 0,53 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y trifosgeno (58 mg, 0,20 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (91 mg, 0,64 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un aceite de color amarillo (320 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (160 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 122-123 °C. IR (disco de NaCl): 3351, 2944, 2918, 2861, 1642, 1618, 1555, 1462, 1362, 1321, 1238, 1137, 1066, 976, 885, 798, 749 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 414,2551, hallado: 414,2554.

Ejemplo 71: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (150 mg, 0,46 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y trifosgeno (51 mg, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (79 mg, 0,55 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener un aceite de color amarillo (334 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (168 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 127-128 °C. IR (disco de NaCl): 3365, 3052, 2913, 2862, 2834, 1643, 1616, 1553, 1516, 1452, 1360, 1343, 1320, 1293, 1252, 1232, 1168, 1137, 1092, 1019, 974, 863, 801, 734 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>: 456,2857, hallado: 456,2859.

Ejemplo 72: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-amina (57 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 ml) y trifosgeno (27 mg, 0,09 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (1 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (41 mg, 0,29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío para obtener una goma de color marrón (93 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) dio 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5,8,9,10-tetrahidro-5,8:7,10-dimetanobenzo[8]anulen-7(6H)-il)urea (47 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 98-99 °C. IR (disco de NaCl): 3359, 3013, 2927, 2856, 2239, 1621, 1556, 1449, 1372, 1334, 1318, 1268, 1238, 1225, 1192, 1153, 1107, 1081, 1048, 1041, 972, 920, 756, 730 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 4368,2333, hallado: 368,2331.

Ejemplo 73: 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de 9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (250 mg, 1,03 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y trifosgeno (113 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM.

A una disolución de benzo[d]tiazol-2-amina (141 mg, 0,94 mmol) en THF anh. (8 ml) bajo una atmósfera de argón a -78 °C se le añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,38 ml, 0,94 mmol) durante 20 minutos. Después de la adición, se atemperó la mezcla hasta 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente esta disolución a la disolución del isocianato de la etapa anterior enfriada hasta 0 °C, bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió metanol (3 ml) para extinguir cualquier n-butil-litio sin reaccionar. Se evaporaron los disolventes a vacío para dar un sólido de color amarillo (531 mg). La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de hexano/acetato de etilo) dio a 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea (65 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 247-248 °C. IR (disco de NaCl): 2926, 2851, 1712, 1675, 1593, 1537, 1445, 1358, 1268, 1217, 1556, 1116, 1080, 1044, 1015, 910, 845 cm<sup>-1</sup> EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S+H]<sup>+</sup>: 420,1740, hallado: 368,2331.

Ejemplo 74: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea.

A una disolución de clorhidrato de 1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-amina (120 mg, 0,42 mmol) en DCM (3 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) se le añadió trifosgeno (46 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (3 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se evaporó a vacío para obtener 1-2 ml de una disolución del isocianato en DCM. A esta disolución se le añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)etan-1-ona (72 mg, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y luego se evaporó el disolvente. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, mezclas de DCM/metanol) proporcionó la urea (84 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido de color amarillento. La muestra analítica se obtuvo mediante

crystalización a partir de EtOAc/pentano calientes.

p.f. 248-249 °C. IR (ATR): 3382, 3266, 2923, 2164, 1645, 1622, 1562, 1503, 1464, 1454, 1425, 1362, 1341, 1325, 1318, 1304, 1244, 1232, 1185, 1135, 1099, 1059, 1036, 1015, 995, 978, 952, 929, 891, 868, 795, 746, 717, 695, 645, 625, 605, 590 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 418,2301; hallado: 418,2300.

Ejemplo de referencia 75: 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-5-d-3(2H)-ol.

A una disolución de 5,6,7,8-tetrahidro-7H-5,9-propanobenzo[7]anulen-7,11-diona (3,13 g, 14,6 mmol) en MeOH (88 ml), se le añadió en porciones NaBD<sub>4</sub> (1 g, 23,9 mmol) y se agitó la suspensión a reflujo durante 6 h. Se enfrió la disolución y se eliminó el disolvente a vacío. Al sólido de color blanco obtenido, se le añadió NaOH 2 N (100 ml) y se sometió a reflujo la suspensión durante 30 min. Después de eso, se filtró la suspensión y se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml) para proporcionar 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-5-d-3(2H)-ol (2,88 g, 91 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

p.f. 200 °C. IR (ATR): 3304, 2957, 2941, 2927, 2913, 1492, 1461, 1451, 1431, 1383, 1356, 1339, 1328, 1278, 1253, 1234, 1219, 1189, 1157, 1141, 1127, 1082, 1047, 1017, 1002, 958, 935, 863, 844, 773, 755, 718, 673 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>DO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 218,1286; hallado: 218,1297.

Ejemplo de referencia 76: clorhidrato de (1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il-5-d)hidrazina.

Se calentó una disolución de 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-5-d-3(2H)-ol (1,2 g, 5,52 mmol) en hidrazina hidratada (9 ml, dis. ac. al 64 %, 183,98 mmol) y HCl conc. (0,2 ml) a reflujo durante la noche. Se enfrió la disolución y se filtró la suspensión. Se disolvió el sólido obtenido en metanol y se añadió HCl/MeOH para proporcionar clorhidrato de (1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il-5-d)hidrazina (1,26 g, 85 % de rendimiento).

p.f. 232-235 °C. IR (ATR): 3303, 3226, 2911, 2845, 2650, 1589, 1525, 1490, 1451, 1435, 1356, 1328, 1278, 1253, 1219, 1157, 1145, 1129, 1084, 1050, 1024, 1002, 958, 936, 892, 865, 830, 812, 771, 750, 721 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>DN<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 232,1555; hallado: 232,1554.

Ejemplo de referencia 77: clorhidrato de 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-5-d-3(2H)-amina.

Se hidrogenó una disolución de clorhidrato de 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il-5-d)hidrazina (1 g, 3,7 mmol) y PtO<sub>2</sub> (100 mg) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente, a una presión de 1 atm durante 5 días. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el residuo con metanol. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando un sólido de color blanco. Se disolvió el sólido en MeOH y se añadió un exceso de HCl/MeOH. Se evaporó el disolvente para proporcionar clorhidrato de 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-5-d-3(2H)-amina (791 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. La muestra analítica se obtuvo mediante cristalización a partir de metanol/Et<sub>2</sub>O.

p.f. 195 °C. IR (ATR): 3304, 3010, 2940, 2913, 2847, 1510, 1490, 1451, 1435, 1379, 1356, 1328, 1280, 1251, 1235, 1221, 1157, 1126, 1082, 1041, 1000, 957, 937, 866, 844, 773, 762, 755, 720, 670 cm<sup>-1</sup>. EMAR-ESI+ m/z [M+H]<sup>+</sup> calc. para [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>DNO+H]<sup>+</sup>: 217,1446; hallado: 217,1449.

Ejemplo 78: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il-5-d)urea.

A partir de clorhidrato de 1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-5-d-3(2H)-amina y siguiendo el procedimiento del ejemplo 37, se obtuvo 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il-5-d)urea.

Ejemplo 79: determinación *in vitro* de la actividad de inhibición de sEH

Se usó el siguiente ensayo de fluorescencia para la determinación de la actividad de inhibición de sEH (CI<sub>50</sub>), con el sustrato y el compuesto de control comparativo (TPPU) indicados a continuación.

Sustrato: 2-(3-feniloxiran-2-il)acetato de ciano(6-metoxinaftalen-2-il)metilo (PHOME; de Cayman Chemical, número de artículo 10009134; CAS 1028430-42-3); véase N.M. Wolf *et al.*, Anal. Biochem. 2006, vol. 355, págs. 71-80.

TPPU: *N*-[1-(1-oxopropil)-4-piperidinil]-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea.

Disoluciones:

- Tampón de ensayo: HCl de Bis/Tris 25 mM pH 7,0 que contiene 0,1 mg/ml de albúmina sérica bovina (BSA).
- PHOME a 200 μM en DMSO.

- Disolución de sEH humana (hsEH) recombinante (Cayman Chemical, número de artículo 10011669), diluida con tampón de ensayo.

- 5 - Inhibidores disueltos en DMSO a las concentraciones apropiadas.

Protocolo: en una placa negra de 96 pocillos (Greiner Bio-One, número de artículo 655900), llenar los pocillos del fondo con 90  $\mu$ l y los pocillos del control positivo y del inhibidor con 85  $\mu$ l de tampón de ensayo. Añadir 5  $\mu$ l de DMSO a los pocillos del fondo y del control positivo, y luego añadir 5  $\mu$ l de disolución de inhibidor en los pocillos del inhibidor. Añadir 5  $\mu$ l de la disolución de hsEH a los pocillos del control positivo y del inhibidor y agitar la mezcla. Preparar una dilución 1/21 de la disolución de PHOME con tampón de ensayo según el volumen final requerido, y luego añadir 105  $\mu$ l de cada pocillo. Agitar cuidadosamente la placa durante 10 segundos e incubar durante 5 minutos a temperatura ambiente. Leer la aparición de fluorescencia con la longitud de onda de excitación: 337 nm y la longitud de onda de emisión: 460 nm (lector de microplacas FLUOStar OPTIMA, BMG). Se usó la intensidad de fluorescencia para analizar y calcular los valores de  $Cl_{50}$ . Los resultados se obtuvieron mediante análisis de regresión a partir de al menos tres puntos de datos en una región lineal de la curva. Los valores de  $Cl_{50}$  son el promedio de un mínimo de tres réplicas independientes.

Tablas 1 y 2: Actividad de inhibición de sEH humana ( $Cl_{50}$ , nM) de compuestos (I) seleccionados<sup>a</sup>

20

Ej.	TTPU	35	36	38	39	40	41	42	43	44	47	48	51	52	53	56
$Cl_{50}$	A	D	D	A	D	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B
Ej.	57	58	59	60	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
$Cl_{50}$	D	A	B	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	D	A

<sup>a</sup> A significa que  $Cl_{50}$  es menor de 10 nM, B significa que  $Cl_{50}$  es de al menos 10 nM pero menor de 50 nM, C significa que  $Cl_{50}$  es de al menos 50 nM pero menor de 100 nM y D significa que  $Cl_{50}$  es de al menos 100 nM pero menor de 1000 nM.

25

#### Lista de referencias

#### Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- 30 1. Resúmenes de artículos, 241<sup>a</sup> Reunión y exposición nacional de la ACS, Anaheim, CA, Estados Unidos, 27-31 de marzo de 2011 (2011), MEDI-92
2. ACS Chem Biol. 19 de enero de 2018; 13:45-52
- 35 3. Alcohol Clin. Exp. Res., 2018, 42, 1970
4. Am J Physiol Renal Physiol. 15 de enero de 2013;304(2):F168-76
5. Am J Physiol Renal Physiol. 15 de octubre de 2014;307(8):F971-80
- 40 6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019, 316, G527-G538
7. Am J Respir Cell Mol Biol. Mayo de 2012;46(5):614-22
- 45 8. Am J Respir Crit Care Med. 15 de octubre de 2014;190(8):848-50
9. Anal Biochem. 2006;355:71-80
10. Anticancer Res. Diciembre de 2013;33(12):5261-5271
- 50 11. Aust J Chem. 1983; 36:2465-2472
12. Bioorg Med Chem. 2010, 18, 46
- 55 13. Bioorg Med Chem. 2012, 20, 942
14. Bioorg Med Chem. 2014, 22, 2678
15. Bioorg Med Chem. 2015, 23, 290
- 60 16. Bioorg Med Chem Lett. 15 de enero de 2014;24(2):565-70

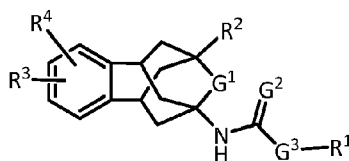
17. BioRxiv. 8 de marzo de 2019, doi: 10.1101/571984
18. BioRxiv. 10 de abril de 2019, doi: 10.1101/605055
- 5 19. Cardiovasc Ther. Abril de 2011;29(2):99-111
20. Clinics Res Hepatol Gastroenterol. 2018, 42, 118-125
- 10 21. Diabetes. Junio de 2018;67(6):1162-1172
22. Dig Dis Sci. Octubre de 2012;57(10):2580-91
23. Drug Discov Today. Noviembre de 2015;20(11):1382-90
- 15 24. Drug Metab Dispos. Mayo de 2015;43(5):788-802
25. Equine Vet J. Mayo de 2017;49(3):345-351
- 20 26. Exp Diabetes Res. 2012:758614
27. Expert Opin Ther Patents. 2010, vol. 20, págs. 941-956
28. Experimental Molecular Medicine. 2018, 50:149
- 25 29. FASEB J. Marzo de 2015;29(3):1092-101
30. FASEB J. 22 de marzo 2008 (Suplemento de resúmenes de la reunión) 479.17
- 30 31. Free Rad Biol Med., 2012, 53, 160
32. Frontiers Pharmacol. 2019, 9:1551
33. Frontiers Pharmacol. 2019, 10:95
- 35 34. Biomed. & Pharmacother. 2019, 115: 108897
35. Inflamm Allergy Drug Targets. Abril de 2012;11(2):143-58
- 40 36. Int J Cardiol. 8 de marzo de 2012;155(2):181-7
37. J Agric Food Chem. 13 de abril de 2011;59(7):2816-24
38. J Biol Chem. 26 de diciembre de 2014;289(52):35826-38
- 45 39. J Cardiovasc Pharmacol. Octubre de 2008;52(4):314-23
40. J Neurosci Res. Diciembre de 2017;95(12):2483-2492
- 50 41. J Pharmacol Exp Ther. Junio de 2016;357(3):529-36
42. J Pharmacol Exp Ther. Junio de 2017;361(3):408-416
43. J Surg Res. 15 de junio de 2013;182(2):362-7
- 55 44. J Vet Pharmacol Ther. Abril de 2018;41(2):230-238
45. J Med Chem. 2012, vol. 55, págs. 1789-1808
- 60 46. J Neurosurg Anesthesiol. Julio de 2015; 27(3):222-240
47. Liebigs Ann Chem. 1973; 1839-1850
48. Liebigs Ann. 1995;523-535.
- 65 49. Life Sci. 21 de junio de 2013;92(23):1145-50

50. Med Hypotheses, Octubre de 2017;108:81-5
51. Mol Neurobiol. Agosto de 2015;52(1):187-95
52. Mol Pharmacol. Agosto de 2015;88(2):281-90
53. Nature. 14 de diciembre de 2017;552(7684):248-252
54. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Julio de 2012;22(7):598-604
55. Oncotarget. 21 de septiembre de 2017;8(61): 103236-60
56. Pharmacol Ther. Diciembre de 2017;180:62-76
57. Phytother Res. Julio de 2016;30(7):1119-27
58. PLoS One. 11 de diciembre de 2013;8(12):e80922
59. PLoS One. 13 de mayo de 2014;9(5):e97529
60. PLoS One. 13 de octubre de 2014, 9(10):e110162
61. PLoS One. 19 de abril de 2019, 14(4):e0215033
62. Proc Natl Acad Sci USA. 12 de julio de 2005;102(28):9772-7
63. Proc Natl Acad Sci USA. 31 de mayo de 2011;108(22):9038-43
64. Proc Natl Acad Sci USA. 21 de julio de 2015;112(29):9082-7
65. Proc Natl Acad Sci USA. 29 de marzo de 2016;113(13):E1944-52
66. Proc Natl Acad Sci USA. 15 de mayo de 2018;115(20):5283-5288
67. Proc Natl Acad Sci USA. 2018, 115:E5815-E5823
68. Proc Natl Acad Sci USA. 2019, 116:5154-5159
69. Proc Natl Acad Sci USA. 2019, 116:7083-7088
70. Prog Lipid Res. Enero de 2014;53:108-23
71. Prostaglandins Other Lipid Mediat. Octubre de 2014;113-115:30-7
72. Prostaglandins Other Lipid Mediat. Julio de 2017;131:67-74
73. Prostaglandins Other Lipid Mediat. Mayo de 2018;136:84-89
74. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. Enero de 2006;1(1):67-72.
75. Resp Res., 2018, 19:236
76. Scientific Reports. 2018, 8:5279
77. Stroke. Julio de 2015;46(7):1916-22
78. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1585-1588.
79. Toxicol Appl Pharmacol. 15 de julio de 2015;286(2):102-11
80. Toxicology. 15 de agosto de 2017;389:31-41
- Documentos de patente citados en la descripción**
81. Documento WO 00/23060 A2

- 82. Documento WO 2007/009001 A1
- 5 83. Documento WO 2003/002555 A1
- 84. Documento WO 2017/120012 A1
- 85. Documento WO 2016/133788 A1
- 10 86. Documento DE 2210799 A1
- 87. Documento WO 2007/016496 A2

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno o un enlace sencillo;

G<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

G<sup>3</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

m es un número entero desde 0 hasta 6;

n es un número entero desde 1 hasta 7;

R<sup>1</sup> es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

- arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y metilaminocarbonilpiridiloxilo;
- heteroarilo que tiene desde 2 hasta 11 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxicarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- heterociclilo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene desde 5 hasta 11 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O), nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometilcarbonilo (CF<sub>3</sub>CO), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, bencilo, heteroarilmetilo, piridincarbonilo, fenilcarbonilo, tetrahidropirancarboneo, arilsulfonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxicarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- cicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), grupo carboxílico (COOH), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, piridiniloxilo que puede no estar sustituido o estar sustituido con un grupo seleccionado de COOH y CONHCH<sub>3</sub>, y fenoxilo que puede no estar sustituido o estar sustituido con COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CN u OH;

R<sup>2</sup> es un radical seleccionado del grupo que consiste en átomos de hidrógeno o deuterio, átomos de halógeno, metilo, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son radicales que pueden ser idénticos o diferentes y que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitro (NO<sub>2</sub>), ciano (C≡N), grupo carboxílico (COOH), hidroxilo (OH), trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), pentafluorosulfanilo (SF<sub>5</sub>), sulfonilo (SO<sub>3</sub>H), fluorosulfonilo (SO<sub>2</sub>F), amino (NH<sub>2</sub>), monoalquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcocarbonilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden formar juntos un radical -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O- en el que p es un número entero desde 1 hasta 3;

R<sup>5</sup> es un radical seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que G<sup>1</sup> representa un grupo metileno.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que G<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno.

20 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que G<sup>3</sup> representa un radical seleccionado del grupo que consiste en -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, m es un número entero desde 0 hasta 6 y n es un número entero desde 1 hasta 7.

25 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que G<sup>3</sup> representa un radical -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y m es un número entero desde 0 hasta 6.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, cuando G<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, m tiene un valor de 0, y cuando G<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n tiene un valor de 1.

30 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido y piperidinilo sustituido o no sustituido.

35 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de flúor, átomos de cloro, metilo, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son radicales que pueden ser idénticos o diferentes y que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amino (NH<sub>2</sub>) y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un radical seleccionado del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), trifluorometoxilo (OCF<sub>3</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amino (NH<sub>2</sub>) y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que se selecciona del grupo que consiste en:

50 i. (9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)carbamato de *p*-tolilo

ii. 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)tiourea

55 iii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)urea

iv. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)urea

v. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

60 vi. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-hidroxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

65 vii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

- viii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-fluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 5  
ix. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-cloro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- x. ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico
- 10  
xi. ácido 4-(((1r,4r)-4-(3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico
- xii. 1-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 15  
xiii. 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xiv. 1-(2-acetil-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-acetilpiperidin-4-il)urea
- 20  
xv. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(9-metil-2-nitro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xvi. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-amino-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 25  
xvii. 4-(2-((9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo
- 30  
xviii. N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-2-(piperidin-4-il)acetamida
- xix. 2-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida
- 35  
xx. 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida
- 40  
xxi. 1-(9-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea
- xxii. 1-(5-metil-1,5,6,7-tetrahidro-1,5:3,7-dimetanobenzo[e]oxonin-3(2H)-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea
- 45  
xxiii. 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)acetamida
- xxiv. 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-propionilpiperidin-4-il)urea
- 50  
xxv. 1-(1-(4-acetilfenil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xxvi. 1-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-4-il)urea
- 55  
xxvii. 1-(1-(2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 60  
xxviii. 1-((1R,3s,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- xxix. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 65  
xxx. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2-metoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7H-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea

- xxxii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1-fluoro-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 5 xxxiii. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,3-dimetoxi-9-metil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 10 xxxiv. 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(9-metoxi-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
- 15 xxxv. 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(1,9-difluoro-5,6,8,9,10,11-hexahidro-7*H*-5,9:7,11-dimetanobenzo[9]anulen-7-il)urea
12. Composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 13. Compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o composición según la reivindicación 12, para su uso como medicamento.
14. Compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o composición según la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento o la prevención en un animal, incluyendo un humano, de una enfermedad o un trastorno susceptible de mejora mediante la inhibición de epóxido hidrolasa soluble.
- 25 15. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, aterosclerosis, enfermedades pulmonares tales como trastorno pulmonar obstructivo crónico, asma, sarcoidosis y fibrosis quística, enfermedades renales tales como lesión renal aguda, nefrología diabética, enfermedades renales crónicas, trastornos renales mediados por hipertensión y lesión renal mediada por una dieta con alto contenido en grasa, accidente cerebrovascular, dolor, dolor neuropático, inflamación, pancreatitis, en particular pancreatitis aguda, trastornos inmunológicos, trastornos del desarrollo neurológico tales como esquizofrenia y trastorno del espectro autista, enfermedades oculares, en particular queratopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad húmeda y retinopatía tal como retinopatía prematura y retinopatía diabética, cáncer, obesidad, incluyendo inflamación colónica inducida por obesidad, diabetes, síndrome metabólico, preeclampsia, anorexia nerviosa, depresión, disfunción sexual masculina tal como disfunción eréctil, cicatrización de heridas, úlceras inducidas por AINE, enfisema, encefalopatía espongiiforme ovina, enfermedad de Parkinson, artritis, arritmia, fibrosis cardíaca, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, miocardiopatía, deterioro cognitivo vascular, deterioro cognitivo leve, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, osteoporosis, periodontitis crónica, septicemia, trastornos convulsivos tales como epilepsia, demencia, edema tal como edema cerebral, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, farmacodependencia, ansiedad social, colitis, esclerosis lateral amiotrófica, efectos secundarios inducidos por quimioterapia, laminitis, atralgia inflamatoria y sinovitis, disfunción endotelial, hemorragia subaracnoidea, incluyendo hemorragia subaracnoidea aneurismática, lesión cerebral traumática, isquemia cerebral y deterioro del aprendizaje y la memoria inducido por diabetes.
- 30
- 35
- 40
- 45