

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 760 564**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 17206491 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3363438**

---

(54) Título: **2-azabicíclicos sustituidos y su uso como moduladores receptores de orexinas**

(30) Prioridad:

**13.03.2013 US 201361780378 P**

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

**14.05.2020**

(73) Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

(72) Inventor/es:

**GELIN, CHRISTINE F.;  
LEBOLD, TERRY P.;  
SHIREMAN, BROCK T. y  
ZIFF, JEANNIE M.**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 760 564 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

2-azabicíclicos sustituidos y su uso como moduladores receptores de orexinas

## 5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención está dirigida a (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia, en particular para la modulación del receptor de orexina para el tratamiento de estados de enfermedad, 10 trastornos y afecciones mediadas por la actividad del receptor de orexina. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y su uso en terapia.

## 15 ANTECEDENTES

La señalización de orexina/hipocretina está mediada por dos receptores y dos agonistas peptídicos. Los péptidos (orexina-A y orexina-B) son productos de escisión del mismo gen, pre-pro orexina. En el sistema nervioso central, las neuronas que producen pre-pro-orexina se encuentran únicamente en el núcleo perifornital, el 20 hipotálamo dorsal y el hipotálamo lateral (Peyron et al., 1998, J. Neurosci. 18: 9996-10015). Las células orexigénicas en estas regiones se proyectan a muchas áreas del cerebro, extendiéndose rostralmente a los bulbos olfatorios y caudalmente a la médula espinal (Van den Pol, 1999, J. Neurosci. 19: 3171-3182).

Las orexinas se unen a dos receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina-1 y orexina-2. 25 Los receptores de orexina-1 y orexina-2 están acoplados a proteína G, siete receptores de transmembrana que comparten más del 64% de identidad de secuencia de aminoácidos entre sí. Ambos receptores son generalmente excitatorios, la respuesta celular común a la activación del receptor inducida por orexina es el aumento del calcio intracelular. La homología entre los ortólogos de la especie es alta y no se conocen diferencias farmacológicas. 30 orexina-A y B generalmente se consideran ligandos iguales para el receptor de orexina-2 pero se piensa que orexina-B es ligando de 5 a 100 veces más débil que orexina-A en el receptor de orexina-1 (Sakurai et al., 1998, Cell 92: 573 - 585; Ammoun et al., 2003, J. Pharmacol. Exp. Ther. 305: 507 - 514).

Muchas regiones del cerebro tienen una expresión bastante selectiva de los receptores de orexina-1 u orexina-2 (Marcus et al., 2001, J. Comp Neurology 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, FEBS Letters, 438, 71-75). Los 35 receptores de orexina-1 son selectivos para el sistema límbico (núcleo de la cama de la estría terminal y la amígdala), la corteza cingulada y las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus. Por el contrario, el receptor de orexina-2 es casi el receptor de orexina exclusivo en las neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomammilar que desempeñan un papel crítico en la promoción de la estela; en las neuronas paraventriculares y el núcleo 40 parabraquial. En otras regiones cerebrales como el rafe dorsal, el área tegmental ventral o la corteza prefrontal, ambos receptores se expresan conjuntamente.

La amplia distribución del SNC de las células que producen orexina, así como las células que expresan los receptores de orexina, sugiere la participación de orexina en varias funciones fisiológicas, incluyendo alimentación y metabolismo, regulación de la vigilia y el sueño, activación simpática y respuesta al estrés (de Lecea, 2012, 45 Progress in Brain Research, 198, 15 - 24; Kukkonen, 2013, Am J. Physiol. Cell Physiol., 304, C2 - C32). La orexina también desempeña un papel clave en la regulación de la motivación y la recompensa asociada con la ingesta de alimentos y con las drogas de abuso (Mahler et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 79-121).

Varias líneas de evidencia indican que el sistema de orexina es un modulador importante de la excitación. 50 Los roedores administrados por orexina intracerebroventricular pasan más tiempo despiertos (Piper et al., 2000, J. Neurosci. 12: 726-730. Los efectos mediados por la oxigexina en la excitación se han relacionado con proyecciones neuronales de orexina a las neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomammilar (Yamanaka et al., 2002, Biochem. Biophys. Res. Comm. 290: 1237-1245). Los roedores cuyo gen pre-pro-orexina ha sido anulado, o cuyas 55 neuronas orexigénicas han sido destruidas, muestran ciclos alterados de sueño/vigilia similares a la narcolepsia (Chemelli et al., 1999, Cell 98: 437-451; Hara et al., 2001, Neuron 30: 345-354). Se ha demostrado que los modelos de narcolepsia en perros tienen receptores de orexina-2 mutantes o no funcionales (Lin y col., 1999, Cell 98: 365-376). La señalización de la orexina como objetivo para las terapias promotoras del sueño se validó adicionalmente clínicamente mediante hallazgos de niveles de orexina atenuados y pérdida de neuronas orexinérgicas en pacientes narcolépticos humanos (Mignot et al., 2001, Am. J. Hum. Genet. 68: 686 - 699; Minot & Thorsby, 2001, New England J. Med. 344: 692) o, en casos raros, a mutaciones en el gen orexina-2 (Peyron et al., 2000, Nature Med. 6: 991-997). 60 Por lo tanto, los trastornos del ciclo sueño-vigilia son objetivos para la actividad del modulador del receptor de orexina-2. Los ejemplos de trastornos sueño-vigilia que pueden tratarse mediante agonistas u otros moduladores que regulan positivamente los procesos mediados por el receptor de orexina-2 incluyen narcolepsia, desfase horario (somnolencia) y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos tales como la depresión. Los ejemplos 65 de trastornos que pueden tratarse con antagonistas u otros moduladores que regulan por disminución los procesos

mediados por el receptor de orexina-2 incluyen insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario (vigilia) y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos como manía, esquizofrenia, síndromes de dolor y similares.

- 5 Se han acumulado pruebas para demostrar una implicación clara de la señalización de orexina en las rutas de recompensa asociadas con la dependencia a las drogas (Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121). Las neuronas orexinérgicas envían proyecciones al área tegmental ventral y a otras regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de la recompensa. Los ligandos de orexina median el comportamiento de recompensa, y antagonizar estos efectos con un antagonista selectivo del receptor de orexina-1 en varios modelos preclínicos de adicción ha sugerido que estas acciones están mediadas a través del receptor de orexina-1. Específicamente, un antagonista de orexina-1 selectivo atenúa la preferencia de lugar condicionada por la morfina y el restablecimiento (Harris et al., 2005, *Nature*, 437, 556-5599; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*, 26, 398-405; Harris et al. al., 2007, *Behav Brain Res*, 183, 43-51), restablecimiento de cocaína inducido por estrés, conductividad inducida por cocaína y plasticidad sináptica (Borgland et al., 2006, *Neuron*, 49, 589-601), e ingesta y estímulo inducido por estrés e inducción del etanol (Lawrence et al., 2006, *Br J Pharmacol*, 148, 752-759), además de atenuar la abstinencia de morfina precipitada (Sharf et al., 2008, *Biol Psychiatry*, 64, 175-183) y la autoadministración de nicotina (Hollander et al., 2008, *Proc Natl Acad Sci EE.UU..*, 105, 19480-19485). Otro estudio reciente también sugirió un rol para OX2R (Shoblock et al., 2011, *Psychopharmacology*, 215, 191-203).
- 10 20 El papel de la orexina en el comportamiento emocional más complejo también está emergiendo (Johnson et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 133-161). Se han observado cambios en los niveles de orexina en pacientes con trastornos de pánico y estrés postraumático, así como cambios en la prevalencia de comportamientos de ansiedad en pacientes con narcolepsia (Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, *General Hospital Psychiatry*, 32, 49-56; Strawn et al., 2010, *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1001-1007). La infusión de lactato o hipercapnia aguda, que causa pánico en los humanos, y se utiliza como modelo animal de pánico, activa las neuronas de orexina en el hipotálamo perifornical. Esta activación se correlaciona con la ansiedad en la prueba de interacción social o prueba de campo abierto. El bloqueo de la señalización de orexina con siARN o antagonistas selectivos del receptor de orexina-1 atenúa las respuestas de tipo pánico al lactato (Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111 - 115; Johnson et al., 2012, *Neuropsychopharmacology*, 37, 1911, 1922).
- 15 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 1998 2000 2002 2004 2006 2008 2010 2012 2014 2016 2018 2020 2022 2024 2026 2028 2030 2032 2034 2036 2038 2040 2042 2044 2046 2048 2050 2052 2054 2056 2058 2060 2062 2064 2066 2068 2070 2072 2074 2076 2078 2080 2082 2084 2086 2088 2090 2092 2094 2096 2098 2100 2102 2104 2106 2108 2110 2112 2114 2116 2118 2120 2122 2124 2126 2128 2130 2132 2134 2136 2138 2140 2142 2144 2146 2148 2150 2152 2154 2156 2158 2160 2162 2164 2166 2168 2170 2172 2174 2176 2178 2180 2182 2184 2186 2188 2190 2192 2194 2196 2198 2200 2202 2204 2206 2208 2210 2212 2214 2216 2218 2220 2222 2224 2226 2228 2230 2232 2234 2236 2238 2240 2242 2244 2246 2248 2250 2252 2254 2256 2258 2260 2262 2264 2266 2268 2270 2272 2274 2276 2278 2280 2282 2284 2286 2288 2290 2292 2294 2296 2298 2300 2302 2304 2306 2308 2310 2312 2314 2316 2318 2320 2322 2324 2326 2328 2330 2332 2334 2336 2338 2340 2342 2344 2346 2348 2350 2352 2354 2356 2358 2360 2362 2364 2366 2368 2370 2372 2374 2376 2378 2380 2382 2384 2386 2388 2390 2392 2394 2396 2398 2400 2402 2404 2406 2408 2410 2412 2414 2416 2418 2420 2422 2424 2426 2428 2430 2432 2434 2436 2438 2440 2442 2444 2446 2448 2450 2452 2454 2456 2458 2460 2462 2464 2466 2468 2470 2472 2474 2476 2478 2480 2482 2484 2486 2488 2490 2492 2494 2496 2498 2500 2502 2504 2506 2508 2510 2512 2514 2516 2518 2520 2522 2524 2526 2528 2530 2532 2534 2536 2538 2540 2542 2544 2546 2548 2550 2552 2554 2556 2558 2560 2562 2564 2566 2568 2570 2572 2574 2576 2578 2580 2582 2584 2586 2588 2590 2592 2594 2596 2598 2600 2602 2604 2606 2608 2610 2612 2614 2616 2618 2620 2622 2624 2626 2628 2630 2632 2634 2636 2638 2640 2642 2644 2646 2648 2650 2652 2654 2656 2658 2660 2662 2664 2666 2668 2670 2672 2674 2676 2678 2680 2682 2684 2686 2688 2690 2692 2694 2696 2698 2700 2702 2704 2706 2708 2710 2712 2714 2716 2718 2720 2722 2724 2726 2728 2730 2732 2734 2736 2738 2740 2742 2744 2746 2748 2750 2752 2754 2756 2758 2760 2762 2764 2766 2768 2770 2772 2774 2776 2778 2780 2782 2784 2786 2788 2790 2792 2794 2796 2798 2800 2802 2804 2806 2808 2810 2812 2814 2816 2818 2820 2822 2824 2826 2828 2830 2832 2834 2836 2838 2840 2842 2844 2846 2848 2850 2852 2854 2856 2858 2860 2862 2864 2866 2868 2870 2872 2874 2876 2878 2880 2882 2884 2886 2888 2890 2892 2894 2896 2898 2900 2902 2904 2906 2908 2910 2912 2914 2916 2918 2920 2922 2924 2926 2928 2930 2932 2934 2936 2938 2940 2942 2944 2946 2948 2950 2952 2954 2956 2958 2960 2962 2964 2966 2968 2970 2972 2974 2976 2978 2980 2982 2984 2986 2988 2990 2992 2994 2996 2998 2999 3000 3001 3002 3003 3004 3005 3006 3007 3008 3009 3010 3011 3012 3013 3014 3015 3016 3017 3018 3019 3020 3021 3022 3023 3024 3025 3026 3027 3028 3029 3030 3031 3032 3033 3034 3035 3036 3037 3038 3039 3040 3041 3042 3043 3044 3045 3046 3047 3048 3049 3050 3051 3052 3053 3054 3055 3056 3057 3058 3059 3060 3061 3062 3063 3064 3065 3066 3067 3068 3069 3070 3071 3072 3073 3074 3075 3076 3077 3078 3079 3080 3081 3082 3083 3084 3085 3086 3087 3088 3089 3090 3091 3092 3093 3094 3095 3096 3097 3098 3099 3100 3101 3102 3103 3104 3105 3106 3107 3108 3109 3110 3111 3112 3113 3114 3115 3116 3117 3118 3119 3120 3121 3122 3123 3124 3125 3126 3127 3128 3129 3130 3131 3132 3133 3134 3135 3136 3137 3138 3139 3140 3141 3142 3143 3144 3145 3146 3147 3148 3149 3150 3151 3152 3153 3154 3155 3156 3157 3158 3159 3160 3161 3162 3163 3164 3165 3166 3167 3168 3169 3170 3171 3172 3173 3174 3175 3176 3177 3178 3179 3180 3181 3182 3183 3184 3185 3186 3187 3188 3189 3190 3191 3192 3193 3194 3195 3196 3197 3198 3199 3200 3201 3202 3203 3204 3205 3206 3207 3208 3209 3210 3211 3212 3213 3214 3215 3216 3217 3218 3219 3220 3221 3222 3223 3224 3225 3226 3227 3228 3229 3230 3231 3232 3233 3234 3235 3236 3237 3238 3239 3240 3241 3242 3243 3244 3245 3246 3247 3248 3249 3250 3251 3252 3253 3254 3255 3256 3257 3258 3259 3260 3261 3262 3263 3264 3265 3266 3267 3268 3269 3270 3271 3272 3273 3274 3275 3276 3277 3278 3279 3280 3281 3282 3283 3284 3285 3286 3287 3288 3289 3290 3291 3292 3293 3294 3295 3296 3297 3298 3299 3300 3301 3302 3303 3304 3305 3306 3307 3308 3309 3310 3311 3312 3313 3314 3315 3316 3317 3318 3319 3320 3321 3322 3323 3324 3325 3326 3327 3328 3329 3330 3331 3332 3333 3334 3335 3336 3337 3338 3339 3340 3341 3342 3343 3344 3345 3346 3347 3348 3349 3350 3351 3352 3353 3354 3355 3356 3357 3358 3359 3360 3361 3362 3363 3364 3365 3366 3367 3368 3369 3370 3371 3372 3373 3374 3375 3376 3377 3378 3379 3380 3381 3382 3383 3384 3385 3386 3387 3388 3389 3390 3391 3392 3393 3394 3395 3396 3397 3398 3399 3400 3401 3402 3403 3404 3405 3406 3407 3408 3409 3410 3411 3412 3413 3414 3415 3416 3417 3418 3419 3420 3421 3422 3423 3424 3425 3426 3427 3428 3429 3430 3431 3432 3433 3434 3435 3436 3437 3438 3439 3440 3441 3442 3443 3444 3445 3446 3447 3448 3449 3450 3451 3452 3453 3454 3455 3456 3457 3458 3459 3460 3461 3462 3463 3464 3465 3466 3467 3468 3469 3470 3471 3472 3473 3474 3475 3476 3477 3478 3479 3480 3481 3482 3483 3484 3485 3486 3487 3488 3489 3490 3491 3492 3493 3494 3495 3496 3497 3498 3499 3500 3501 3502 3503 3504 3505 3506 3507 3508 3509 3510 3511 3512 3513 3514 3515 3516 3517 3518 3519 3520 3521 3522 3523 3524 3525 3526 3527 3528 3529 3530 3531 3532 3533 3534 3535 3536 3537 3538 3539 3540 3541 3542 3543 3544 3545 3546 3547 3548 3549 3550 3551 3552 3553 3554 3555 3556 3557 3558 3559 3560 3561 3562 3563 3564 3565 3566 3567 3568 3569 3570 3571 3572 3573 3574 3575 3576 3577 3578 3579 3580 3581 3582 3583 3584 3585 3586 3587 3588 3589 3590 3591 3592 3593 3594 3595 3596 3597 3598 3599 3600 3601 3602 3603 3604 3605 3606 3607 3608 3609 3610 3611 3612 3613 3614 3615 3616 3617 3618 3619 3620 3621 3622 3623 3624 3625 3626 3627 3628 3629 3630 3631 3632 3633 3634 3635 3636 3637 3638 3639 3640 3641 3642 3643 3644 3645 3646 3647 3648 3649 3650 3651 3652 3653 3654 3655 3656 3657 3658 3659 3660 3661 3662 3663 3664 3665 3666 3667 3668 3669 3670 3671 3672 3673 3674 3675 3676 3677 3678 3679 3680 3681 3682 3683 3684 3685 3686 3687 3688 3689 3690 3691 3692 3693 3694 3695 3696 3697 3698 3699 3700 3701 3702 3703 3704 3705 3706 3707 3708 3709 3710 3711 3712 3713 3714 3715 3716 3717 3718 3719 3720 3721 3722 3723 3724 3725 3726 3727 3728 3729 3730 3731 3732 3733 3734 3735 3736 3737 3738 3739 3740 3741 3742 3743 3744 3745 3746 3747 3748 3749 3750 3751 3752 3753 3754 3755 3756 3757 3758 3759 3760 3761 3762 3763 3764 3765 3766 3767 3768 3769 3770 3771 3772 3773 3774 3775 3776 3777 3778 3779 3780 3781 3782 3783 3784 3785 3786 3787 3788 3789 3790 3791 3792 3793 3794 3795 3796 3797 3798 3799 3800 3801 3802 3803 3804 3805 3806 3807 3808 3809 3810 3811 3812 3813 3814 3815 3816 3817 3818 3819 3820 3821 3822 3823 3824 3825 3826 3827 3828 3829 3830 3831 3832 3833 3834 3835 3836 3837 3838 3839 3840 3841 3842 3843 3844 3845 3846 3847 3848 3849 3850 3851 3852 3853 3854 3855 3856 3857 3858 3859 3860 3861 3862 3863 3864 3865 3866 3867 3868 3869 3870 3871 3872 3873 3874 3875 3876 3877 3878 3879 3880 3881 3882 3883 3884 3885 3886 3887 3888 3889 3890 3891 3892 3893 3894 3895 3896 3897 3898 3899 3900 3901 3902 3903 3904 3905 3906 3907 3908 3909 3910 3911 3912 3913 3914 3915 3916 3917 3918 3919 3920 3921 3922 3923 3924 3925 3926 3927 3928 3929 3930 3931 3932 3933 3934 3935 3936 3937 3938 3939 3940 3941 3942 3943 3944 3945 3946 3947 3948 3949 3950 3951 3952 3953 3954 3955 3956 3957 3958 3959 3960 3961 3962 3963 3964 3965 3966 3967 3968 3969 3970 3971 3972 3973 3974 3975 3976 3977 3978 3979 3980 3981 3982 3983 3984 3985 3986 3987 3988 3989 3990 3991 3992 3993 3994 3995 3996 3997 3998 3999 3999 4000 4001 4002 4003 4004 4005 4006 4007 4008 4009 4010 4011 4012 4013 4014 4015 4016 4017 4018 4019 4020 4021 4022 4023 4024 4025 4026 4027 4028 4029 4030 4031 4032 4033 4034 4035 4036 4037 4038 4039 4040 4041 4042 4043 4044 4045 4046 4047 4048 4049 4050 4051 4052 4053 4054 4055 4056 4057 4058 4059 4060 4061 4062 4063 4064 4065 4066 4067 4068 4069 4070 4071 4072 4073 4074 4075 4076 4077 4078 4079 4080 4081 4082 4083 4084 4085 4086 4087 4088 4089 4090 4091 4092 4093 4094 4095 4096 4097 4098 4099 4099 4100 4101 4102 4103 4104 4105 4106 4107 4108 4109 4109 4110 4111 4112 4113 4114 4115 4116 4117 4118 4119 4119 4120 4121 4122 4123 4124 4125 4126 4127 4128 4129 4129 4130 4131 4132 4133 4134 4135 4136 4137

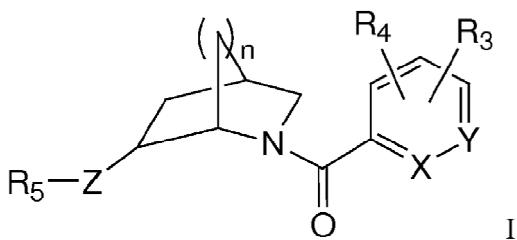
media y la frecuencia cardíaca en animales que se mueven libremente (Samson et al., 1999, Brain Res. 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, Am. J. Physiol. 277: R1780-R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen et al., 2000, Am. J. Physiol. 278: R692-R697), con resultados similares. Los agonistas del receptor de orexina pueden por lo tanto ser candidatos para el tratamiento de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca relacionadas con ellos, mientras que los antagonistas del receptor de orexina pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, taquicardia y otras arritmias, angina de pecho e insuficiencia cardíaca aguda.

A partir de la discusión anterior, se puede ver que la identificación de moduladores del receptor de orexina será de gran ventaja en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que están mediados a través de estos sistemas de receptores.

## RESUMEN

La presente invención está dirigida a (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia, en particular para la modulación del receptor de orexina para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por la actividad del receptor de orexina. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y su uso en terapia.

La (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, son los compuestos de Fórmula I descritos en la presente:



en donde X es N o CR<sub>1</sub>; Y es N o CR<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> es H, alcoxi, halo, triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo, en donde triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; R<sub>2</sub> es H, alquilo, alcoxi o halo; Z es NH, N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-H<sub>2</sub>-ciclopropilo, NC(=O)CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> u O; R<sub>3</sub> es H, alquilo, alcoxi, halo, triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo, en donde el triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; R<sub>4</sub> es H o alquilo; o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros; R<sub>5</sub> es piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, naftiridinilo o pirimidinilo, en donde el piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, naftiridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de halo, alcoxi, hidroximetilo y alquilo; y n es 1 o 2. También se describen enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula I, así como las sales farmacéuticamente aceptables.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**La Figura 1** representa un Programa de Trazado de Elipsoide Térmico de Oak Ridge (ORTEP), mostrado al 40% de nivel de probabilidad, de una realización de la invención, Ejemplo 13.

**La Figura 2** representa un ORTEP, mostrado al 40% de nivel de probabilidad, de una realización de la invención, Ejemplo 14.

## 60 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE EJEMPLO ILUSTRATIVAS

La invención se puede apreciar más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas

realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos de grupos de alquilo incluyen metilo (Me) etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, tert-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz de la experiencia normal en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. Los grupos de alquilo de la invención pueden estar sustituidos con, por ejemplo, átomos de halógeno. Un sustituyente ejemplar es fluoro. Los grupos de alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos de alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo.

Los grupos de alquilo de la invención también se pueden referir a restos "cicloalquilo". Cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo no aromáticos monocíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo y similares.

El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Alkoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc.

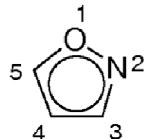
El término "anillo de arilo" representa "una estructura de anillo de hidrocarburo aromático mono o bi-cíclico. Los anillos de arilo pueden tener 6 o 10 átomos de carbono en el anillo.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "anillo de heteroarilo" representa una estructura de anillo aromático mono o bicíclico que incluye átomos de carbono así como hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de heteroarilo pueden incluir un total de 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo.

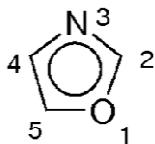
El término "isoxazolilo" representa la siguiente fracción:

El término "isoxazolilo" representa la siguiente fracción:



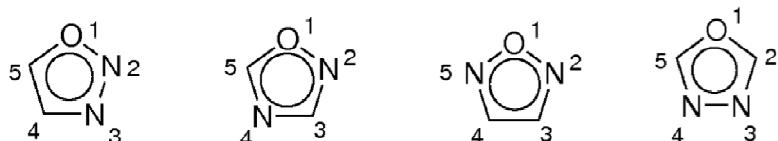
El resto de isoxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 3, 4 o 5 posiciones. Los grupos isoxazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

El término "oxazolilo" representa la siguiente fracción:



El resto oxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono.

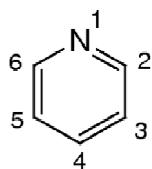
El término "oxadiazolilo" representa un resto 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol o 1,3,4-oxadiazol:



- 5 Los restos de oxadiazolilo se pueden unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno. Dentro del alcance de la invención, los grupos "oxadiazolilo" pueden estar sustituidos con un grupo alquilo o halo, preferiblemente un grupo metilo.

El término "piridilo" representa la siguiente fracción:

10  
15

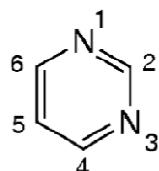


El resto piridilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones.

20

El término "pirimidinilo" representa la siguiente fracción:

25

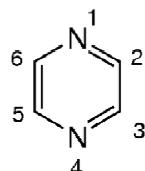


- 30 El resto pirimidinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 4, 5 o 6 posiciones. Dentro del alcance de la invención, los grupos "pirimidinilo" de la invención pueden estar sustituidos con halógeno, por ejemplo flúor, o alquilo, por ejemplo metilo.

35

El término "pirazinilo" representa la siguiente fracción:

40



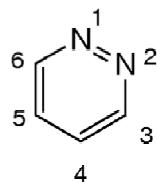
45

El resto pirazinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 5 o 6 posiciones.

El término "piridazinilo" representa el siguiente resto:

50

55



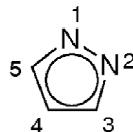
60

El resto piridazinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de 3, 4, 5 o 6 posiciones.

65

El término "pirazolilo" representa el siguiente resto:

5



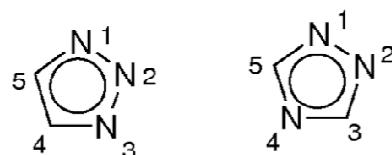
10

El resto de pirazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 1, 2, 3, 4 o 5. Los grupos pirazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

15

El término "triazolilo" representa un resto 1,2,3-triazol o un 1,2,4-triazol:

20



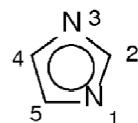
25

Los restos triazolilo se pueden unir a través de cualquiera de sus átomos.

30

El término "imidazolilo" representa la siguiente fracción:

35



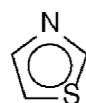
40

El resto de imidazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 4 o 5 posiciones, o mediante el átomo de nitrógeno N-1. Los grupos imidazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

45

El término "tiazolilo" representa la siguiente fracción:

50

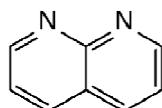


55

El resto tiazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos tiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

60

El término "naftiridinilo" representa la siguiente fracción:



65

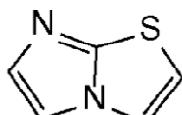
El resto naftiridinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos naftiridinilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o

dos grupos metilo, o grupos halo.

El término "imidazotiazolilo" representa la siguiente fracción:

5

10



15 El resto imidazotiazolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos imidazotiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

20 "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en otros países que no sean los Estados Unidos, o que esté listado en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente, en humanos.

25 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentadipropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoilo) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido de butilacetato terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

45 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y biológicamente adecuada para su administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o usada de otro modo como vehículo, transportista o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con él. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polielenglicos.

50 "Sujeto" incluye humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

55 "Tratamiento" o "tratar" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

65 En aspectos de la invención que se refieren a compuestos para uso en métodos de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se diagnostica que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico

deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de escalada de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta los factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o suministro de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia anterior o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y su respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 µg/kg/día, o aproximadamente de 1 a 35 µg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

"Compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de la Fórmula (I) como se describe en la presente memoria, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto lo permita. De forma similar, la referencia a los intermedios, tanto si se reivindican como si no, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

Como se usa en el presente documento, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede estar radiomarcada, es decir, contener uno o más isótopos radiactivos o no radiactivos, como por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$  o D), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), nitrógeno 15 ( $^{15}\text{N}$ ), o similar. Se entenderá que, en un compuesto donde se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, en caso de estar presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser  $^2\text{H}/\text{D}$ , cualquier carbono puede ser  $^{13}\text{C}$ , o cualquier nitrógeno puede ser  $^{15}\text{N}$ , y que la presencia y ubicación de tales átomos se puede determinar dentro de la experiencia en la materia. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radisótopos, en el ejemplo por ejemplo, donde los compuestos resultantes se pueden usar para estudios de distribución de tejidos de fármaco y/o sustrato. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden usar en métodos de diagnóstico tales como tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos radioactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles por su facilidad de incorporación y medios listos para la detección. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , y serían útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención, radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención. En un aspecto, se proporcionan aquí análogos deuterados de compuestos de Fórmula I como se describe en la sección de Ejemplos. En una realización, los análogos deuterados de los compuestos de Fórmula I comprenden átomos de deuterio unidos a una o más posiciones en el anillo 2-azabicíclico, tales como carbonos de cabeza de puente, o carbonos de cabeza de puente del anillo 2-azabicíclico, y preferiblemente comprenden uno o más átomos de deuterio unidos a carbonos no de cabeza de puente del anillo 2-azabicíclico. También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones descritas en la presente invención compuestos en los que un único protón en compuestos de Fórmula I se reemplaza por deuterio o 2 protones en compuestos de Fórmula I se reemplazan por deuterio o más de 2 protones en compuestos de Fórmula I son reemplazados con deuterio. La deuteración de un compuesto de Fórmula I también se puede efectuar en uno o más sustituyentes (tales como, por ejemplo, anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>5</sup>) presentes en el anillo 2-azabicíclico.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levógira. (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

"Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de nitrometano de fenilo, que son sabiamente formadas por el tratamiento con ácido o base.

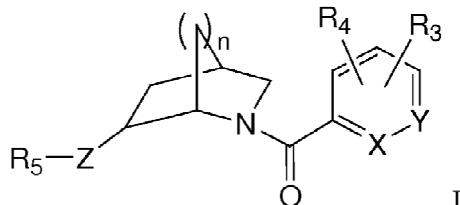
Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la consecución de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

5 Los compuestos de la invención pueden existir también como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se ve obstaculizada la rotación que conduce a diferentes conformaciones, resultando una barrera de energía rotacional que hay que superar para convertir de un isómero conformacional a otro.

10 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden ser producidos como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.

15 A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir ambos enantiómeros y mezclas individuales, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

20 La presente invención está dirigida a (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que son compuestos de Fórmula I:



en donde

35 X es N o CR<sub>1</sub>

Y es N o CR<sub>2</sub>

R<sub>1</sub> es H, alcoxi, halo, triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo, en donde el triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

R<sub>2</sub> es H, alquilo, alcoxi, o halo;

40 Z es NH, N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-H<sub>2</sub>-ciclopropilo, N-C(=O)CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o O;

R<sub>3</sub> es H, alquilo, alcoxi, halo, triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo, en donde el triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

45 R<sub>4</sub> es H o alquilo;

o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo arilo de 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R<sub>5</sub> es fenilo, piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, naftiridinilo o pirimidinilo, en donde el piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, naftiridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de halo, alcoxi, hidroximetilo y alquilo; y

n es 1 o 2.

55 La invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar sujetos diagnosticados de o que sufren de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor de orexina. Estos métodos se llevan a cabo mediante la administración al sujeto de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la actividad del receptor de orexina-1. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la actividad del receptor de orexina-1 sobre la actividad del receptor de orexina-2.

60 Las enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por la actividad del receptor de orexina incluyen trastornos del ciclo sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horaria, trastornos del sueño, trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos, manía, depresión, depresión maníaca, esquizofrenia, síndromes de dolor, fibromialgia, dolor neuropático, catatonia, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, ansiedad, delirio, demencia, sobrepeso, obesidad, o condiciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina de pecho, hipertensión, disnea,

taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, la espalda y dolor en las articulaciones, venas varicosas, la artrosis, la hipertensión, taquicardia, arritmias, angina de pecho, insuficiencia cardíaca aguda, úlceras, síndrome del intestino irritable, reflujo gastroesofágico diarrea, trastornos de estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas, o abuso de sustancias.

5 Los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas, o abuso de sustancias.

10 En un aspecto, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo. Ejemplos no limitantes de trastornos del estado de ánimo incluyen trastornos relacionados con la ansiedad de humor, depresión, trastornos del estado de ánimo relacionados con el pánico, trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés y similares. En otro aspecto, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas, o abuso de sustancias (por ejemplo, abuso de morfina, abuso de cocaína, abuso de alcohol y similares). Se entenderá que ciertos trastornos tales como, por ejemplo, la depresión y/o esquizofrenia y/o abuso de sustancias y/o los deterioros cognitivos también tienen elementos de ansiedad y/o de pánico y/o el estrés asociado con ellos y el tratamiento de tales afecciones y/o combinaciones de condiciones también se contemplan dentro del alcance de las realizaciones presentadas en este documento. En algunas 20 realizaciones, De manera ventajosa, los compuestos de la invención tratan un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, ansiedad) con una reducción de la sedación concomitante y/o con efecto reducido sobre el sueño (por ejemplo, efectos de excitación atenuados). En una realización, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la depresión ansiosa. En otra realización, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de pánico, esquizofrenia, y abuso de sustancias.

25 Los trastornos del sueño incluyen, pero no se limitan a, trastornos de la transición sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horaria, trastornos del sueño, y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos (por ejemplo, manías, depresiones, depresión maníaca, esquizofrenia y síndromes de dolor (por ejemplo, fibromialgia, neuropático).

30 Los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan al sobrepeso o la obesidad y las condiciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tales como resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, venas varicosas y osteoartritis.

35 Los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, catatonía, ansiedad, delirio y demencia de Tourette.

40 En aspectos de la invención que se refieren a compuestos para uso en métodos de tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico según la invención se administra a un sujeto que sufre de o se diagnostica con una enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente aproximadamente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes en necesidad de tal tratamiento para la enfermedad, trastorno, o condición designada. 45 cantidades o dosis de los compuestos de la presente invención eficaz se pueden determinar por métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de la dosis o pruebas clínicas, y tomando en consideración factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o la administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal 50 del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación sencillas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un 70-kg humana, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

55 Una vez que ha tenido lugar la mejora de la enfermedad, trastorno, o afección del paciente, la dosis se puede ajustar para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel adecuado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

60 Además, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar por separado con un compuesto de la invención o incluidos con un agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son

aquellos que se sabe o se descubre que es eficaz en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de orexina, tal como otro modulador de orexina o un compuesto activo contra otra diana asociada a la condición particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto potenciando la potencia o la eficacia de un agente activo de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.

5 Se utilizan los compuestos de la invención, solo o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que se vuelven disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención por una vía adecuada de administración, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica, u ocular, o mediante inhalación.

15 20 La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para su reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica, o administración oral.

25 Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en la forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión, o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos se pueden formular para producir una dosificación de, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, una dosis diaria total de alrededor de 5 mg a 5 g al día puede lograrse mediante la dosificación una vez, dos, tres, o cuatro veces por día.

30 35 40 Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgragantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, y el ácido algínico son agentes disgragantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

45 Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semi-sólido o líquido. Cápsulas de gelatina blandas se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

50 55 Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sóblico); agentes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

60 65 Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar mediante rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para administración rectal como un suppositorio. Para uso parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en soluciones acuosas o suspensiones estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiada o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se presentarán en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de las que la dosis apropiada puede ser retirada, o en una forma sólida o pre-concentrada que puede ser utilizada para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 .mu.g/minuto

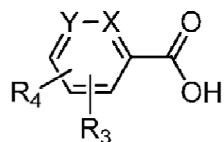
del compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que oscila de varios minutos a varios días.

5 Para la administración tópica, los compuestos se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar a la administración transdérmica.

10 Los compuestos de la invención pueden alternativamente ser administrados por inhalación, a través de la nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un portador adecuado.

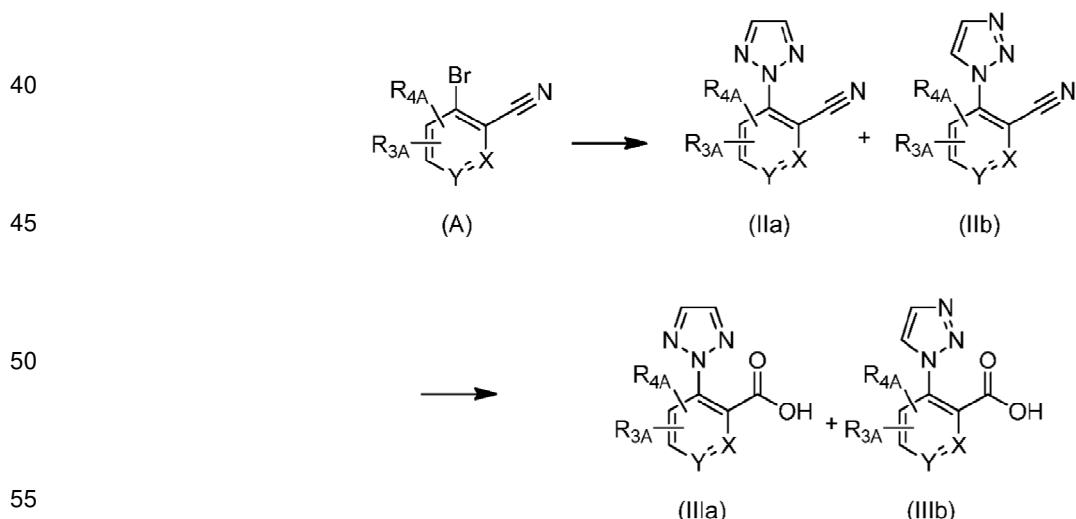
15 Los compuestos ejemplares de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más abajo y los ejemplos específicos que siguen. Artesanos reconocerán que, para obtener los distintos compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes en última instancia deseados se realizarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para dar el producto deseado. Alternativamente, 20 puede ser necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que puede ser llevado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones se pueden realizar entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden ser calentadas empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

25 La síntesis de los compuestos intermedios de ejemplo que tiene la estructura



30 se describe en los Esquemas 1-6 más abajo y en la sección de Ejemplos a continuación (Intermedios A-1 a A-59).

35 Esquema 1

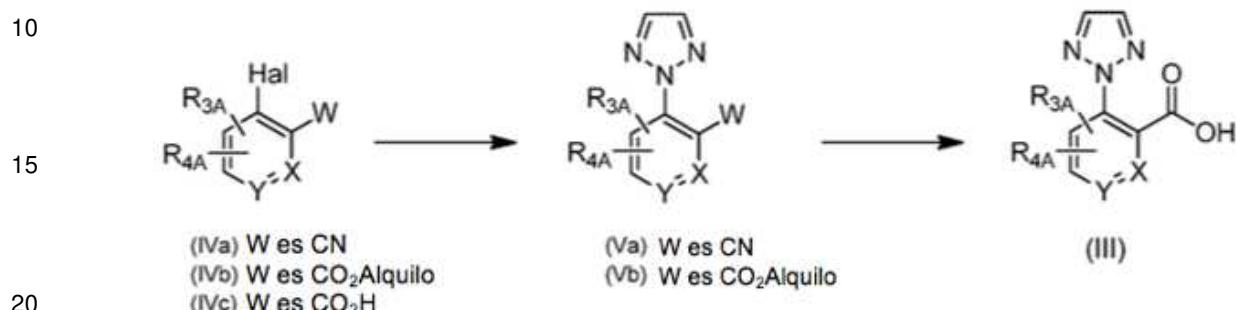


60 Los compuestos intermedios de fórmula (IIIa) y (IIIb) pueden prepararse como se esboza en el Esquema 1 a partir de compuestos accesibles disponibles comercialmente o sintéticamente de fórmula (A) donde R<sub>3A</sub>, R<sub>4A</sub> son -H, halo, -C<sub>1-4</sub>alquilo, alcoxi -C<sub>1-4</sub> o R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo de 6 miembros ó anillo de heteroarilo de 6 miembros y X e Y son como se definen en la fórmula (I) como anteriormente. Los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb), se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (A), con 1,2,3-triazol disponible comercialmente, en la presencia K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF o dioxano, a temperaturas que varían de 65 aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) se obtienen haciendo

reaccionar compuestos de fórmula (II) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Un experto en la técnica reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol lo que explica la formación de (IIIa) y (IIIb).

5

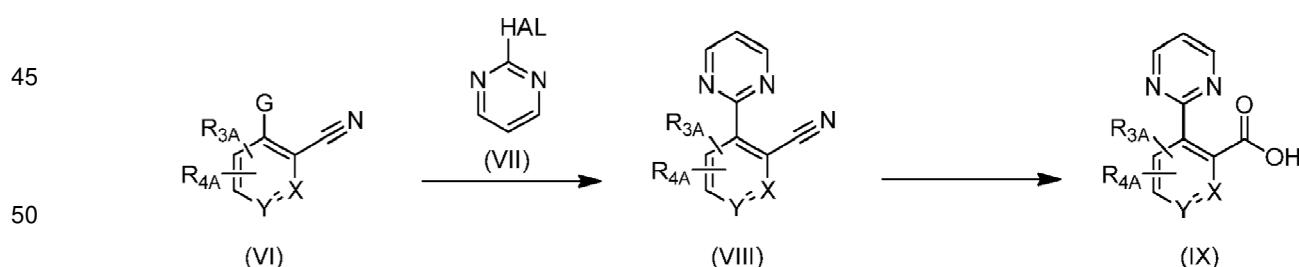
Esquema 2



Los compuestos intermedios de fórmula (III) pueden prepararse como se esboza en el Esquema 2 a partir de compuestos accesibles disponibles comercialmente o sintéticamente de fórmula (IVa-c). Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IVa), (IVb) y (IVc) en la que Hal es -Br, o -I; W es CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo, o CN y R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> son -H, halo, -C<sub>1-4</sub>alquilo, -C<sub>1-4</sub>alkoxi o R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo de 6 miembros o anillo de heteroarilo de 6 miembros, y X e Y son como se definen en la Fórmula I anterior, con 1,2,3-triazol disponible comercialmente, en presencia de, por ejemplo, cobre(I)yoduro, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y trans-N,N'-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina en, por ejemplo, DMF o dioxano, a temperaturas que varían de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C. Los compuestos de fórmula (IVc) se pueden convertir en los correspondientes ésteres (Vb) por tratamiento con, por ejemplo, yoduro de alquilo en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como DMF. Los compuestos de fórmula (III) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (Va) y (Vb) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Un experto en la técnica reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol, por lo que compuestos de fórmula (Va), (Vb), y (III) también puede existir como la variante vinculada a N1 (estructura no mostrada). Se entenderá que el heterociclo en (Va) y (Vb) no se limita a triazol y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.

40

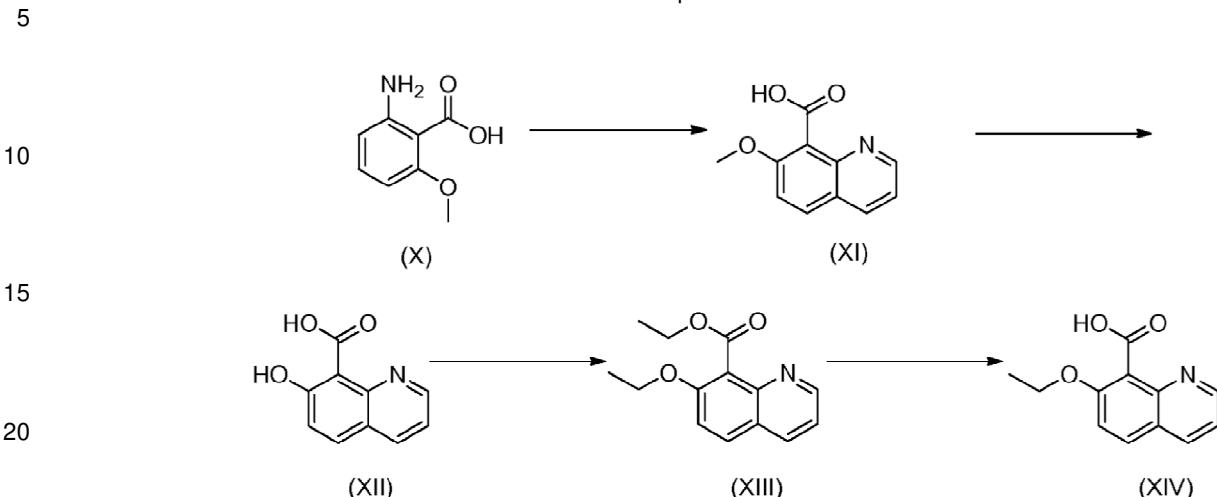
Esquema 3



Los compuestos intermedios de fórmula (IX) pueden prepararse como se esboza en el Esquema 3 a partir de compuestos disponibles en el mercado o sintéticamente accesibles de fórmula (VI) en la que R<sub>3A</sub>, R<sub>4A</sub> son - H, halo, -C<sub>1-4</sub>alquilo, o -C<sub>1-4</sub>alkoxi R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y X e Y son como se definen en la fórmula (I) como anteriormente, G es SnBu<sub>3</sub>, o 4,4,5,5 tetrametilo-1, dioxaboralano, y Hal es Cl o Br, preferiblemente Br. Los compuestos de fórmula (VIII) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (VI) con (VII) disponible comercialmente en presencia de un catalizador tal como dicloruro de paladio de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno y una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como 2-MeTHF o THF a temperaturas que varían de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C. Los compuestos de fórmula (IX) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C o ácidos tales como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en disolventes tales como H<sub>2</sub>O en temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Se entenderá que el heterociclo en (VII) no se limita a pirimidina

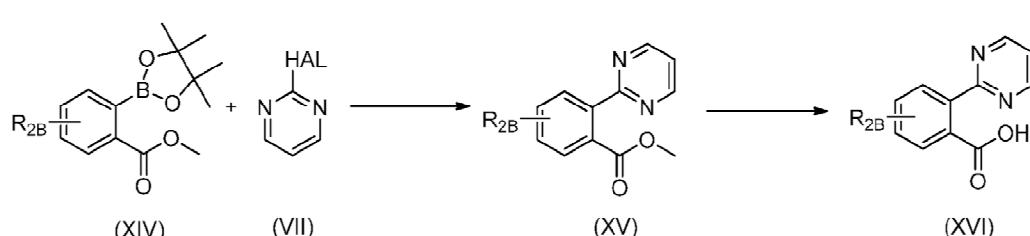
y puede ser cualquier otro heterocírculo adecuado.

Esquema 4



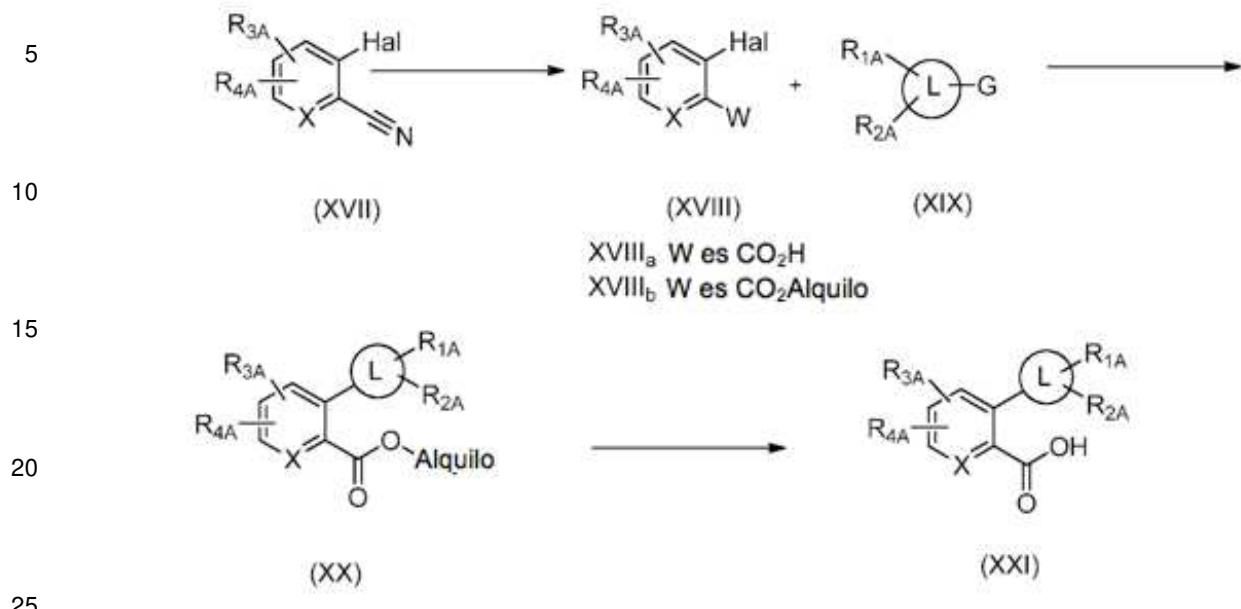
El compuesto intermedio de fórmula (XIV) se puede preparar como se describe en el Esquema 4 a partir del compuesto comercialmente disponible (X). El compuesto (XI) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (X) con acroleína disponible comercialmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano a temperaturas de aproximadamente 200°C en, por ejemplo, un reactor de microondas. El compuesto (XII) se puede preparar a partir del compuesto (XI) por tratamiento con un ácido tal como HBr en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de alrededor de 90°C. El compuesto (XIII) se puede obtener por tratamiento del compuesto (XII) con, por ejemplo, yodoetano comercialmente disponible y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como DMF a temperaturas que varían de aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C. El compuesto (XIV) se obtiene tratando el compuesto (XIII) con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

Esquema 5



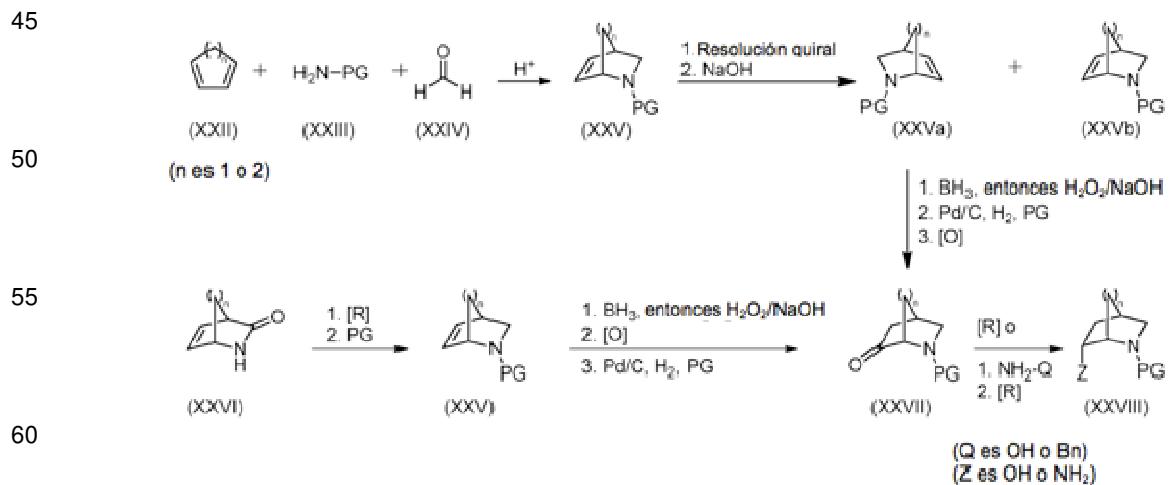
Los compuestos intermedios de fórmula (XVI) se preparan como se indica en el Esquema 5 a partir de compuestos disponibles en el mercado o sintéticamente accesibles de fórmula (XIV) en la que R<sub>2B</sub> es -H, -C<sub>1</sub>-4alquilo, o -C<sub>1-4</sub>alkoxi, o R<sub>2B</sub> es -H, halo, -C<sub>1</sub>-4alquilo, o -C<sub>1-4</sub>alkoxi, y HAL es halo, preferiblemente Cl, o Br. Los compuestos de fórmula (XV) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con (VII) disponible comercialmente en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> y una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como 2-MeTHF a temperaturas que varían de aproximadamente 75°C a aproximadamente 150°C. Los compuestos de fórmula (XVI) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (XV) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Se entenderá que el heterocírculo en (VII) no se limita a pirimidina y puede ser cualquier otro heterocírculo adecuado.

## Esquema 6



Los compuestos intermedios de fórmula (XXI) pueden prepararse como se esboza en el Esquema 6 a partir de compuestos disponibles en el mercado o sintéticamente accesibles de fórmula (XVII) en la que HAL es Br o I; y donde R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> son -H, halo, -C<sub>1-4</sub>alquilo, -C<sub>1-4</sub>alkoxi, o R<sub>3A</sub> y R<sub>4A</sub> junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo de 6 miembros ó anillo de heteroarilo de 6 miembros. Los compuestos de fórmula (XVIIIa) se pueden convertir en el correspondiente éster (XVIIIb) por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo en un disolvente tal como MeOH. Los compuestos de la fórmula (XX) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XVIIIb) con compuestos disponibles comercialmente de la fórmula XIX en la que L es un heterociclo tal como pirazol, piridilo, u oxazol o cualquier otro heterociclo descrito en el presente documento; G es SnBu<sub>3</sub> o 4,4,5,5 tetrametilo-1, dioxaboralano y R<sub>1A</sub> y R<sub>2A</sub> son -H, -C<sub>1-4</sub>alquilo, o -C<sub>1-4</sub>alkoxi, o R<sub>1A</sub> y R<sub>2A</sub> son -H, halo, -C<sub>1-4</sub>alquilo, o -C<sub>1-4</sub>alkoxi; en presencia de un catalizador tal como Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> y una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una mezcla de disolventes tales como DME y H<sub>2</sub>O a temperaturas que varían de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C. Los compuestos de fórmula (XXI) se obtienen por reacción de un compuesto de fórmula (XX) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

## Esquema 7



65 De acuerdo con el Esquema 7, el compuesto (XXV), donde n es 1 o 2, se obtiene por reacción de (XXII),

(XXIII) en la que PG de H<sub>2</sub>N-PG es H, bencilo (Bn), bencilo metilo, y similares, y (XXIV) en un medio acuoso donde H + es HCl, AcOH y similares como se describe en C. Chiu et al. Synthetic Communications 1996, 26, 577-584 y S. Larsen et al. J. Am. Chem. Soc. 1985.107, 1768-1769. En una realización particularmente preferida, un compuesto de fórmula (XXV), donde n es 1, se obtiene haciendo reaccionar, por ejemplo, ciclopentadieno disponible comercialmente, (+)-α-metilo-bencilamina y formaldehido en un medio acuoso con AcOH. Compuestos enriquecidos en enantioselectividad de fórmula (XXVa) y (XXVb) se obtienen por resolución quiral de (XXV) con un ácido quiral, tal como ácido tartárico de L o D-dibenzoílo disponible comercialmente y similares, seguido de la formación de la base libre usando una base tal como NaOH acuoso y similares, como se describe en C. Chiu et al. Synthetic Communications 1996, 26, 577-584. En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXV) se trata con, por ejemplo, ácido tartárico D-dibenzoílo seguido de una base tal como NaOH acuoso, para dar un compuesto enantiomérico enriquecido de fórmula (XXVa). El compuesto (XXVII) se obtiene a partir de (XXVa) a través de una secuencia de hidroboración/oxidación de la olefina para instalar el grupo hidroxilo; seguido por, por ejemplo, un solo recipiente de hidrogenólisis mediado por paladio opcional e "intercambio" PG (es decir, bencilo de metilo para Boc); y la posterior oxidación del grupo hidroxilo usando un oxidante tal como IBX, SO<sub>3</sub>-piridina, condiciones de Swern [(COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N], y similares, en un disolvente tal como EtOAc, DMSO, DCM, y similares, a temperaturas que varían desde aproximadamente -78°C a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C). En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXVa), donde PG es bencilo metilo, se trata con, por ejemplo, BH<sub>3</sub> seguido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y NaOH para instalar el grupo hidroxilo, y, por ejemplo, una hidrogenólisis mediada en un solo recipiente de paladio usando gas de hidrógeno (1 atm), Pd/C, y Boc<sub>2</sub>O, en EtOH a temperatura ambiente (23°C) intercambia el bencilo de metilo para un grupo Boc. El intermedio de Boc protegido se oxida con, por ejemplo, IBX en refluxo tal como, por ejemplo, EtOAc, para dar un compuesto de fórmula (XXVII). El compuesto (XXVb) también podría ser sometido a la misma serie de transformaciones como compuesto (XXVa) para obtener el enantiómero opuesto correspondiente (estructura no mostrada).

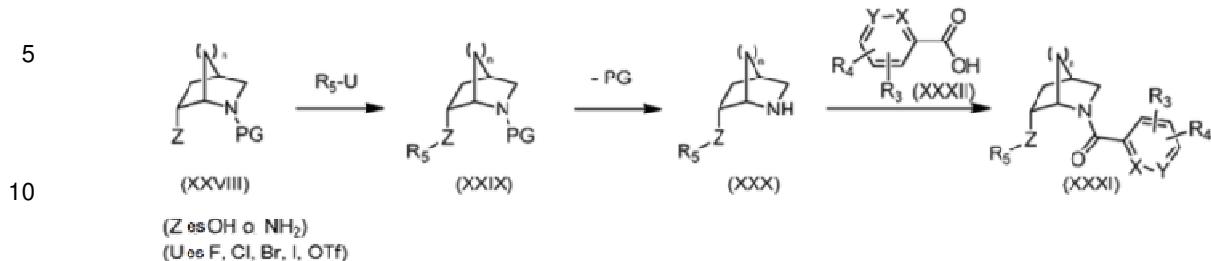
Un compuesto de fórmula (XXVIII) en el que Z es OH, se obtiene de reducción ([R]) de la cetona en un compuesto de fórmula (XXVII), con un agente reductor tal como L-Selectrida, NaBH<sub>4</sub> y similares, en un disolvente tal como THF, MeOH y similares, a temperaturas que varían desde aproximadamente -78°C a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C). Alternativamente, la forma racémica de un compuesto de fórmula (XXVIII) se puede obtener de la reducción de (R/S)-terc-butilo 6-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato comercialmente disponible como se describe en R. Nencka et al. Tetrahedron 2012, 68, 1286-1298.

Una ruta alternativa a un compuesto de fórmula (XXVII) pueden prepararse a partir de (1S, 4R)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (XXVI) comercialmente disponibles. Un compuesto de fórmula (XXV) se obtiene de tratamiento del compuesto (XXVI) con un agente reductor, tal como LiAlH<sub>4</sub> y similares, seguido de la protección de la amina libre con un grupo protector adecuado. Un compuesto de fórmula (XXVII) se obtiene de un compuesto de fórmula (XXV) por una secuencia de hidroboración/oxidación de la olefina para instalar el grupo hidroxilo; seguido de oxidación del grupo hidroxilo usando un oxidante tal como IBX, SO<sub>3</sub>-piridina, condiciones de Swern [(COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N], y similares, en un disolvente tal como EtOAc, DMSO, DCM, y similares, a temperaturas que varían desde aproximadamente -78°C a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C); y, opcionalmente, una hidrogenólisis mediada en un solo recipiente de paladio y "intercambio" PG (es decir, Bn para Boc). En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXV) en el que PG es Bn se somete a las condiciones descritas en F. Carroll et al. J. of Med. Chem. 1992, 35, 2184-2191, seguido del intercambio PG (Bn a Boc) para obtener un compuesto de fórmula (XXVII) en la que PG es Boc.

Un compuesto de fórmula (XXVIII) en el que Z es NH<sub>2</sub>, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH<sub>2</sub>-Q, donde Q es OH o Bn, seguido de la reducción de la oxima correspondiente o imina con un agente reductor adecuado tal como NaBH<sub>4</sub> (con o sin un aditivo de sal metálica tal como NiCl<sub>2</sub> y similares), Raney Ni (H<sub>2</sub> atm), Zn (BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, y similares, en un disolvente tal como MeOH y similares. En una realización particular, la oxima intermedia de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH<sub>2</sub>-Q, donde Q es OH, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con clorhidrato de hidroxilamina disponible comercialmente y trietilamina en EtOH a temperaturas que van desde temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) a refluxo. La oxima intermedia se reduce con NaBH<sub>4</sub> en combinación con NiCl<sub>2</sub> en MeOH para dar un compuesto de fórmula (XXVIII) en la que Z es NH<sub>2</sub>. Alternativamente, la imina intermedia de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH<sub>2</sub>-Q, donde Q es Bn, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con bencilamina disponible comercialmente. Reducción *in-situ* de la imina intermedia con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico y similares, seguido de desbencilación baja, por ejemplo, hidrogenólisis mediada por paladio proporciona un compuesto de fórmula (XXVIII) en la que Z es NH<sub>2</sub>.

Haciendo referencia al Esquema 7, la síntesis de compuestos en los que n es 2 se describe en la sección de Ejemplos, por ejemplo en productos intermedios C-1-C-11, y en los Ejemplos 248 - 283.

Esquema 8



15 De acuerdo con el Esquema 8, un compuesto de fórmula (XXIX), donde Z es O o NH, se obtiene de un compuesto de fórmula (XXVIII), por una reacción de  $S_N\text{Ar}$  o reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal con un compuesto  $R_5\text{-U}$ ; donde  $R_5\text{-U}$  es un compuesto adecuado disponible en el mercado o sintéticamente accesible sustituido con halógeno heteroarilo, donde  $R_5$  se define en la fórmula (I) como anteriormente y W es F, Cl, Br, I, o OTf. Un compuesto de fórmula (XXIX) en la que Z es O, se obtiene de un compuesto de fórmula (XXVIII), en donde Z es OH, mediante acoplamiento  $S_N\text{Ar}$  con un compuesto  $R_5\text{-W}$  como se describe anteriormente, en presencia de una base, tal como NaH,  $K_2\text{CO}_3$  y similares, en un disolvente tal como DMF a temperaturas que van desde temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) a aproximadamente 90°C. En una realización preferida, la base es NaH y el disolvente es DMF. Un compuesto de fórmula (XXIX), donde Z es NH, se obtiene de un compuesto de fórmula (XXVIII), en donde Z es NH<sub>2</sub>, por el metal mediada por acoplamiento cruzado con un compuesto  $R_5\text{-W}$  como se describe anteriormente, en presencia de una catalizador de paladio, un ligando de fosfina tal como BINAP y similares, una base tal como NaOtBu y similares, en un disolvente tal como tolueno, DME, y DMF, a temperaturas que van desde temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) a aproximadamente 100°C. En una realización preferida, el catalizador de paladio es  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , el ligando es BINAP, la base es NaOtBu, y el disolvente es tolueno. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXIX) en el que Z es NH, se obtiene de un compuesto de fórmula (XXVIII), en donde Z es NH<sub>2</sub>, mediante acoplamiento  $S_N\text{Ar}$  con un compuesto  $R_5\text{-W}$  como se describe anteriormente, en presencia de una base, tal como NaH,  $K_2\text{CO}_3$  en un disolvente tal como DMF a temperaturas que van desde temperatura ambiente (aproximadamente 23°C) a aproximadamente 90°C. En una realización preferida, la base es  $K_2\text{CO}_3$  y el disolvente es DMF. La eliminación de PG (en la que PG es Boc, Bn, bencilo metilo, y similares) en los compuestos de fórmula (XXIX) se lleva a cabo usando métodos conocidos para un experto en la técnica para dar los compuestos de fórmula (XXX). En una realización preferida, en donde PG es Boc en un compuesto de fórmula (XXIX) y Z es O o NH, se trata con, por ejemplo, HCl en dioxano para proporcionar un compuesto de fórmula (XXX).

40 Un compuesto de fórmula (XXXI) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XXX), por reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXXII), en condiciones de formación de enlace amida. Los compuestos de fórmula (XXXII), en donde X, Y,  $R_3$ , y  $R_4$  son como se definen en la fórmula (I), están disponibles comercialmente, como se describe, o arilo sintéticamente accesible apropiadamente sustituido o ácidos carboxílicos de heteroarilo o sales de ácidos. Un compuesto de fórmula (XXX), ya sea como una base libre o como una sal de ácido, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXII) en presencia de un agente deshidratante tal como HOBr/EDAC, CDI, HATU, HOAT,  $T_3\text{P}$ ; una base adecuadamente seleccionada, tal como DIPEA, TEA; en un disolvente orgánico o mezcla de los mismos, tal como tolueno, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM, para dar un compuesto de fórmula (XXXI). En una realización particularmente preferida se obtiene un compuesto de fórmula (XXXI) usando, por ejemplo, el agente deshidratante HATU, la base de DIPEA, y el disolvente DMF; o el agente deshidratante  $T_3\text{P}$ , la base Et<sub>3</sub>N, y la mezcla de disolventes de DCM/DMF. Alternativamente, un experto en la técnica puede transformar un compuesto de fórmula (XXXII) en el cloruro de ácido correspondiente o un éster activado antes de la formación de amida con un compuesto de fórmula (XXX).

50 Haciendo referencia al Esquema 8, la síntesis de compuestos en los que n es 2 se describe en la sección de Ejemplos, por ejemplo en productos intermedios C-1-C-11, y en los Ejemplos 248-283.

55 En un grupo de realizaciones, se proporciona en este documento un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 1-84 con estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos. En otro grupo de realizaciones, se proporciona en este documento un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 1-4, 7-92, 94-204, 206, 208 a 660 con las estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En aún otra realización, se proporciona en este documento un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 85-92, 94-204, 206, 208 a 660 con las estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En un grupo de realizaciones, se proporciona en este documento un compuesto de Fórmula IA seleccionado de los Ejemplos 5, 6, 93, 205, y 207 que tiene las estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En un grupo de realizaciones, se proporciona en este documento un compuesto de Fórmula I o Fórmula IA que tiene estructuras y nombres como se expone en la Tabla 2 a continuación.

**EJEMPLOS****Abreviaciones:**

	<b>Término</b>	<b>Acrónimo</b>
5	Ácido acético	HOAc
	Acetonitrilo	ACN
10	Aparente	ap
	Acuoso	ac
	Atmósfera	atm
	2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametilaminio	HATU
	Bencilo	Bn
15	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	BINAP
	[1,1'-Bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)
	Ancho	br
	terc-Butilcarbamooílo	Boc/Boc
20	Diclorometano	DCM
	Diisopropiletilamina	DIPEA
	1,2-Dimetoxietano	DME
	<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMF
25	Dimetilsulfóxido	DMSO
	Doblete	d
	Ionización por electrospray	ESI
	Exceso enantiomérico	ee
30	Etanol	EtOH
	Acetato de etilo	EtOAc, o EA
	Gramos	g
	Hertz	Hz
35	Cromatografía líquida de alta presión	HPLC
	Horas	h
	Cromatografía líquida y espectrometría de masas	LCMS
	Espectrometría de masas	MS
	Relación entre masa y carga	m/z
40	Metanol	MeOH
	Microlitro	µL
	Miligramo	mg
	Mililitro	mL
45	Millimoles	mmol
	Minuto	min
	Molar	M
	Multiplet	m
50	Normal	N
	Resonancia magnética nuclear	RMN
	Paladio sobre carbono	Pd/C
	Hidróxido de paladio sobre carbono	Pd(OH) <sub>2</sub> /C
55	Partes por millón	ppm
	Fenilo	Ph
	Anhídrido propilfosfónico	T <sub>3</sub> P
	Tiempo de retención	Ta
	Temperatura ambiente	ta
60	Cuarteto	q
	Singlete	S
	Cromatografía de fluido supercrítico	SFC
	Temperatura	T
65	Cromatografía de capa fina	TLC

(continuación)

	Término	Acrónimo
5	Veces	X
	Trietilamina	TEA
10	Ácido trifluoroacético	TFA
	Triplete	t

Química:

15 En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, los siguientes protocolos experimentales y analíticos fueron seguidos a menos que se indique lo contrario.

20 A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) en una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub>. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida. Reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas se realizaron en un instrumento Biotage Initiator o CEM Discover.

25 Cuando los compuestos "se purificaron a través de cromatografía de gel de sílice", cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal se realizó sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) usando cartuchos preenvasados, eluyendo con los disolventes indicados.

Cuando se purificaron los compuestos por "Método X de Shimadzu" el método empleado era o bien:

30 Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (HPLC) se realizó en una serie HPLC de Shimadzu LC-8A con una columna Inertsil ODS-3 (3 µm, 30 x 100 mm, T = 45°C), fase móvil de 5% de ACN en H<sub>2</sub>O (ambos con TFA al 0,05%) se llevó a cabo durante 1 min, a continuación, un gradiente de 5-99% de ACN durante 6 min, después se mantiene a 99% de ACN durante 3 min, con un caudal de 80 ml/min. o

35 Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (HPLC) se realizó en una serie HPLC de Shimadzu LC-8A con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en H<sub>2</sub>O (ambos con TFA al 0,05%) se mantuvo durante 1 min, a continuación, un gradiente de 5-99% de ACN durante 14 min, después se mantuvo a 99% de ACN durante 10 min, con un caudal de 80 ml/min.

40 Cuando se purificaron los compuestos por "Método X de Agilent Prep" el método empleado era o bien:

Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (HPLC) se realizó en una serie de HPLC Agilent 1100 con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 30 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH se mantuvo durante 2 min, a continuación, un gradiente de 5-99% de ACN durante 15 min, después se mantuvo a 99% de ACN durante 5 min, con un caudal de 40 mL/min. o

45 Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (HPLC) se realizó en una serie de HPLC Agilent 1100 con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH se llevó a cabo durante 2 minutos, y luego una gradiente de 5-99% de ACN durante 15 min, después se mantuvo a 99% de ACN durante 5 min, con un caudal de 80 mL/min.

50 Cuando se purificaron los compuestos por "Método X de Gilson Prep" el método empleado fue: cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (HPLC) se realizó en un Gilson HPLC con una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 50 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en NH<sub>4</sub>OH 20 mM durante 10 min y luego se mantuvo en 99 ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 80 mL/min.

55 Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en una serie Agilent 1100 MSD usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

60 Cuando se emplean ácidos para acoplamiento de enlace de amida del ácido libre o sal de ácido puede usarse de manera intercambiable.

65 La resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvo en espectrómetros DRX de modelo Bruker. El formato de los datos de <sup>1</sup>H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de

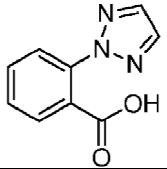
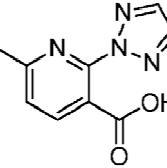
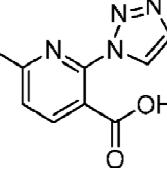
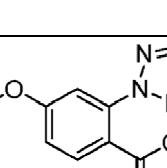
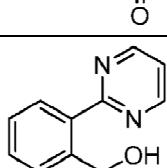
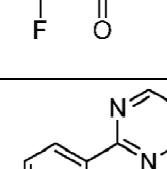
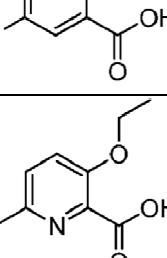
tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración). Definiciones para multiplicidad son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = ancho. Para los compuestos que están presentes como una mezcla de rotámeros la relación se representa de modo que el total es de 1, por ejemplo, 0,80: 0,20. Alternativamente, los datos de  $^1\text{H}$  RMN se pueden informar sólo para el rotámero mayor como se indica, o los datos pueden ser reportados para uno o más rotámeros de tal manera que el total es inferior a 1. Se entenderá que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede o puede no ser visible en un espectro de RMN en función de la elección del disolvente utilizado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

5 10 Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Nombre versión 10,01 (Advanced Chemistry).

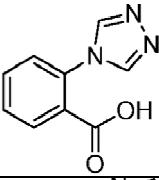
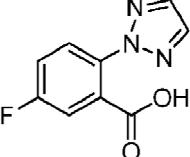
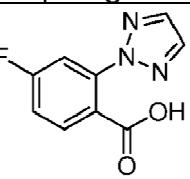
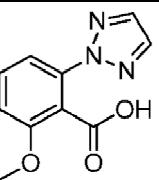
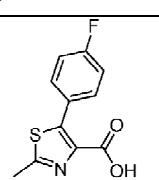
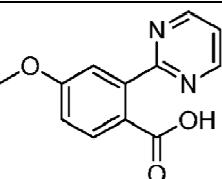
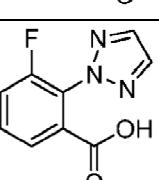
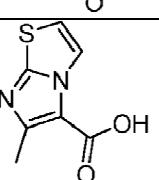
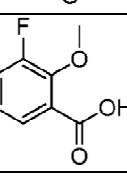
15 Los compuestos designados (R/S) son compuestos racémicos donde la estereoquímica relativa es como se dibuja.

15 Los ejemplos 63-65, 68-72, 75, 78-79, 81-82, 84, 164-165, 303-419, 421-660 son adecuados para la preparación utilizando métodos análogos a los métodos descritos en los esquemas de síntesis y en la sección de Ejemplos.

20 INTERMEDIOS

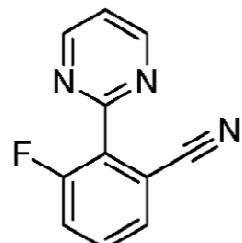
Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-1	Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 2
A-2	Ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 50
A-3	Ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 70
A-4	Ácido 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotínico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 71
A-5	Ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 54
A-6	Ácido 2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 14
A-7	Ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-il)benzoico.		Preparado según el documento WO 2011/050198 Intermedio 13
A-8	Ácido 3-etoxi-6-metilpicolinico		WO 2010/063663 Descripción 39

(continúa)

5	A-9	Ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoico		Disponible comercialmente, CAS 167626-65-5
10	A-10	Ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 1
15	A-11	Ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 12
20	A-12	Ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 4
25	A-13	Ácido 2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado análogamente a AX Intermedio usando ácido 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico
30	A-14	Ácido 5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 433283-22-8
35	A-15	Ácido 4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 88
40	A-16	Ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 5
45	A-17	Ácido 6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 77628-51-4
50	A-18	Ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico		Disponible comercialmente, CAS 106428-05-1

Síntesis de 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzonitrilo (compuesto intermedio en la síntesis de intermedio A-2)

5



10

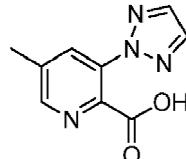
15

A una solución de 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzonitrilo (4,98 g, 19,1 mmol) y 2-bromopirimidina (3,85 g, 23 mmol) en THF (96 mL) se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6 g, 57,4 mmol) seguido de agua (43 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 10 minutos. Se añadió  $\text{PdCl}_2$  (dtbpf) (374 mg, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y una mezcla de EtOAc y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título se precipitó disolviendo el residuo en una cantidad mínima de EtOAc y después añadiendo hexanos. El sólido se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,46 g, 64%). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FN}_3$ , 199,1; m/z encontrado 200,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  9,02 - 8,91 (m, 2H), 7,65 (dt,  $J$  = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H).

Intermedio A-19: Ácido 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico.

30

35



40

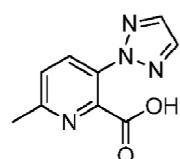
Etapa A: 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo. A ácido 3-bromo-5-metilpicolínico (1,5 g, 7,6 mmol) en DMF (19 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,2 g, 8,4 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (440 ml, 7,6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2X). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La cromatografía de gel de sílice a través de purificación (5-60% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (490 mg, 35%)  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) y 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)picolinonitrilo (387 mg, 27%).

Etapa B: (sodio 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinato). A una solución del compuesto del título de la Etapa A (489 mg, 2,6 mmol) en EtOH (7 mL) se añadió 4 N NaOH (660  $\mu\text{L}$ , 2,6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ , 204,1; m/z encontrado 205,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Intermedio A-20: Ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico.

55

60



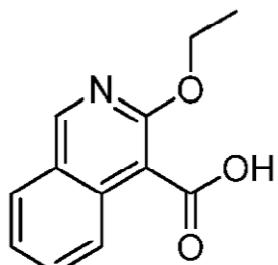
Etapa A: 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo. A 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (2,2 g, 11 mmol) en DMF (28 mL) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,7 g, 12 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (650 ml, 11 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 36 h, se enfrió a t a y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100% en hexanos) dio el

compuesto del título (1 g, 48%).

Etapa B: Ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (730 mg, 4 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió 4 N NaOH (1 ml, 4 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 204,1; m/z encontrado 205,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio A-21: Ácido 3-ethoxiisoquinoline-4-carboxílico.

10



15

20

Etapa A: etilo 3-hidroxiisoquinolina-4-carboxilato. A una suspensión de acetato de 3-aminoisoquinolina-4-carboxilato (583 mg, 2,70 mmol) en 6,8 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5N enfriado a 0°C se añadió nitrito de sodio (223 mg, 3,24 mmol, disuelto en 1 mL de agua). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h y después se añadió NaOH<sub>(ac)</sub> 1 N hasta pH = 7. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título del Paso A que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (583 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>, 217,1; m/z encontrado 218,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Etapa B: etilo 3-ethoxiisoquinolina-4-carboxilato. Para el compuesto del título de la Etapa A (583 mg, 2,68 mmol) en THF (13 mL) se añadió trifenilfosfina (1,06 g, 4,03 mmol), etanol (0,24 ml, 4,03 mmol) y DIAD (0,79 ml, 4,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego el disolvente se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título de la Etapa B (498 mg, 76%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, 245,1; m/z encontrado 246,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,97 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 6H).

30

Etapa C: Ácido 3-ethoxiisoquinolina-4-carboxílico. Se añadió el compuesto del título de la Etapa B (492 mg, 2 mmol) disuelto en MeOH (15 mL) de NaOH<sub>(ac)</sub> 2 M (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h y después se añadió NaOH<sub>(ac)</sub> 4 M (2 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. MeOH se evaporó y la fase acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con la adición de HCl<sub>(ac)</sub> 6N. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar el compuesto de título (285 mg, 65%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>, 217,1; m/z encontrado 218,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

35

40

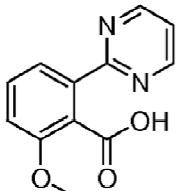
45

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-22	Ácido 3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 82
A-23	Ácido 4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 87

Intermedio A-24: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico

5

10



Etapa A: Se disolvió metilo 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió metilo 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato (CAS 1146214-77-8) (500 mg, 1,71 mmol) y 2-bromopirimidina (344 mg, 2,05 mmol) en THF (8,5 mL).  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (544 mg, 5,14 mmol) se añadió luego seguido de agua (4 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 10 minutos. Después, se añadió  $\text{PdCl}_2$  (dtbpf) (CAS 95408-45-0) (45 mg, 0,069 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el agua y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 63%). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ , 244,1; m/z encontrado 245,1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,78 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,99 (dd,  $J$  = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J$  = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

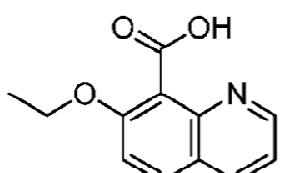
25

Etapa B: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (265 mg, 1,09 mmol) en THF (4 mL) se añadió 2 M de NaOH (2 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío para eliminar el THF. Después, se añadió 1 M HCl (ac) y la fase acuosa se extrajo con 10: 1 de DCM/2,2,2-trifluoroetanol (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el producto intermedio A-24, que se utilizó sin más purificación en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ , 230,1; m/z encontrado 231,1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12,63 (s, 1H), 8,86 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,77 (dd,  $J$  = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J$  = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

35

Intermedio A-25: Ácido 7-etoquinolina-8-carboxílico

40



45

Etapa A: Ácido 7-metoxiquinolina-8-carboxílico. En lotes separados (1 g) una mezcla de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (11 g, 66 mmol) y acroleína (4,8 ml, 72 mmol) en 1,4-dioxano (66 mL) se calentó en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. Después de combinar las reacciones, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (2,8 g, 20%). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , 203,1; m/z encontrado 204,0 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

50

Etapa B: Ácido 7-hidroxiquinolina-8-carboxílico. El compuesto del título de la Etapa A (2,9 g, 14,1 mmol) en HBr (14 mL) se calentó a 90°C durante 1 h. Después se concentró la mezcla, se lavó con  $\text{PhCH}_3$  y se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes.

55

Etapa C: Etilo 7-etoquinolina-8-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa B (800 mg, 3,9 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,4 g, 10,4 mmol) en DMF (15 mL) se añadió yodoetano (560 ml, 6,9 mmol). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , 245,1; m/z encontrado 246,0 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

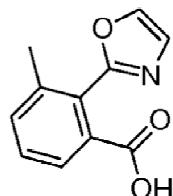
60

Etapa D: Ácido 7-etoquinolina-8-carboxílico. Para el compuesto del título de la Etapa C (1,3 g, 5,4 mmol) en THF (22 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (11 mL) se añadió hidrato de LiOH (675 mg, 16,5 mmol) y MeOH. La mezcla se calentó a 67°C durante 12 h. Se añadió más hidrato de LiOH (675 mg, 16,5 mmol) y el calentamiento se continuó a 70°C durante 1 día. Se añadió más hidrato de LiOH (1,4 g, 33 mmol) y el calentamiento se continuó a 75°C durante 1 día.

La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó a pH = 3 con 1 N HCl (ac) y se concentró. La purificación mediante HPLC prep dio el compuesto del título (1 g, 84%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>, 217,1; m/z encontrado 218,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Intermedio A-27: Ácido 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoico

10



15

Etapa A: Etilo 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió acetato de 2-yodo-3-metilobenzoato (627 mg, 2,16 mmol) y 2-(tributilestannilo)oxazol (0,54 ml, 0,07 mmol) en DME (2,59 mL). La solución se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y luego Cul (21 mg, 0,11 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (125 mg, 0,11 mmol) se añadieron. La reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó a 150°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% Et OAc en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (333 mg, 67%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, 231,1; m/z encontrado 232,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20

Etapa B: 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoico. Para el compuesto del título de la etapa A se añadió (166 mg, 0,72 mmol) MeOH (7,2 mL) y NaOH 1M (aq) (7,2 mL). MeOH se evaporó y después se añadió 1 M HCl (aq). A la solución se añadió DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (145 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

25

30

35

40

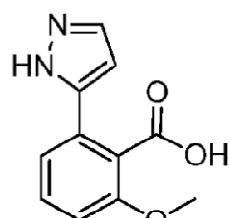
45

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-28	Ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 72
A-29	Ácido 1H-indol-7-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 1670-83-3

50 Intermedio A-30: Ácido 2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)benzoico

55

60



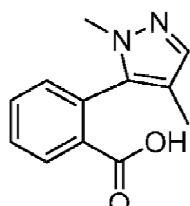
Etapa A: Etilo 2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió acetato de 2-bromo-6-metoxibenzoato (500 mg, 1,54 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (330 mg, 1,70 mmol) en DME (10 mL) y agua (2 mL). Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (259 mg, 3,09 mmol) se añadió luego seguido por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (89 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos. Se calentó entonces la

mezcla de reacción a 100°C durante h en el microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc y DCM. La solución bruta se concentró a vacío y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (10-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 33%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 246,3; m/z encontrado 247,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 0,9Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 3H).

Etapa B: Ácido 2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-24 etapa B para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 218,1; m/z encontrado 219,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (br s, 1H.), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Intermedio A-31: Ácido 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)benzoico

15



20

25

Etapa A: 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)benzoato. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-30 etapa A para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 230,1; m/z encontrado 231,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

30

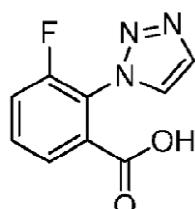
Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-33	Ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico		Disponible comercialmente, CAS 132715-69-6

40

Etapa B: Ácido 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)benzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (680 mg, 2,95 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió 4 M LiOH (4 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. MeOH se retiró y se añadió HCl hasta pH = 2. Sólidos de color blanco se precipitaron de la mezcla de reacción y el precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se recogió para dar el producto intermedio A-31, que se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 216,1; m/z encontrado 217,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8,1,5 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Intermedio A-33: Ácido 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzoico

50



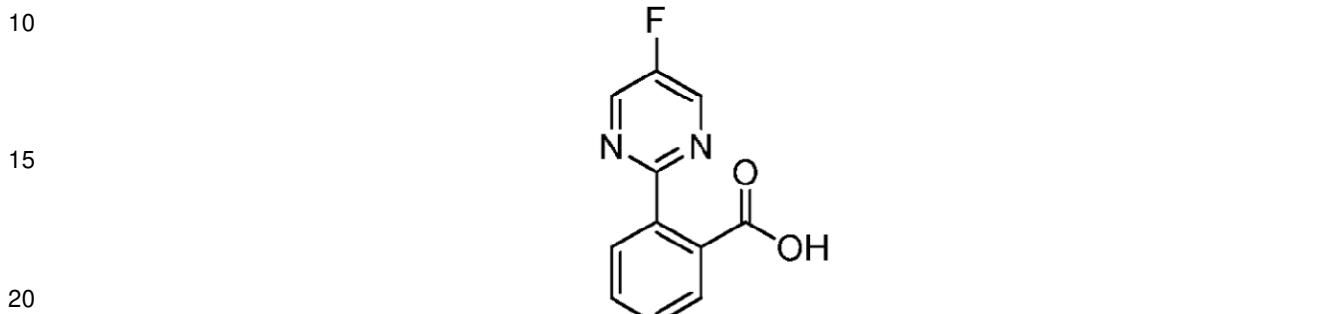
55

60

A 3-fluoro-2-yodobenzoico (4,5 g, 16,9 mmol) disuelto en dioxano (33,8 mL) y H<sub>2</sub>O (0,09 mL) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,02 g, 33,8 mmol), Cul (161 mg, 0,85 mmol), 2H-1,2,3-triazol (1,96 ml, 33,8 mmol), y trans-N, N-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina (0,53 ml, 3,38 mmol). La mezcla se calentó luego a 100°C durante la noche, se enfrió a

temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Después, la capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. De este concentrado se precipitó un sólido para proporcionar el intermedio A-33 (285 mg, 8%). MS (ESI) masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 207,0; m/z encontrado 208,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 6,81-6,77 (m, 1H), 6,46 - 6,40 (m, 2H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H).

5 Intermedio A-34: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico.



Etapa A: 5-fluoro-2-yodopirimidina. A una solución de 2-cloro-5-fluoropirimidina (4 ml, 32 mmol) en propionitrilo (33 mL) se añadió clorotrimetilsilano (12 mL, 97 mmol) y yoduro de sodio (15 g, 97 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó. El residuo se recogió en EtOAc y una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,82 g, 39%).

25

30

35

40

45

50

55

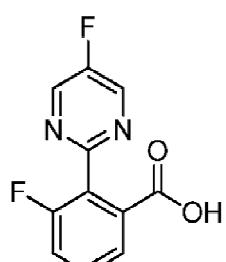
60

65

Etapa B: 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzonitrilo. En un vial de microondas se disolvió ácido 2-cianofenilborónico (500 mg, 3,40 mmol) en THF (15 mL), y la mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub>. Despues, el compuesto título de la etapa A (915 mg, 4,08 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 g, 10,2 mmol), agua (5 mL) y PdCl<sub>2</sub> (dtbpf) (CAS 95408-45-0) (89 mg, 0,14 mmol) se añadieron, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a través de calentamiento por microondas a 75°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el agua y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 41%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>, 199,1; m/z encontrado 200,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico. Una solución del compuesto del título de la etapa B (1,24 g, 6,22 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 mL) y agua (6 ml) se agitó a 80°C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la fase acuosa se extrajo con DCM (2X). Se añadió una solución de 20 M NaOH (11 mL) a la capa acuosa hasta pH ~ 3-4. La capa acuosa se extrae de nuevo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (672 mg, 50%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 218,1; m/z encontrado 219,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio A-35: Ácido 3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico.



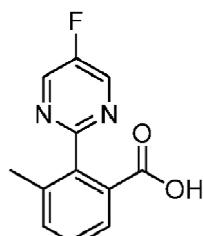
Preparado análogamente al intermedio A-34, sustituyendo el ácido 2-cianofenilborónico con ácido borónico (2-ciano-6-fluorofenilo) (CAS 656235-44-8). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 236,0; m/z encontrado 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio A-36: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilbenzoico

65

5

10



Etapa A: 2-(5-fluoropirimidina-2-il)-3-metilbenzoato. Una solución de metilo 3-metilo-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (CAS 887234-98-2) (3 g, 11 mmol) en THF (30 mL) se desgasificó con N<sub>2</sub>. A continuación, se añadieron 2-cloro-5-fluoropirimidina (1,6 ml, 13,04 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,45 g, 32,6 mmol), agua (10 mL), y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (354 mg, 0,434 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el agua y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 40%).

Etapa B: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-il)-3-metilbenzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (1,46 g, 5,93 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió 1 M NaOH (12 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se diluyó con agua hasta pH = 10. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. La capa acuosa se acidificó adicionalmente con 12 M HCl<sub>(ac)</sub> hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 83%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 232,1; m/z encontrado 233,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

35

40

45

50

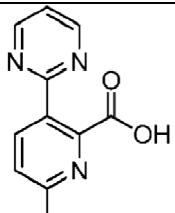
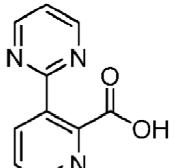
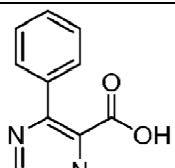
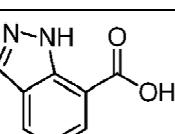
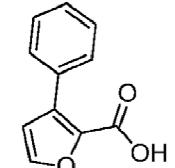
55

60

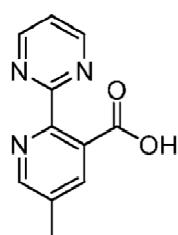
	Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
	A-37	Ácido 2-(pirimidina-2-il)benzoico		Disponible comercialmente, CAS 400892-62-8
	A-38	Ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico		Preparado de manera análoga a WO 2011/050200 Intermedio 47, Ejemplo 160
	A-39	Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico		Disponible comercialmente, CAS 1369497-44-8
	A-40	Ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolínico		2012/089606 Intermedio D40.

65

(continúa)

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-41	Ácido 6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolínico		WO 2010/122151 Intermedio D28
A-42	Ácido 3-(pirimidina-2-ilo)picolínico		WO 2010/122151 Intermedio D105
A-43	Ácido 3-fenilpirazina-2-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 2881-85-8
A-44	Ácido 1H-indazol-7-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 677304-69-7
A-45	Ácido 3-fenilfuran-2-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 169772-63-8

40 Intermedio A-46: Ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotínico.



55 Etapa A: Se disolvió 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotinato. A un tubo sellado que contiene 2-cloro-5-metilnicotinato (CAS 65169-43-9) (745 mg, 4,01 mmol), Cul (38 mg, 0,2 mmol), LiCl (169 mg, 4,01 mmol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (231 mg, 0,2 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió 2-(tributilestannilo)pirimidina (1,5 ml, 4,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante chromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (494 mg, 52%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 229,1; m/z encontrado 229,99.

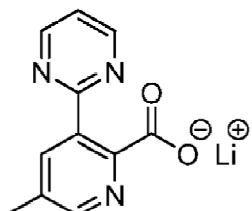
60 Etapa B: Ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotínico. A una solución del compuesto del título de la etapa A (466 mg, 2,03 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió 10 M NaOH (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó y el producto bruto se diluyó con agua y se acidificó con

6 M HCl (<sub>ac</sub>) hasta pH = 3. La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con iPrOH al 20% en CHCl<sub>3</sub> (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (432 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,90 (br. S, 2H), 8,64 (br. S, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (br. S, 1H), 2,51 (s, 3H).

5

Intermedio A-47: Litio 5-metilo-3-(pirimidina-2-il)picolinato.

10



15

20

Etapa A: Se disolvió 5-metilo-3-(pirimidina-2-il)picolinato. Preparado análogamente a A-46 intermedia, etapa A sustituyendo metilo 2-cloro-5-metilnicotinato con metilo 3-bromo-5-metilopicolinato. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 229,1; m/z encontrado 230,0 [M+H]<sup>+</sup>.

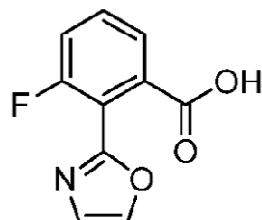
25

Etapa B: Litio 5-metilo-3-(pirimidina-2-il)picolinato. A una solución del compuesto del título de la etapa A (592 mg, 2,58 mmol) en THF (5 mL) se añadió 4 M LiOH (0,8 mL) y agua (1,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se retiró y la mezcla de reacción en bruto se colocó bajo vacío durante la noche para dar el compuesto del título (591 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,39, 8,23 (br s, 1H), -8,18 (m, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

30

Intermedio A-48: Ácido 3-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoico.

35



40

45

Etapa A: 2-bromo-N-(2,2-dimetoxi-etilo)-6-fluorobenzamida. A una solución de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (2 g, 9,1 mmol) en DMF (27 mL) se añadió HBTU (5,20 g, 13,7 mmol) y DIPEA (4,7 ml, 27 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió 2,2-dimetoxietilamina (1,3 ml, 11,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-25% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,3 g, 82%).

55

Etapa B: 2-(2-bromo-6-fluorofenilo)oxazol. A P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (6,4 g, 22,6 mmol) se añadió ácido metanosulfónico (52 ml, 801 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió el compuesto del título de la etapa A (2,3 g, 7,54 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a 140°C durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> acuosa en hielo. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (0-10% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,5 g, 82%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrFNO, 240,95; m/z encontrado 242,0 [M+H]<sup>+</sup>.

60

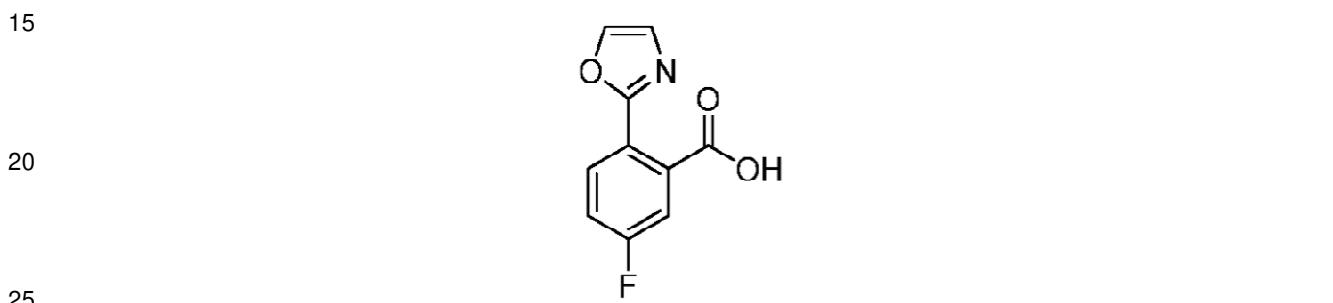
Etapa C: Se disolvió 3-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoato. Una solución del compuesto del título de la etapa B (2,18 g, 8,99 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (40 mg, 0,18 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (199 mg, 0,36 mmol), y Et<sub>3</sub>N (3,7 ml, 27 mmol) en 1: 1 MeOH/1,4-dioxano (36 mL) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 15 min. Después, la mezcla se agitó a 95°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y

65

se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-12% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,7 g, 83%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>3</sub>, 221,1; m/z encontrado 222,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5           Etapa D: Ácido 3-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoico. A una solución del compuesto del título de la etapa C (1,65 g, 7,46 mmol) en MeOH (22 mL) se añadió 2 M NaOH (7,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con 1 M HCl (ac) y los disolventes se evaporaron a vacío. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (905 mg, 58%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>3</sub>, 207,0; m/z encontrado 208,0 [M+H]<sup>+</sup>. MP = 182°C.

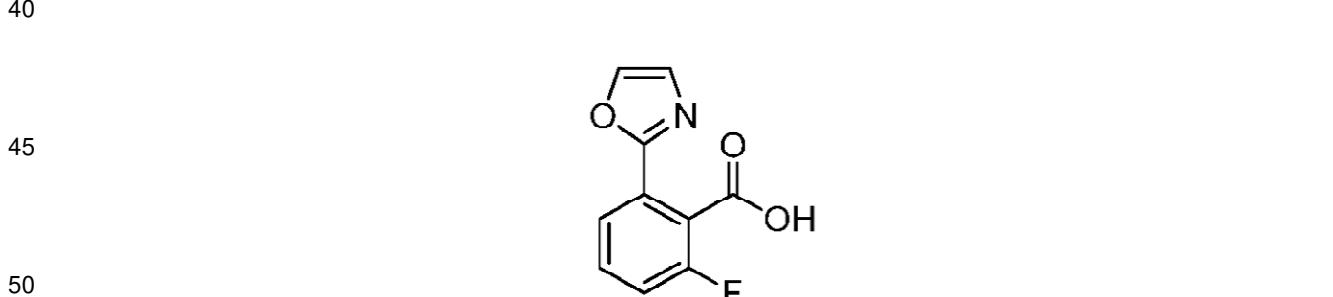
10           Intermedio A-49: 5-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoico.



30           Etapa A: Metilo 5-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoato. A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzoato (1,1 g, 4,8 mmol) y 2-(tri-n-butilestannilo)oxazol (1,3 ml, 6,2 mmol) en tolueno (14 mL) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (550 mg, 0,476 mmol), y la mezcla de reacción se calentó mediante calentamiento por microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos, seguido de una segunda columna de 0-10% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (553 mg, 52%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>3</sub>, 221,1; m/z encontrado 222,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35           Etapa B: Ácido 5-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 48, etapa D, para dar el compuesto del título (858 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>3</sub>, 207,0; m/z encontrado 208,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40           Intermedio A-50: Ácido 2-fluoro-6-(oxazol-2-il)benzoico.



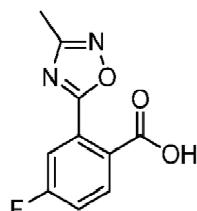
55           Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 48, sustituyendo el ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico con ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico. MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>3</sub>, 207,0; m/z encontrado 208,0 [M+H]<sup>+</sup>.

60           Intermedio A-51: Ácido 4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico

65

5

10



Etapa A: 5-(2-bromo-5-fluorofenilo)-3-metilo-1,2,4-oxadiazol. A una solución de cloruro de bromo-5-fluorobenzoilo (2,17 g, 9,13 mmol) en THF (18 mL) se añadió DIPEA (1,7 ml, 10 mmol). Después, se añadió oxima de acetamida (676 mg, 9,13 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,35 g, 57%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrFN<sub>2</sub>O, 255,96; m/z encontrado 257,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: Ácido 4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 48, etapas C y D, para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 222,0; m/z encontrado 223,0 [M+H]<sup>+</sup>.

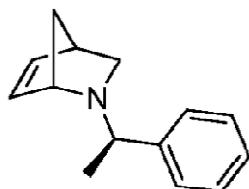
#### Ruta enantiopuros A (2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol):

25

Intermedio B-1: (1S, 4R)-2-((R)-1-feniletilo)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno

30

35



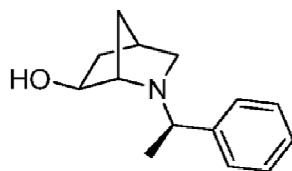
Intermedio B-1 se preparó de acuerdo con el procedimiento de C. Chiu et al. [Synthetic Communications 1996, 26, 577-584] con la sustitución de (+)-α-metilo-bencilamina para (-)-α-metilo-bencilamina y ácido tartárico de D-dibenzóilo para ácido tartárico de L-dibenzóilo. MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N, 199,1; m/z encontrado 200,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36-7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 5,7, 2,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,05 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 4H).

Intermedio B-2: (1S, 4R, 6S)-2-((R)-1-feniletilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ol

50

55



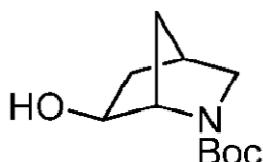
Intermedio B-2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191] en un sustrato similar. Se añadió una solución 1 M de BH<sub>3</sub>-THF (1 M de BH<sub>3</sub>-THF en THF, 359,3 ml, 359,3 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición a una solución agitada del compuesto intermedio B-1 (35,8 g, 179,6 mmol) en THF (359 ml) a 0°C. Tras la adición completa de BH<sub>3</sub>-THF, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Entonces, el exceso de BH<sub>3</sub> se inactivó con una solución de THF-H<sub>2</sub>O. Se añadió una solución de 3 M NaOH (132 mL) seguido de la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% p/p en H<sub>2</sub>O, 140 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 1,5 h. Después, la mezcla bifásica se enfrió a temperatura ambiente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 g) en una porción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se re-disolvió en

DCM. La mezcla de reacción bruta se lavó con H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Entonces los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite claro, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5-10% (con 10% 2 MNH<sub>3</sub>) en DCM) para dar el Intermedio B-2 como un aceite claro (20,2 g, 93,0 mmol, 52%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO, 217,2; m/z encontrado 218,1

[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,1, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

10 Intermedio B-3: (1S, 4R, 6S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

15



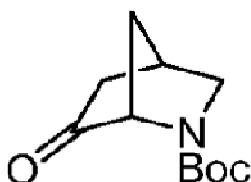
20

A una solución de B-2 intermedio (500 mg, 2,3 mmol) en EtOH (11,5 mL) se añadió Boc<sub>2</sub>O (603 mg, 2,76 mmol) y 10% en peso de Pd/C Degussa húmedo (490 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> ( globo) a temperatura ambiente durante 22 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta un aceite claro para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 213,1; m/z encontrado 158,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 4,08-3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,18 - 3,9 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 28,1, 9,2 Hz, 1H), 2,18 - 1,37 (m, 14H).

30

Intermedio B-4: (1S, 4R)-terc-butilo 6-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

35



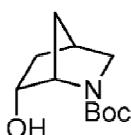
40

A una solución de B-3 intermedio (7 g, 33 mmol) en EtOAc (219 mL) se añadió IBX (24,5 g, 39,4 mmol), y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a 80°C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró hasta un sólido blanco. La mezcla de reacción en bruto se volvió a disolver en EtOAc y se lavó una vez con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 5%. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2X) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar intermedios B-4 como un sólido amarillo claro (6,12 g, 28,9 mmol, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, 211,1; m/z encontrado 156,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,32 - 4,04 (m, 1H), 3,45 (ddd, J = 9,6, 3,1, 1,8 Hz, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 18,0, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

55

Intermedio B-5: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

60



65

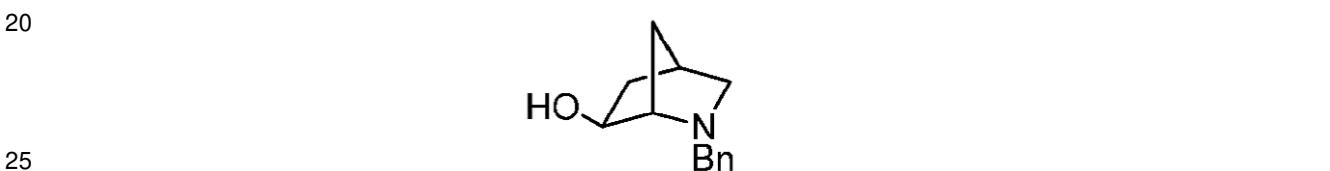
Se añadió solución AIM de L-Selectrida (1 M en THF, 19,8 ml, 19,8 mmol) a una solución del compuesto

intermedio B-4 (1,67 g, 7,91 mmol) en THF seco (40 mL) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y una solución de 3M NaOH (8,4 mL) se añadió seguido de una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% p/p en H<sub>2</sub>O, 4,3 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla bifásica se concentró al vacío para eliminar el THF y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite, que se purificó adicionalmente por cromatografía de gel de sílice (10-90% de EtOAc en hexanos), para dar el compuesto intermedio B-2 como un sólido blanco (1,16 g, 5,44 mmol, 67%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 213,1; m/z encontrado 158,1 [M+2H-<sup>1</sup>But]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 4,38 - 4,10 (m, 2H), 3,36 (br. s, 1H), 3,09 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 2,54 - 1,38 (m, 14H), 1,16 - 1,00 (m, 1H).

Intermedio B-5 también se puede preparar a partir de (1S, 4R)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona disponibles comercialmente. El procedimiento es el siguiente:

**Enantiopuro Ruta B (2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol):**

Intermedio B-6: (1S, 4R, 6S)-2-bencilo-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol



30 A un matraz de fondo redondo que contiene (1S, 4R)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona comercialmente disponible (2,0 g, 18,3 mmol), en THF (100 mL) a 0°C se añadió una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF, 40,3 ml, 40,3 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a refljo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O (15 mL). Celite y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido se añadieron a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con THF. Bromuro de bencilo (2,4 ml, 20,2 mmol) y una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 g en 30 mL de H<sub>2</sub>O) se añadieron al filtrado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar (1S, 4R)-2-bencilo-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno como un aceite amarillo, el cual se hidroboró directamente de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191]. El alcohol crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-15% MeOH (con NH<sub>4</sub>OH al 5%) en DCM) para dar el compuesto intermedio B-6 como un aceite claro (2,66 g, 13,1 mmol, 71% en 3 etapas). MS (ESI) masa calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,06 (br. s, 1H), 2,51 (dt, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 1H).

45 Intermedio B-7: (1S, 4R, 6R)-2-bencilo-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol



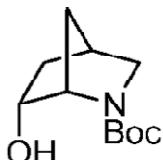
60 Intermedio B-7 se preparó a partir de Intermedio B-6 según el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191]. MS (ESI) masa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 203,1; m/z 204,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,56 (s, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,80 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,99 (dt, J = 13,3, 2,9 Hz, 1H).

65

Intermedio B-5: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

5

10



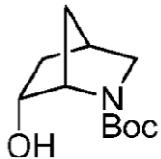
A una solución de intermedio B-7 (3,41 g, 16,8 mmol) en EtOH (168 mL) se añadió Boc<sub>2</sub>O (5,49 g, 25,2 mmol) y 20% en peso de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2,36 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> ( globo) a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a un aceite claro, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (10-60% de EtOAc en hexanos), para dar el compuesto intermedio B-5 como un sólido blanco (3,1 g, 1,5 mmol, 87%).  $[\alpha]_D^{20} -11,2$  (c 0,0065, MeOH). MS (ESI masa calculada para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 213,1; m/z 158,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 4,39 - 4,12 (m, 2H), 3,35 (br s, 1H), 3,08 (dd, J = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 2,56-1,39 (m, 14H), 1,15 - 0,99 (m, 1H).

#### Ruta racémica (2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol):

- 25 Intermedio B-8: (R/S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

30

35

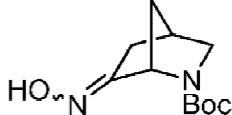


Intermedio B-8 se preparó a partir de (R/S)-terc-butilo 6-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato disponible comercialmente siguiendo el procedimiento de R. Nencka et. Alabama. [Tetrahedron 2012, 68, 1286-1298]. MS (ESI masa calculada para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 213,1; m/z 158,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d). δ 4,39-4,08 (m, 2H), 3,36 (s ancho, 1H), 3,10 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 2,56-1,41 (m, 14H), 1,17 - 1,01 (m, 1H).

#### Enantiopuro Ruta (2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amina):

- 45 Intermedio B-9: (1S, 4R)-terc-butilo 6-(hidroximino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

50

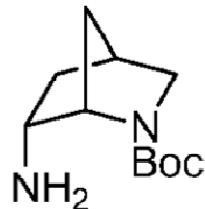


55

A un matraz que contiene Intermedio B-4 (1,0 g, 4,7 mmol) disuelto en EtOH (20 mL) se añadió NEt<sub>3</sub> (2,0 ml, 14,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (789 mg, 2,40 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a refluxo. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). A continuación, los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el intermedio B-9 como un sólido de color sólido (1,018 g) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 226,1; m/z encontrado 171,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,71 y 7,41 (2s, 1H), 4,62 y 4,48 (2s, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

- 65 Intermedio B-10: (1S, 4S, 6R)-terc-butilo 6-amino-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato

5



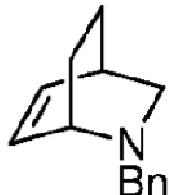
10

Una mezcla de  $\text{NiCl}_2$  (1,15 g, 8,84 mmol) y el intermedio B-9 (1,0 g, 4,4 mmol) en MeOH (30 mL) se enfrió a -35°C y  $\text{NaBH}_4$  (3,34 g, 88,4 mmol) se añadió en porciones a la mezcla de reacción durante 30 min. Tras la adición completa de  $\text{NaBH}_4$ , la mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos adicionales y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se concentró bajo presión reducida hasta un residuo de color pardo oscuro, que se volvió a disolver en una mezcla de DCM y solución de NaOH acuosa al 15%, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el intermedio B-10 (209 mg). A continuación, se añadió una solución 5 N  $\text{NH}_4\text{OH}$  a la capa acuosa junto con DCM, NaCl, y Celite y después de varios minutos de agitación, la mezcla se filtró para eliminar los sólidos. Después, el filtrado se transfirió a un embudo de separación, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el intermedio B-10 (582 mg) adicional que se combinó con la fracción de arriba para proporcionar el producto intermedio B-10 (791 mg) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ , 212,2; m/z encontrado 213,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,13 - 3,92 (m, 1H), 3,41 - 3,27 (m, 2H), 2,99 (dd, *J* = 24,3, 9,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,47 (s, 10H), 1,22 - 1,07 (m, 2H), 0,85 - 0,74 (m, 1H).

#### Ruta A (2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol y 2-azabiciclo[2.2.2]octan-6-amina):

30 Intermedio C-1: (R/S)-2-bencilo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-eno

35

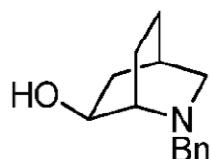


40

45 Intermedio C-1 se preparó de acuerdo con el procedimiento de S. Larsen et al. [J. A.m. Chem. Soc. 1985, 107, 1768-1769]. A una solución de fenilmetanamina (3,92 g, 27,3 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) se añadió formaldehído acuoso (2,03 ml, 27,3 mmol, 37% en peso en  $\text{H}_2\text{O}$ ). Después de 2 minutos, se añadió 1,3-ciclohexadieno (2 mL, 21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x). La capa orgánica se desecharon y la capa acuosa se basificó con KOH sólido y se extrajo adicionalmente con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró. El concentrado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (DCM al 100% a 100% MeOH (con 10% 2 M  $\text{NH}_3$ ) en DCM) para dar C-1 intermedio como un aceite marrón, que contenía impurezas menores. se utilizó Intermedio C-1 sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$ , 199,1; m/z encontrado 200,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Intermedio C-2: (R/S)-2-bencilo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-ol

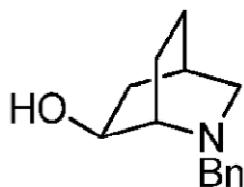
60



65

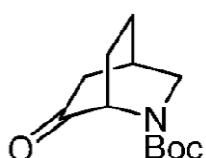
Intermedio C-2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191] en un sustrato similar. Se añadió una solución 1 M de BH<sub>3</sub>-THF (1 M de BH<sub>3</sub>-THF en THF, 1,11 L, 1,11 mol) gota a gota mediante un embudo de adición a una solución agitada del compuesto intermedio C-1 (37 g, 186 mmol) en THF (250 mL) a 0°C. Tras la adición completa de BH<sub>3</sub>-THF, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Entonces, el exceso de BH<sub>3</sub> se inactivó con una solución de THF-H<sub>2</sub>O. Se añadió una solución de 4 M NaOH (100 mL) seguido de la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% p/p en H<sub>2</sub>O, 100 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. Después, la mezcla bifásica se enfrió a temperatura ambiente y se añadió en porciones K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el THF. NaCl sólido se añadió a la capa acuosa restante y la mezcla bruta se extrajo con EtOAc (3X). Entonces los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite amarillo-naranja, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos seguido de 10% MeOH (con 10% 2 M NH<sub>3</sub>) en DCM) para dar intermedio C-2 como un aceite amarillo (20,7 g, 95,3 mmol, 51%), que contenía impurezas menores. Se utilizó intermedio C-2 sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO, 217,2; m/z encontrado 218,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Intermedio C-3: (R/S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabaciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



20 A una solución del compuesto intermedio C-2 (20,7 g, 95,3 mmol) en EtOH (477 mL) se añadió Boc<sub>2</sub>O (27,1 g, 124 mmol) y 10% en peso de Pd/C Degussa húmedo (5 g, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> ( globo) a temperatura ambiente durante 48 h. El análisis de la mezcla de reacción bruta mostró que la mayoría de la mezcla era la amina desprotegida, 2-azabaciclo[2.2.2]octan-6-ol. Se añadió un equivalente adicional de Boc<sub>2</sub>O (27,1 g, 124 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta un aceite amarillo para dar intermedio C-3, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

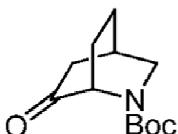
30 Intermedio C-4A: (R/S)-terc-butilo 6-oxo-2-azabaciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



35 A una solución de intermedio C-3 (21,6 g, 95,0 mmol) en EtOAc (380 mL) se añadió IBX (31,9 g, 114 mmol), y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a 80°C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se volvió a disolver en EtOAc y se lavó una vez con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 5%. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2X) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron hasta un residuo marrón. El concentrado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (0-35% de EtOAc en hexanos), para dar el producto intermedio C-4A como un sólido amarillo. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. La HPLC analítica utilizó una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 2 minutos y luego se mantuvo a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (Temperatura = 45°C). Ta = 1,91 min a 280 nm.

40 Intermedio C-4B: (1S, 4R)-terc-butilo 6-oxo-2-azabaciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

5



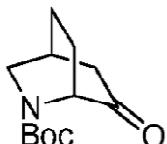
10

El compuesto del título se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Intermedio C-4A realizado usando una columna Chiraldak IC (5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm), fase móvil de 20% iPrOH: 80% de CO<sub>2</sub>, y un flujo de tasa de 80 mL/min (temperatura = 35°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 250 nm. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiraldak IC (5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm), fase móvil de 20% iPrOH + (0,3% iPrNH<sub>2</sub>): 80% de CO<sub>2</sub>, y una velocidad de flujo de 3 mL/min durante 7 minutos (Temperatura = 35°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 250 nm. Pureza enantiomérica 100%, que eluye en un pico (1,56 min tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  4,42-4,15 (m, 1H), 3,62 - 3,34 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 3H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1 Hz, 1,66 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio C-4C: (1R, 4S)-terc-butilo 6-oxo-2-azabicielo[2.2.2]octano-2-carboxilato

25

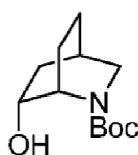
30



El compuesto del título se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Intermedio C-4A realizado utilizando una columna Chiraldak IC (5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm), fase móvil de 20% iPrOH: 80% de CO<sub>2</sub>, y una tasa de flujo de 80 mL/min (temperatura = 35°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 250 nm. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiraldak IC (5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm), fase móvil de 20% iPrOH + (0,3% iPrNH<sub>2</sub>): 80% de CO<sub>2</sub>, y una velocidad de flujo de 3 mL/min durante 7 minutos (Temperatura = 35°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 250 nm. Pureza enantiomérica 100%, que eluye en un pico (2,18 min tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  4,41-4,13 (m, 1H), 3,57 - 3,31 (m, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 1,96-1,86 (M, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1 Hz, 1,67 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

45 Intermedio C-5A: (R/S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabicielo[2.2.2]octano-2-carboxilato

50



55

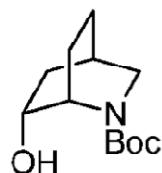
Se añadió solución AIM de L-Selectrida (1 M en THF, 1,7 ml, 1,7 mmol) a una solución del compuesto intermedio C-4A (150 mg, 0,666 mmol) en THF seco (3 mL) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y una solución de 3M NaOH (0,71 mL) se añadió seguido de una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% p/p en H<sub>2</sub>O, 0,37 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla bifásica se concentró al vacío para eliminar el THF y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100% en hexanos), para dar el intermedio C-5A como un sólido blanco (114 mg, 0,502 mmol, 75%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,97-3,86 (m, 2H), 3,38 - 3,20 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,62 - 1,48

(m, 3H), 1,46 (d, J = 4,9 Hz, 9H), 1,43 - 1,37 (m, 1H).

Intermedio C-5B: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

5

10



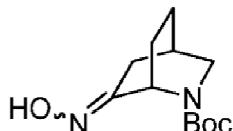
15

Intermedio C-5B se preparó de manera análoga al Intermedio C-5A sustituyendo Intermedio C-4A racémico para enantiopuro Intermedio C-4B. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{21}NO_3$ , 227,2; m/z encontrado 172,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

Intermedio C-6A: (R/S)-terc-butilo 6-(hidroxiimino)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

20

25



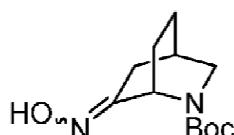
30

A un matraz que contiene Intermedio C-4A (324 mg, 1,44 mmol) disuelto en EtOH (5 mL) se añadió NEt<sub>3</sub> (1 ml, 7,2 mmol), y clorhidrato de hidroxilamina (300 mg, 4,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se secaron después con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto intermedio C-6A como un sólido púrpura (351 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{20}N_2O_3$ , 240,2; m/z encontrado 184,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

Intermedio C-6B: (1S, 4R)-terc-butilo 6-(hidroxiimino)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

40

45



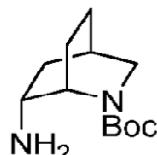
50

Intermedio C-6B se preparó de manera análoga al Intermedio C-6A sustituyendo Intermedio C-4A racémico para Intermedio C-4B enantiopuro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{20}N_2O_3$ , 240,2; m/z encontrado 241,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio C-7A: (R/S)-terc-butilo 6-amino-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

55

60



65

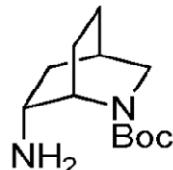
Una mezcla de NiCl<sub>2</sub> (373 mg, 2,88 mmol) y el intermedio C-6A (346 mg) en MeOH (12 mL) se enfrió a -35°C y NaBH<sub>4</sub> (1,09 g, 28,8 mmol) se añadió en porciones a la mezcla de reacción. Tras la adición completa de NaBH<sub>4</sub>, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O. Se añadió Celite y la mezcla de reacción en bruto se agitó durante 30 min. La

mezcla de reacción bruta se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida hasta un residuo de color pardo oscuro, que se volvió a disolver en una mezcla de DCM y solución de NaOH acuosa al 15%. La capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se filtraron a través de Celite, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto intermedio C-7A (308 mg) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 226,2; m/z encontrado 227,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Intermedio C-7B: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-amino-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato

10



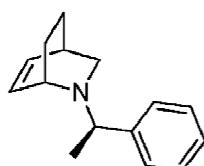
15

Intermedio C-7B se preparó de manera análoga al Intermedio C-7A sustituyendo Intermedio C-6A racémico para Intermedio C-6B enantiopuro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 226,2; m/z encontrado 227,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Vías alternativas (2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ol):

25 Intermedio C-8: (R/S)-2-((R)-1-feniletilo)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-6-ol

30

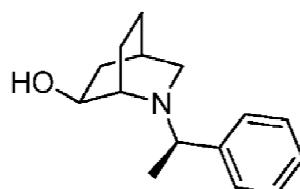


35

Intermedio C-8 se preparó de acuerdo con el procedimiento de C. Chiu et al. [Synthetic Communications 1996, 26, 577-584] en un sustrato similar. A una solución de H<sub>2</sub>O (5,4 mL) y 12 M HCl (5 mL) se añadió (+)-α-metilo bencilamina (6,95 ml, 54,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. 40 Después, se añadieron formaldehído acuoso (4,06 ml, 54,6 mmol, 37% en peso en H<sub>2</sub>O) y 1,3-ciclohexadieno (4 mL, 42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O y la mezcla de reacción en bruto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x). La fase acuosa se basificó con KOH, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x), se saturó con NaCl sólido, y se extrajo una vez más con Et<sub>2</sub>O. Los orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite naranja, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10% (con 10% 2 M NH<sub>3</sub>) en DCM) para dar C-8 intermedio como un aceite de color amarillo-naranja (ca. 3: 1 dr). Intermedio C-8 se llevó hacia adelante como una mezcla de diastereoisómeros. MS (ESI) masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N, 213,2; M/z 214,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Intermedio C-9: (R/S)-2-((R)-1-feniletilo)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-6-ol

55

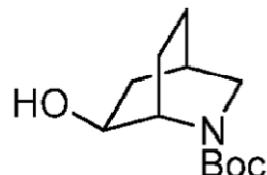


60

Intermedio C-9 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191] en un sustrato similar. Se añadió una solución 1 M de BH<sub>3</sub>-THF (1 M de BH<sub>3</sub>-THF en THF, 68 mL, 68 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición a una solución agitada del compuesto intermedio C-8 (2,88 g, 13,5 mmol) en THF (42 mL) a 0°C. Tras la adición completa de BH<sub>3</sub>-THF, la mezcla de reacción se agitó a 0°C

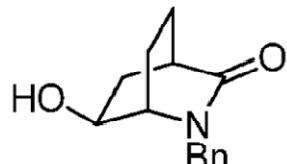
durante 2 h. Entonces, el exceso de  $\text{BH}_3$  se inactivó con una solución de THF-H<sub>2</sub>O. Se añadió una solución de 4 M NaOH (8 mL) seguido de la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% p/p en H<sub>2</sub>O, 8 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 2 h. La mezcla bifásica se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una porción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se re-disolvió en DCM. La mezcla de reacción bruta se lavó con H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Entonces los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron y el concentrado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10% (con 10% 2 M NH<sub>3</sub>) en DCM) para dar el compuesto intermedio C-9 como una espuma naranja-marrón (1,35 g, 5,84 mmol, 43%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO, 231,2; m/z encontrado 232,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Intermedio C-10: (R/S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



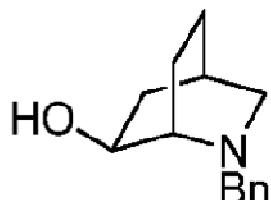
25 Intermedio C-10 se preparó de manera análoga al Intermedio C-3 sustituyendo el intermedio racemato de C-2 para Intermedio C-9 schlémico. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. Intermedio C-10 se puede llevar adelante al Intermedio C-4A, que se puede obtener como un enantiómero individual (Intermedio C-4B o C- 4C) mediante purificación quiral SFC como se describió anteriormente.

30 Intermedio C-11: (R/S)-2-bencilo-6-hidroxi-2-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ona



40 Intermedio C-11 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento en US3674793. Una mezcla de éster metílico de ácido 7-oxabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (268,0 g, 1,72 mol) y bencilamina (170,0 g, 1,58 mol) en etanol (1,3 L) se calentó a reflujo durante 20 h y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo oleoso se agitó a 200°C durante 2 h para separar por destilación los subproductos de bajo punto de ebullición. El aceite resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución de hidróxido de sodio (51,0 g, 1,27 mol) en metanol (1,0 L) y se calentó a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de salmuera (1,5 L) y agua (750 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo oleoso se trituró con éter diisopropílico (400 mL) para dar el producto intermedio C-11 (190,0 g, 0,82 mol, 48%) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, 231,1; m/z encontrado 232,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43 - 7,12 (m, 5H), 4,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,31- 3,23 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 1.91 (m, 2H), 1,79 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,16 (m, 2H).

55 Intermedio C-2: 2-bencilo-2-azabiciclo[2.2.2]octan-6-ol



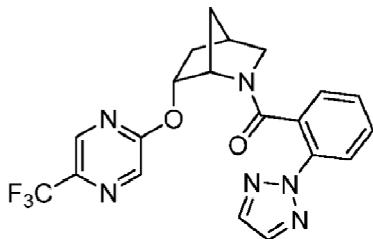
5 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (54,4 g, 1,43 mol) en THF (180 mL) bajo argón a 0°C se añadió una solución de intermedio C-11 (170,0 g, 716,4 mmol) gota a gota como una solución en THF (720 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, luego se calentó cuidadosamente a 60°C y se agitó durante 2 h. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se diluyó con éter dietílico (540 mL). Se añadió a esta suspensión decahidrato de sulfato de sodio (450 g) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se trituró con hexano (100 mL) para dar el producto intermedio C-2 (130,2 g, 0,60 mol, 84%) como un sólido blanco. MS (ESI masa calculada para 10  $C_{14}H_{19}NO$ , 217,2; m/z 218,3 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). δ 7,41- 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 4,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 1,94 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 1 H), 1,52 - 1,37 (m, 2H), 1,32 - 1,15 (m, 1H). Intermedio C-2 se puede llevar adelante al Intermedio C-4A, que se puede obtener como un enantiómero individual (Intermedio C-4B o C-4C) por purificación quirala SFC como se describió anteriormente. El compuesto de acuerdo con la invención se divulga en el Ejemplo 27, otros Ejemplos se divultan adicionalmente por referencia.

20 Ejemplo 1: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

20

25

30



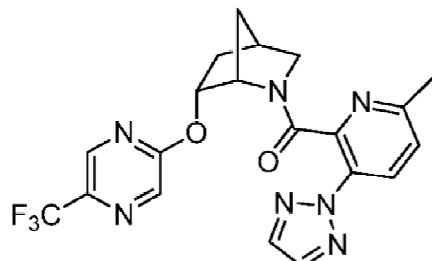
35 Etapa A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-8 (100 mg, 0,469 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (28 mg, 0,70 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (0,087 ml, 0,70 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 90°C. Después de calentarse a 90°C durante 3,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (151 mg, 0,420 mmol, 90%). MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ , 359,1; m/z encontrado 304,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d). Compuesto presente como una mezcla de rotámeros δ 8,46- 8,41 (m, 1H), 8,27 - 8,24 y 8,16 - 8,12 (2m, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 4,63-4,48 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,85 - 1,04 (m, 12H).

40 Etapa B: (R/S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (151 mg, 0,42 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (6 mL). Después de 3,25 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ , 259,1; m/z encontrado 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Etapa C: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (43 mg) y el intermedio A-1 (24 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,4 ml, 2,32 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol). Una vez completada la reacción, la purificación se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (9 mg). MS (ESI) masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ , 430,1; m/z encontrado 431,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d). Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80: 0,20), rotámero mayor informó δ 8,25 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 3H), 7,32 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,97 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

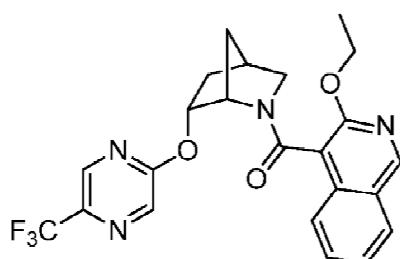
50 Ejemplo 2: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

55



15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario A-1 con intermediario A-20. MS (ESI) masa calc. para  $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ , 445,1; m/z encontrado 446,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22, rotámero mayor) reportó δ 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 3H).

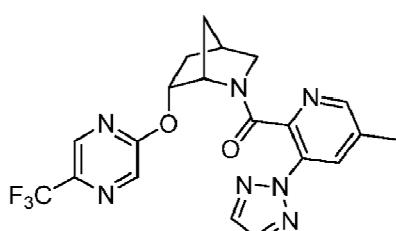
20 Ejemplo 3: (R/S)-(3-ethoxiisoquinolina-4-ilo)((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



35 Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario A-1 con intermediario A-21. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$ , 458,2; m/z encontrado 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,39 (m, 3H), 3,87 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 4H).

40 Ejemplo 4: (R/S)-5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

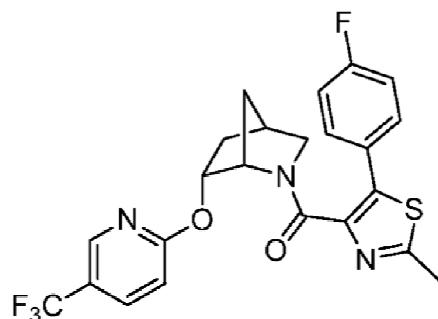
45



60 Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario A-1 con intermediario A-19. MS (ESI) masa calc. para  $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ , 445,1; m/z encontrado 446,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12, rotámero mayor informado) δ 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 5,10 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 3H).

65 Ejemplo 5: (R/S)-(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

65



15 Etapa A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedio B-8 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (56 mg, 1,41 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (340 mg, 1,87 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 80°C. Después de calentarse a 80°C durante 5,75 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) dio el compuesto del título (300 mg, 0,84 mmol, 89%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 358,2; m/z encontrado 359,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,47-8,37 (m, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 1H), 5,45 - 5,29 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,80 - 1,09 (serie ofm, 12H).

20

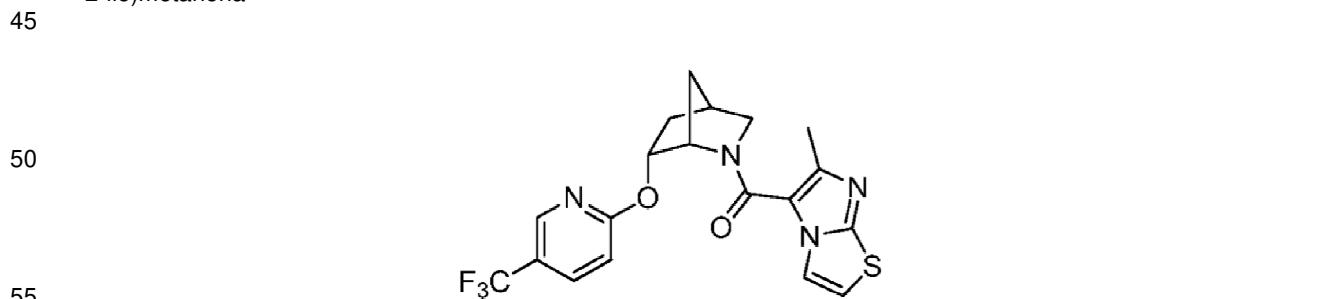
25

30 Etapa B: (R/S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Para el compuesto del título de la etapa A (300 mg, 0,84 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (5 mL). Después de 7 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (243 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Etapa C: (R/S)-(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-il)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona. Para el compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-14 (24 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol). Tras completarse, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto de título (40,3 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 477,1 m/z 478,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H).

40

45 Ejemplo 6: (R/S)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

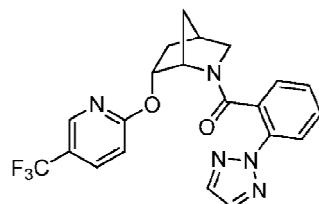


60 Preparado análogamente al Ejemplo 5 sustituyendo el intermedio A-14 con intermedio A-17. MS (ESI) masa calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 422,1; m/z encontrado 423,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,08 (s ancho, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 6,68 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,53 - 6,41 (m, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 1H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 3,87 - 3,65 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,49 (dt, J = 13,6, 3,5 Hz, 1H).

65 Ejemplo 7: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

5

10



15

20

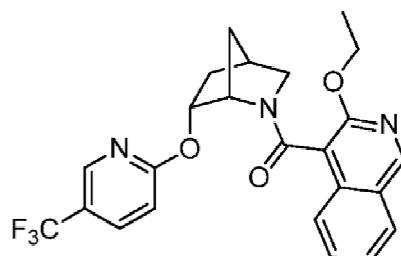
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-1. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ , 429,2; m/z encontrado 430,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 5,00 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 8: (R/S)-(3-ethoxyisoquinolina-4-il)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

25

30

35



40

45

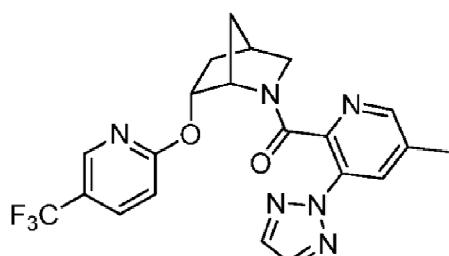
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando intermedio A-21 y purificación adicional usando Método X Shimadzu Prep. MS (ESI) masa calc. para  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ , 457,2; m/z encontrado 458,2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d). δ 8,71 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (enterrado m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,86 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 13,7, 3,8 Hz, 1H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 9: (R/S)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

50

55

60

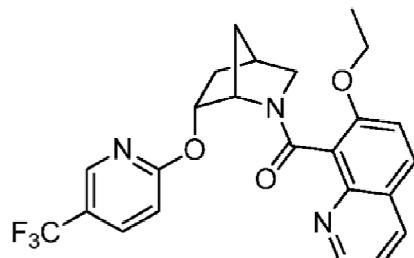


Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 7,98-7,95 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,82 (s,

2H), 7,71 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt,  $J = 10,2, 3,2$  Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,68 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J = 11,0, 1,2$  Hz, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 3H).

5 Ejemplo 10: (R/S)-(7-etoxiquinolina-8-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

10



15

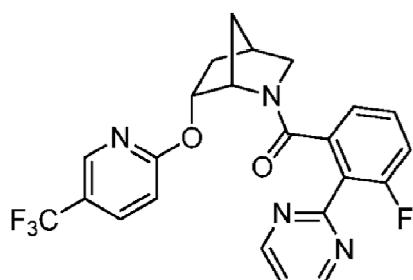
20

Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-25. MS (ESI) masa calc. para  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ , 457,2; m/z encontrado 458,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH<sub>4</sub>OH 20 mM durante 8 min y luego se mantiene a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a = 6,49$  min (rotámero mayor) a 254 nm.

30

Ejemplo 11: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

35



40

45

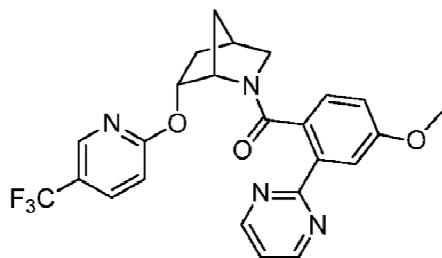
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámero informado) δ 8,86 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,79 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt,  $J = 10,2, 3,4$  Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt,  $J = 13,6, 3,6$  Hz, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 1H).

50

Ejemplo 12: (R/S)-(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

55

60



65

Al compuesto del título del Ejemplo 5 paso B (20 mg) y el intermedio A-15 (15 mg, 0,066 mmol) se añadió

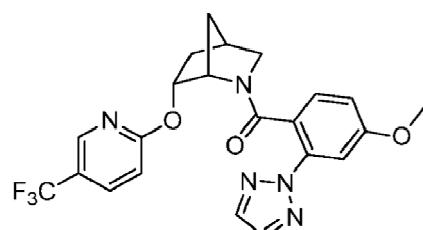
DCM (0,8 mL) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol). T<sub>3</sub>P (0,11 ml, 0,18 mmol, solución al 50% en DMF) se añadió gota a gota y la mezcla se calentó a 45°C. Al finalizar la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera saturada, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando

5 Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (9,3 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 470,2; m/z encontrado 471,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámero mayor informado). δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

10 Ejemplo 13: (R/S)-4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

15

20



25

35

Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando intermedio A-5. MS (ESI) masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 459,1; m/z encontrado 460,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

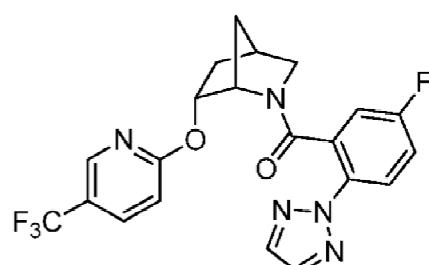
35

Un ORTEP del Ejemplo 13 se representa en la Figura 1.

Ejemplo 14: (R/S)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

40

45



50

60

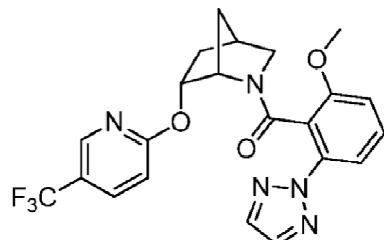
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,1; m/z encontrado 448,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 4H), 7,00 (ddd, J = 9,0, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,02 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,27 (m, 1H).

Un ORTEP del Ejemplo 14 se representa en la Figura 2.

Ejemplo 15: (R/S)-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

65

5

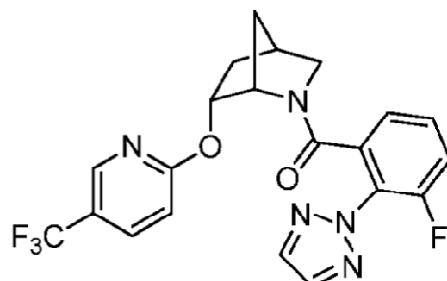


10

Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-13. MS (ESI) masa calc. para  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ , 459,2; m/z encontrado 460,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero importante informado) δ 8,00-7,95 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

20 Ejemplo 16: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

25



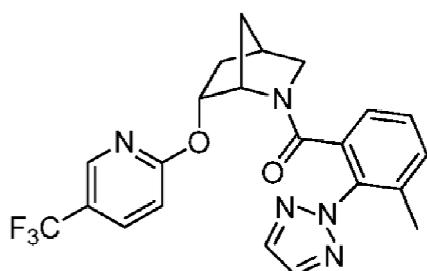
30

35

Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-16. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1; m/z encontrado 448,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 8,14 - 8,9 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,16 (ddd, J = 9,9, 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 1H).

40 Ejemplo 17: (R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

45



50

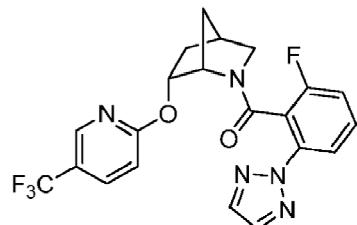
55

50 Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-22. MS (ESI) masa calc. para  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ , 443,2 m/z 444,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 5,09 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 4H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

65 Ejemplo 18: (R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-

azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

5

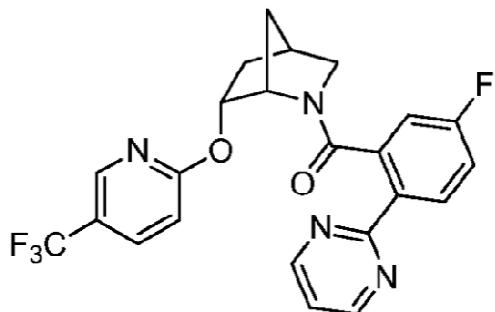


15 Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,1; m/z encontrado 448,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 4H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,61 (td, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,03 - 4,00 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 1H).

20

Ejemplo 19: (R/S)-(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

25

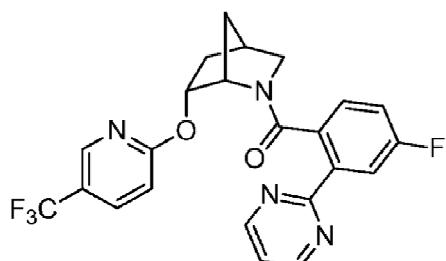


40 Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-7. MS (ESI) masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1 m/z 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 8,11 - 8,6 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H).

45

Ejemplo 20: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

50



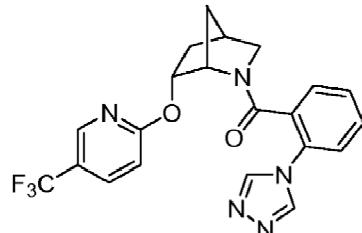
65 Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1 m/z 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de

rotámeros (0,84: 0,16), rotámero mayor informado) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,9 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

5

Ejemplo 21: (R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

10



15

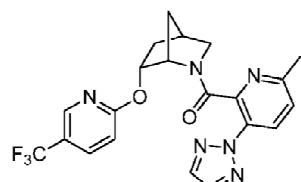
20

Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 429,1 m/z 430,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,84: 0,16), rotámero mayor reportado) δ 8,44 (s, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 3,90 (br s, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,52 - 1,33 (m, 2H), 1,05 - 0,86 (m, 1H).

25

Ejemplo 22: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

30



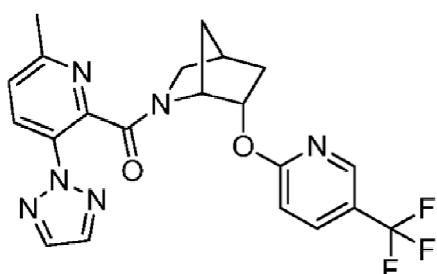
40

45

Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámero mayor informado) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 23: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R, 4S, 6S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

50



55

60

El compuesto del título, configuración absoluta confirmada por el Ejemplo 25, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quirial SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna Chiraldak IC (5um 250 x 21 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% CO<sub>2</sub>, y una velocidad de flujo de 40 mL/min (temperatura =

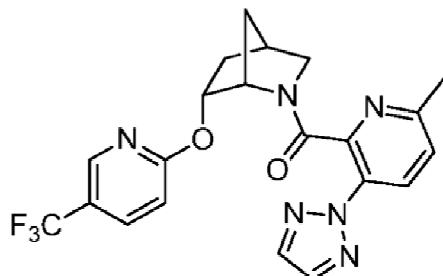
40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 270 nm. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiraldak IC (5um 250 x 4,6 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% de CO<sub>2</sub>, y una tasa de flujo de 2 mL/min durante 45 minutos (temperatura = 40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 270 nm. (Pureza enantiomérica >98%), que eluye como dos picos con un pico menor inicial seguido de un segundo pico principal (debido a rotámeros), 6,77 min y 23,40 min tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. datos de <sup>1</sup>H RMN están de acuerdo con el Ejemplo 22.

Ejemplo 24: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S, 4R, 6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

10

15

20



25

30

35

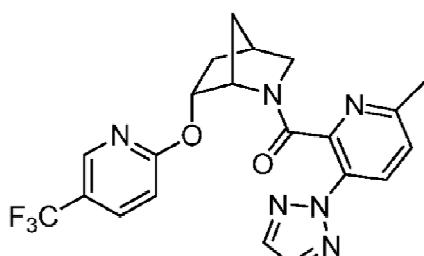
El compuesto del título, configuración absoluta confirmada por el Ejemplo 25, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quirala SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna Chiraldak IC (5um 250 x 21 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% CO<sub>2</sub>, y una velocidad de flujo de 40 mL/min (temperatura = 40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 270 nm. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiraldak IC (5um 250 x 4,6 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% de CO<sub>2</sub>, y una tasa de flujo de 2 mL/min durante 45 minutos (temperatura = 40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 270 nm. (Pureza enantiomérica > 98%), que eluye como dos picos con un pico menor inicial seguido de un segundo pico principal (debido a rotámeros), 7,75 min y 11,79 min tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. Datos de <sup>1</sup>H RMN están de acuerdo con el Ejemplo 22.

Ejemplo 25: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S, 4R, 6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

40

45

50



55

60

65

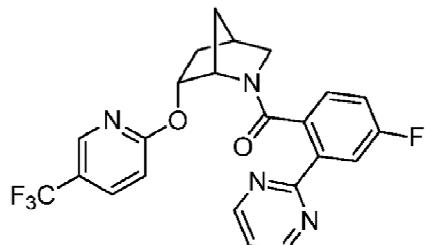
Etapa A: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (422 mg, 1,98 mmol) disuelto en DMF (8 mL) se añadió NaH (119 mg, 2,97 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (718 mg, 3,96 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 80°C. Después de calentarse a 80°C durante 4,75h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-25% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (622 mg, 1,74 mmol, 88%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 358,2; m/z encontrado 359,2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,75: 0,25)) δ 8,44 - 8,37 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m., 0,75H), 7,73 - 7,66 (m, 0,25H), 6,82 - 6,77 (m, 0,75H), 6,73 - 6,68 (m, 0,25H), 5,44 - 5,37 (m, 0,25H), 5,34 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 0,75H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 9,6, 1,3 Hz, 0,75H), 3,13 (d, J = 9,5 Hz, 0,25H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,23

(m, 3H), 1,12 (s, 7H).

Etapa B: (1S, 4R, 6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (622 mg, 1,74 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (10 mL). Despues de 2 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (507 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

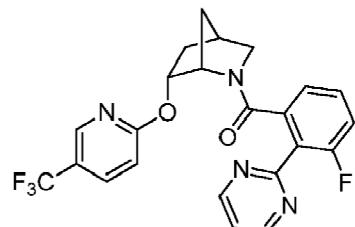
Etapa C: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S, 4R, 6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona al compuesto del título de la etapa B (100 mg) y el intermedio A-20 (84 mg, 0,37 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (0,3 ml, 1,74 mmol) y HATU (142 mg, 0,37 mmol). Tras completarse, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (112 mg). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiralpak IC (5um 250 x 4,6 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% de CO<sub>2</sub>, y una tasa de flujo de 2 mL/min durante 45 minutos (temperatura = 40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 270 nm. (100% enantiómero individual) que eluye como dos picos con un pico menor inicial seguido de un segundo pico principal (debido a rotámeros), 7,69 min y 11,90 min tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. datos <sup>1</sup>H RMN está de acuerdo con el Ejemplo 22.

Ejemplo 26: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado análogamente con el Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1 m/z 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,59 (ddd, J = 8,5, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 1H).

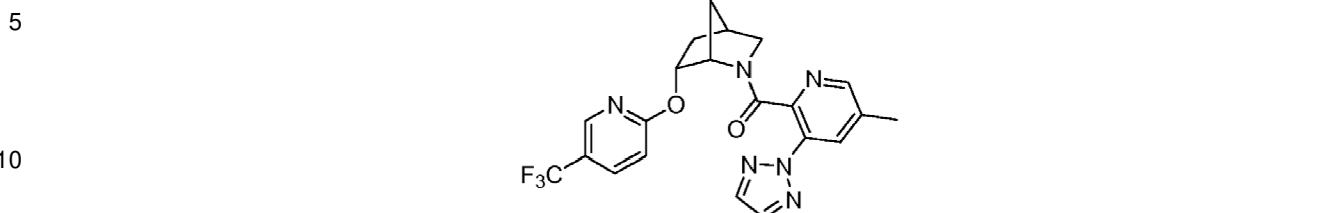
Ejemplo 27: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1 m/z 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,2 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 3H), 5,06 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,45 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,86 (m, 1H).

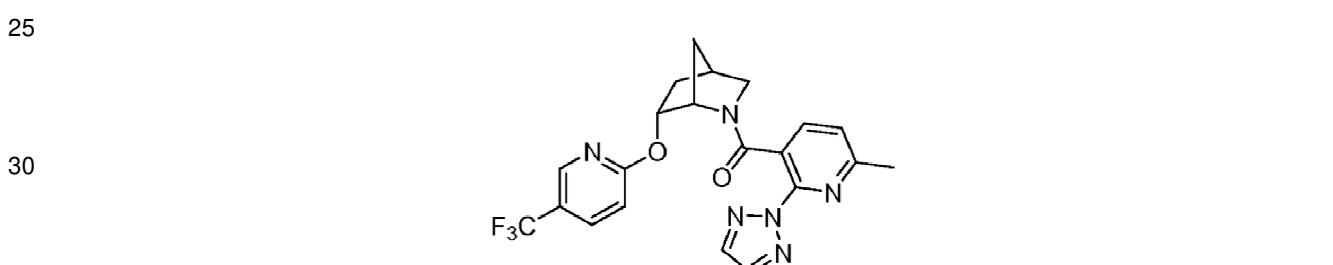
65

Ejemplo 28: (5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



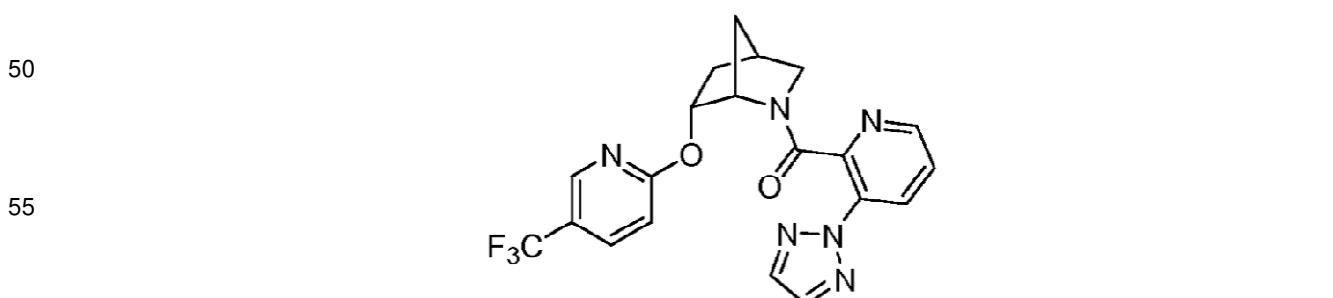
15 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2 m/z 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 7,98-7,92 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 3,69 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 3H).

20 Ejemplo 29: (6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



35 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-3. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2 m/z 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,6 - 4,02 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 10,9, 1 0,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 1H).

40 Ejemplo 30: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

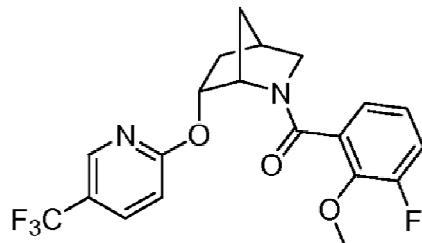


55 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-28. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ , 430,1 m/z 431,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80: 0,20), rotámero mayor informado) δ 8,17 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,29

- 2,19 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 3H).

Ejemplo 31: (3-fluoro-2-metoxifenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

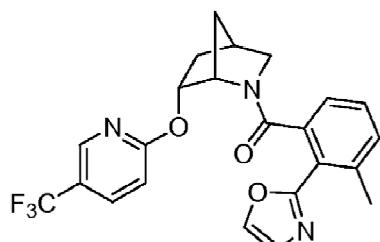
5



Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-18. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{18}F_4N_2O_3$ , 410,1 m/z 411,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,01-7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 6,92 (ddd, J = 11,5, 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,79 (d, 8,7 Hz, 1H), 6,67 - 6,49 (m, 2H), 5,07 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,90 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,69 (dt, J = 11,1,3,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,44 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 32: (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

30

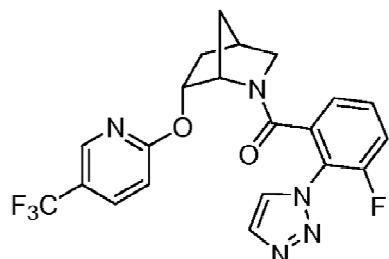


40

Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-27. MS (ESI) masa calc.  $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$ , 443,1 m/z 444,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 3H), 5,04 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 33: (3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

55



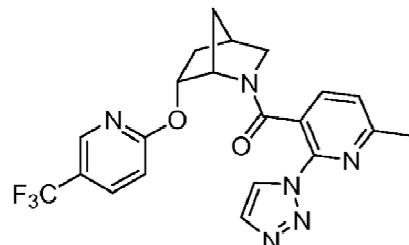
65 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-33. MS (ESI)

masa calc.  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1 m/z 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,76: 0,24), rotámero mayor informado) δ 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 5,14 (dt, J = 9,9, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 1H).

5

Ejemplo 34: (6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

10



15

20

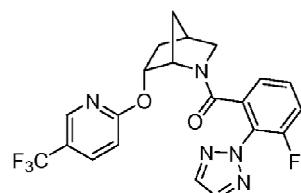
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-4. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2 m/z 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 2H).

25

Ejemplo 35: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

35

40



45

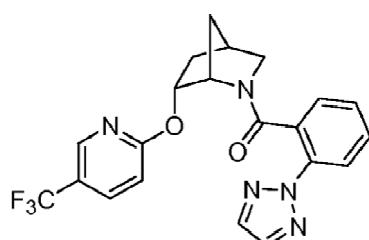
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-16. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1 m/z 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 9,9, 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H).

50

Ejemplo 36: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

55

60

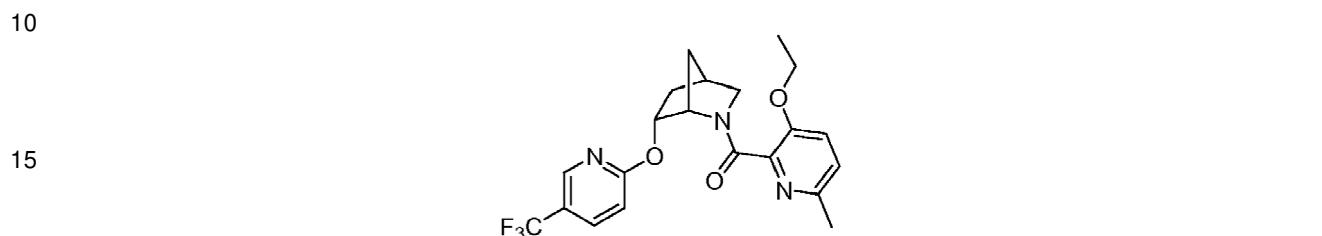


65

Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-1. MS (ESI) masa

calc.  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ , 429,1 m/z 430,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 4,99 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,47-1,23 (m, 3H).

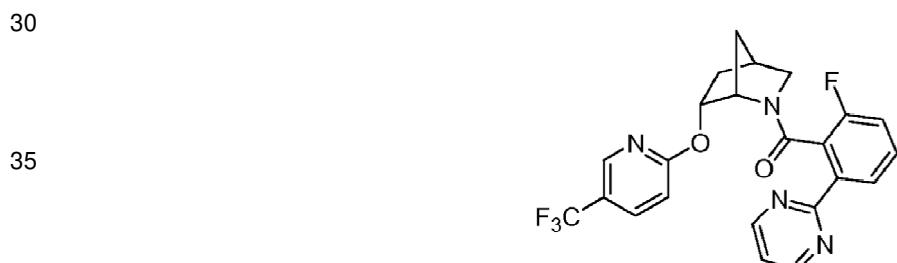
5 Ejemplo 37: (3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



20 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-8. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ , 421,2 m/z 422,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 3H).

25

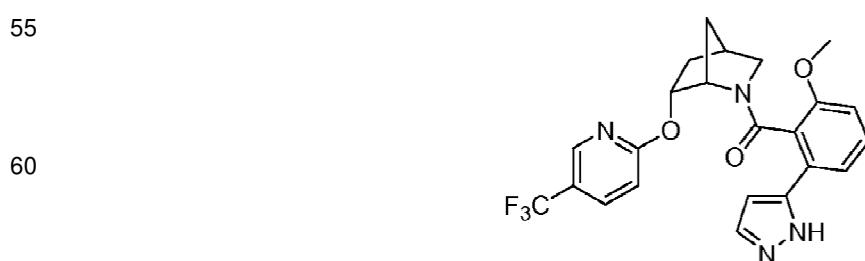
Ejemplo 38: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



40 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-6 y sustituyendo purificación por Agilent Prep Method X por cromatografía en gel de sílice (15-80% de EtOAc (con 10% de MeOH) en hexanos). MS (ESI) calc masa d.  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), rotámero mayor informado) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,11 - 8,5 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 4,97 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 1H).

45

50 Ejemplo 39: (2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



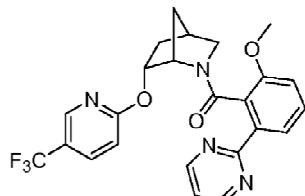
65

5 [0355] Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo intermedio A-20 con intermedio A-30. MS (ESI) masa calc.  $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$ , 458,2; m/z encontrado 459,3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 4H), 3,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,19 - 2,7 (m, 1H), 1,55 - 1,22 (m, 3H).

10 Ejemplo 40: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

10

15



20

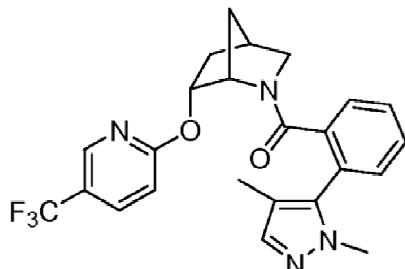
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-24. MS (ESI) masa calc.  $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$ , 470,2; m/z encontrado 471,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 2 minutos y luego se mantuvo a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (temperatura = 45°C). Ta = 2,01 y 2,24 min (principales rotámeros) a 254 nm.

25

Ejemplo 41: (2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

30

35



40

45

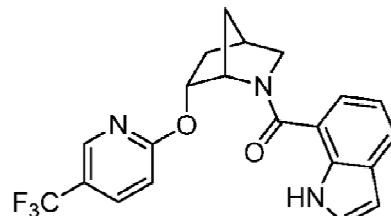
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-31. MS (ESI) masa calc.  $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$ , 456,2; m/z encontrado 457,2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74: 0,26), rotámero mayor informado) δ 7,95-7,90 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,05 a 4,03 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).

50

Ejemplo 42: (1H-indol-7-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

55

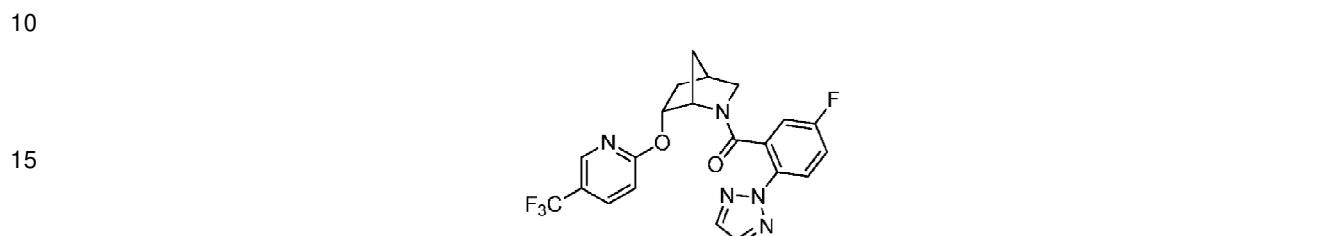
60



65 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-29 y sustituyendo la purificación por Agilent Prep Method X por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60% (con 10% de MeOH) en hexanos). MS (ESI) calc masa d.  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_2$ , 401,1; m/z encontrado 402,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (400

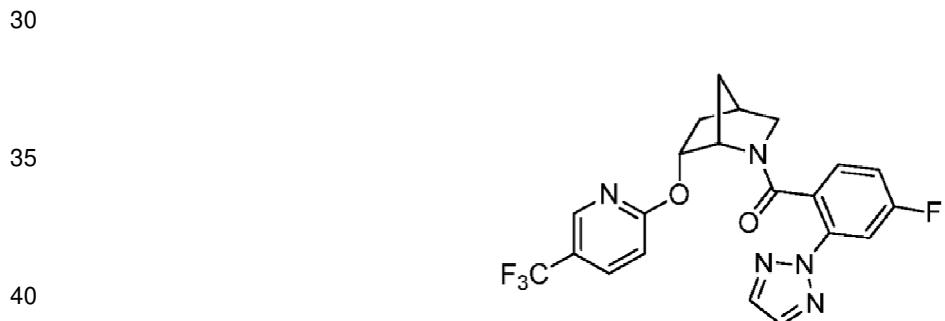
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,82 (s, 1H), 7,92 (br. S, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 5,06 (dt, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 4,67 (br s, 1H.), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,73 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,30 (dt, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 43: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



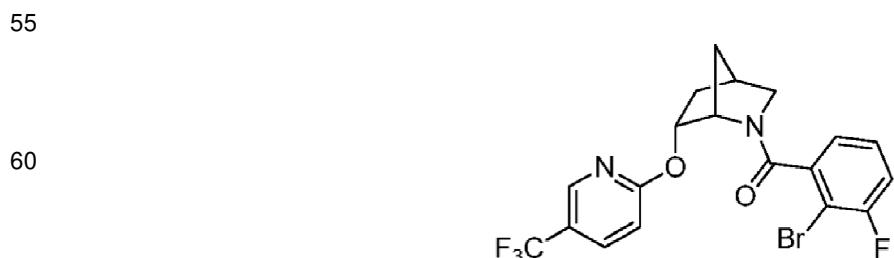
[0363] Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,2; m/z encontrado 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,58 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 44: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



[0365] Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-12. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,2; m/z encontrado 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,13 - 8,7 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,52 (td, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,63 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 45: (2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

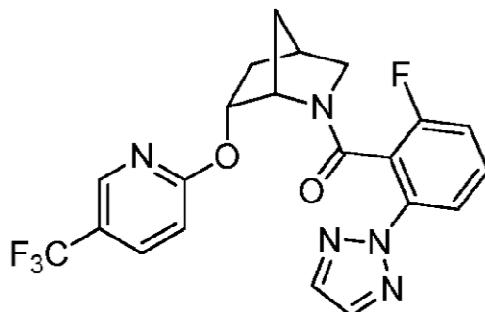


Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo intermedio A-20 con intermedio A-32. MS (ESI) masa calc. para  $C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$ , 458,0; m/z encontrado 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámero mayor informado) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,73, 6,63, 5,15 (br s, 1H). (br s, 1H). - 5,06 (m, 1H), 4,23 (br. s, 1H), 3,73 (dt, J = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,46 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 46: ((2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

10

15



20

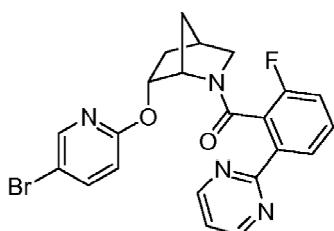
25

[0369] Preparado analógicamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,2; m/z encontrado 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (td, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,51-1,34 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 47: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

35

40



45

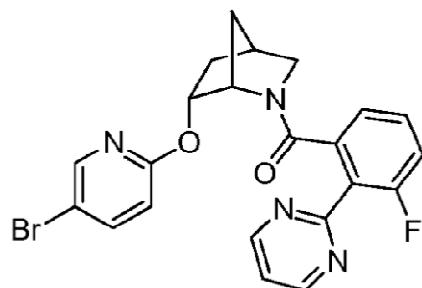
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (101 mg, 0,474 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1,0 mL) y 5-bromo-2-fluoropiridina (0,078 ml, 0,76 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 70°C. Después de calentarse a 70°C durante 3,25h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-25% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (149 mg, 0,40 mmol, 85%). MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}BrN_2O_3$ , 368,1; m/z encontrado 369,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto está presente una mezcla de rotámeros (0,75: 0,25)) δ 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,75H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,25H), 6,63 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 0,75H), 6,57 - 6,52 (m, 0,25H), 5,29 (dt, J = 9,8, 3,0 Hz, 0,25 H), 5,22 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 0,75H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 0,75H), 3,15 - 3,09 (m, 0,25H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,77 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,43 (s, 2H), 1,41 - 1,23 (m, 1H), 1,16 (s, 7H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (149 mg, 0,404 mmol) en EtOAc (1,5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (5 mL). Después de 3,25h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (128 mg) que se usó sin purificación adicional.

MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{13}BrN_2O$ , 268,0; m/z encontrado 269,0 [M+H]<sup>+</sup>.

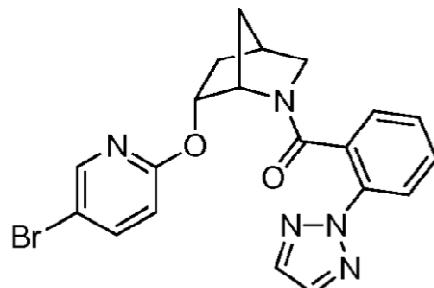
Etapa C: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-6 (24 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,25 ml, 1,45 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol). Al finalizar la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI) masa calc.  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado 469,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79: 0,21), rotámero mayor informado) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 4,86 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 1H).

Ejemplo 48: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-2. MS (ESI) masa calc.  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado 469,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88 : 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,40 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,31 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 1H).

Ejemplo 49: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

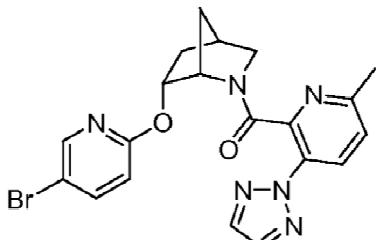


Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-1. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{18}BrN_5O_2$ , 439,1; m/z encontrado 440,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 7,85 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,75 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,23 a 2,12 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 50: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

5

10



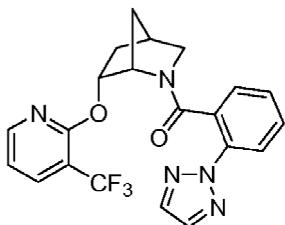
15 Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-20. MS (ESI) masa calc.  $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$ , 454,1; m/z encontrado 455,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 a 2,11 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

20

Ejemplo 51: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

25

30



35

Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,474 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1,0 mL) y 2-fluoro-3-(trifluorometilo)piridina (0,091 ml, 0,76 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 70°C. 40 Después de calentarse a 70°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-35% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (87 mg, 0,24 mmol, 51%) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$ , 358,2; m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,68:0,32), rotámero mayor informado) δ 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 7,5,5,0 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,63 (br. s, 1H), 1,48 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H).

50

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (86 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (76,5 mg) como un sólido y se utilizó blanco sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

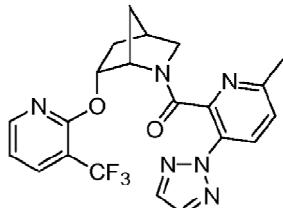
55

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (25 mg) y el intermedio A-1 (18 mg, 0,093 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (75 ml, 0,44 mmol) y HATU (36 mg, 0,093 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-60% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (29 mg). MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ , 429,1; m/z encontrado 430,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,76: 0,24), rotámero mayor informado) δ 7,93 - 7,82 (m, 4H), 7,81 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,75 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz,

1H), 3,38 (dd,  $J = 10,9, 1,4$  Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,48 (dt,  $J = 13,3, 3,6$  Hz, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 52: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

10

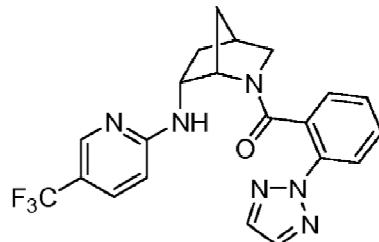


15

Preparado análogamente al Ejemplo 51 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-20. MS (ESI) masa calc.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ , 444,2; m/z encontrado 445,0 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,72: 0,28), rotámero mayor informado)  $\delta$  8,01 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 4H), 7,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 4,97 (dt,  $J = 10,4, 3,3$  Hz, 1H), 4,31, 3,70 (dt,  $J$  (br s, 1H) = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,42 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,58 - 1,15 (m, 3H).

Ejemplo 53: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

30



35

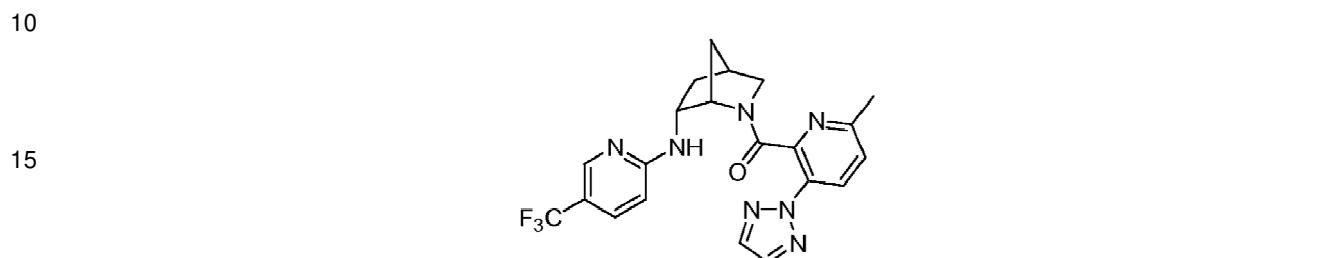
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (9 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (24 mg, 0,035 mmol) y BINAP racémico (22 mg, 0,035 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Despues, se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (159 mg, 0,874 mmol), intermedio B-10 (204 mg), y terc-butóxido sódico (121 mg, 1,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se somete directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (198 mg, 0,554 mmol, 63%). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ , 357,2; m/z encontrado 358,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,08 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,45 - 1,43 (m, 1H), 1,48 y 1,22 (dos s, 9H).

Etapa B: Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amina·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (198 mg, 0,554 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (14 mL). Despues de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (183 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3$ , 257,1; m/z encontrado 258,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-1 (19 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (94 ml, 0,55 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  y la capa acuosa se extrajo con 4: 1 de EtOAc/hexanos (33x). Los orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (25-100% de EtOAc (con 10% de MeOH) en hexanos) dio el compuesto del título (20 mg). MS (ESI) masa calc.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ , 428,2; m/z encontrado 429,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Compuesto presenta como

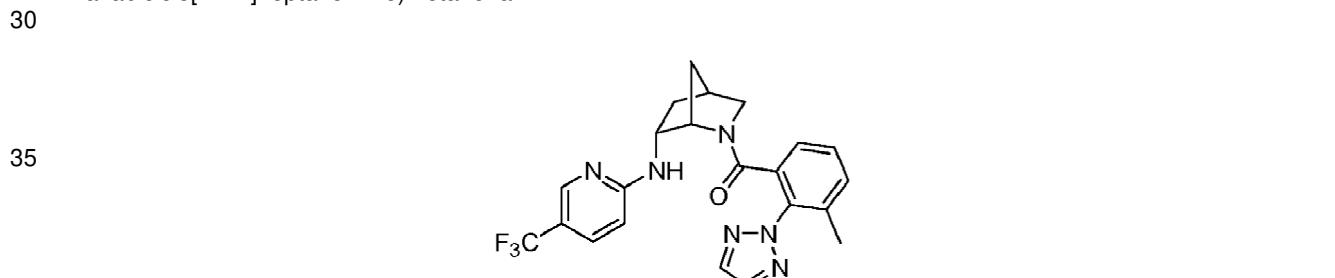
una mezcla de rotámeros, mayor rotámero informado) δ 8,10 (s, 2H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,56 (m, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 1,23 - 1,03 (m, 2H), \* 1 H enterrado bajo el pico de DMSO-d<sub>6</sub>.

5 Ejemplo 54: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



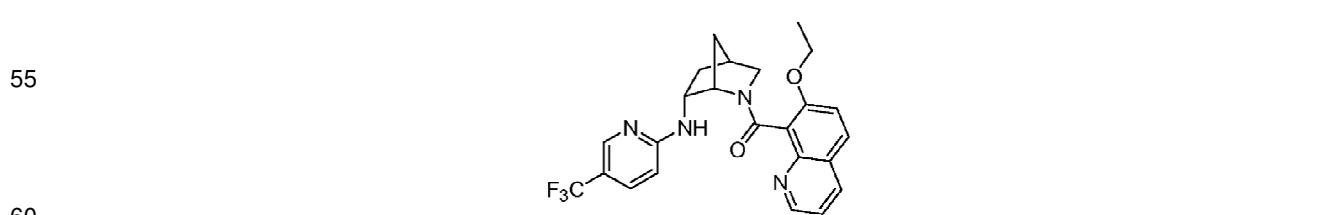
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-20 y sustituyendo purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calc. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 443,2; m/z encontrado 444,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvieron en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 5,92 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 55: (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



**[0393]** Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-22 y sustituyendo purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calc. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 442,2; m/z encontrado 443,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,85 min (rotámero mayor) a 254 nm.

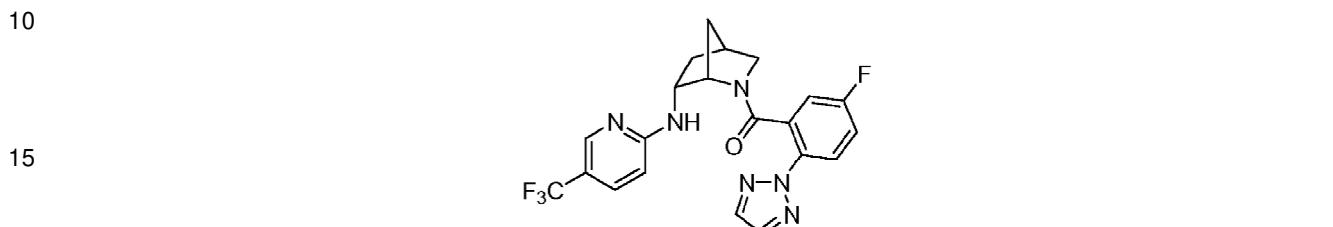
Ejemplo 56: (7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



65 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-25 y sustituyendo purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calc. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 456,2; m/z encontrado 457,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge

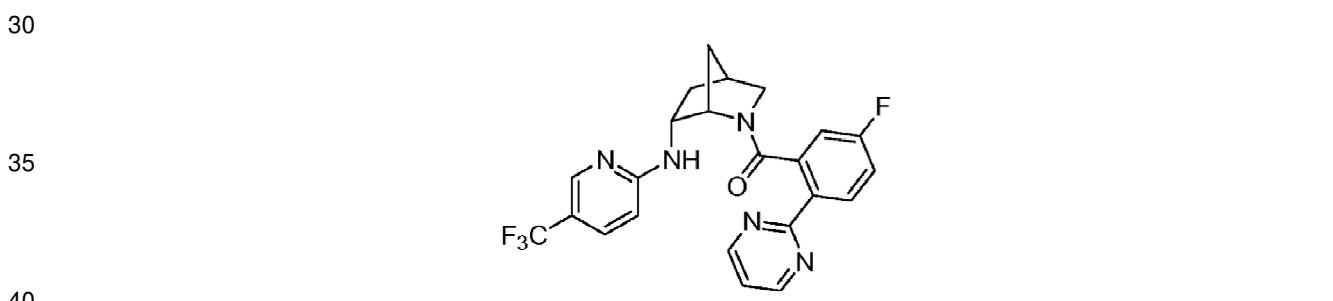
C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH<sub>4</sub>OH 20 mM durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,45 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 5 Ejemplo 57: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona



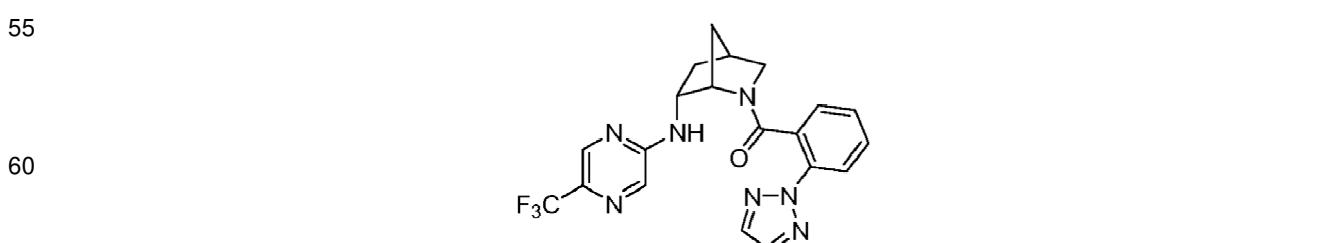
20 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 446,1; m/z encontrado 447,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,95 (s, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,78 - 6,67 (m, 1H), 6,67 - 6,47 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,42 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).

- 25 Ejemplo 58: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona



40 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7 y sustituyendo purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calc. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 457,2; m/z encontrado 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto presenta como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,53 (m, 2H), 3,96 (br s, 1H.), 3,73 (br s, 1H.), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,21 - 0,99 (m, 3H). \* 1 H enterrado bajo el pico de DMSO-d<sub>6</sub>.

- 50 Ejemplo 59: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona



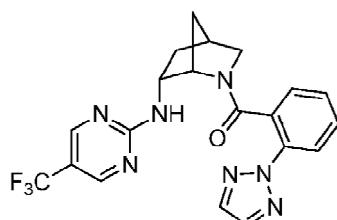
65

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-10 (44 mg) y 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (45 mg, 0,25 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentarse a 70°C durante 3,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (0-45% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (31 mg, 0,087 mmol, 42%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 358,2; m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,38 - 8,25 (m, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 1H), 6,25 - 6,12 y 5,57 - 5,44 (2m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 1,95 - 0,80 (m, 12H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amino • xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (31 mg, 0,087 mmol) en EtOAc (0,5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL). Despues de 1,5 h adicionales 4 M HCl en dioxano (2 mL) se añadió. Despues de 1,25 h adicional, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (31 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (29 mg) y el intermedio A-1 (18 mg, 0,096 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (37 mg, 0,096 mmol). Al finalizar la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (8 mg). MS (ESI) masa calc. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 429,2; m/z encontrado 430,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,27 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 60: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



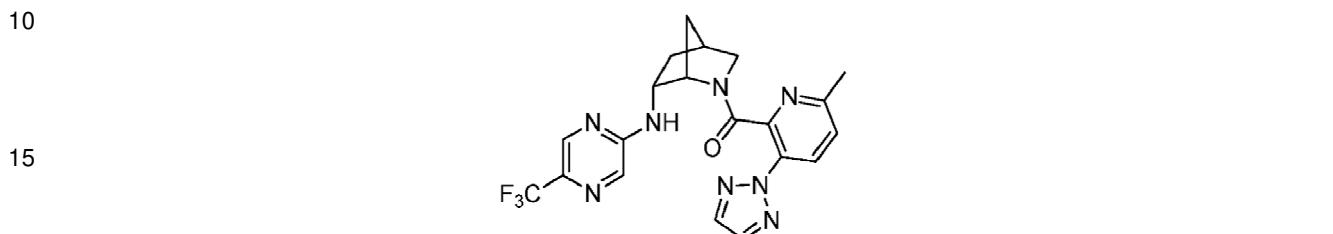
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (218 mg, 1,03 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina (225 mg, 1,23 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,21 ml, 1,54 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (263 mg, 0,734 mmol, 71%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 358,2, m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,54 - 8,36 (m, 2H), 6,18 - 6,9 y 5,82 - 5,71 (dos m, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (3,00, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,77 - 1,18 (m, 12H), 1,12 - 1,02 (m, 1H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amino·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (263 mg, 0,73 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (6 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto título de la etapa B (230 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (35 mg) y el intermedio A-1 (25 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) de DIPEA se añadió (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (50 mg, 0,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se somete

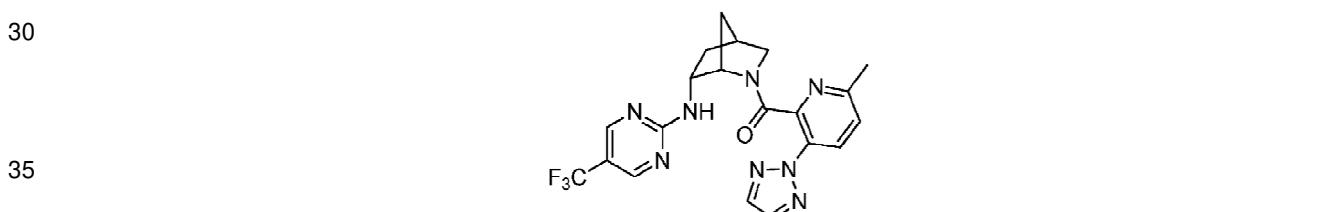
directamente a purificación mediante Método X Agilent Prep para dar el compuesto del título (34 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ , 429,2; m/z encontrado, 430,9 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH<sub>4</sub>OH 20 mM durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,18 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 61: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



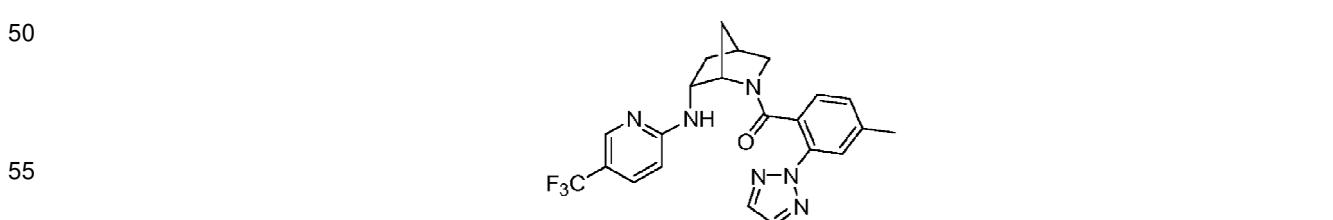
20 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-40 intermedio. MS (ESI): masa calculada. para  $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ , 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,21 (dt, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H).

25 Ejemplo 62: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

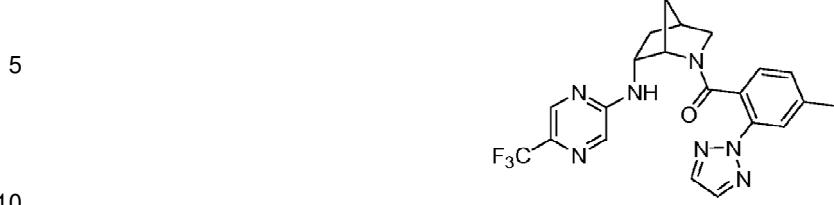


40 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada. para  $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ , 444,2; m/z encontrado, 445,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,73: 0,27), rotámero mayor informado) δ 8,52-8,44 (m, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 1H).

45 Ejemplo 63: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

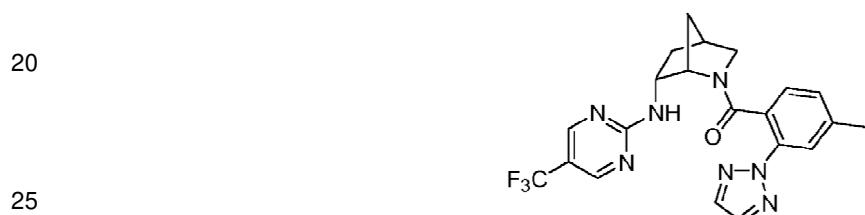


60 Ejemplo 64: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Ejemplo 65: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

15



Ejemplo 66: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

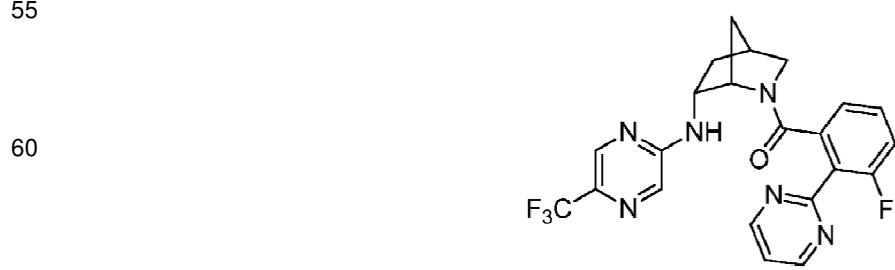
30



Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ , 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,3 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,14 - 4,3 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,54 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 1,04 (d, J = 10,0 Hz, 1H).

Ejemplo 67: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

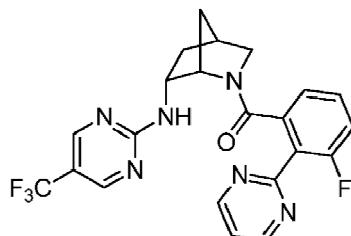
55



Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,24 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 68: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

15



20

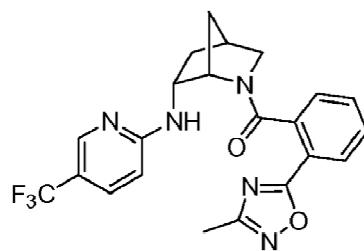
25

Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,91 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,8 (m, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,14 - 4,7 (m, 1H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 1H).

35

Ejemplo 69: (2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

35

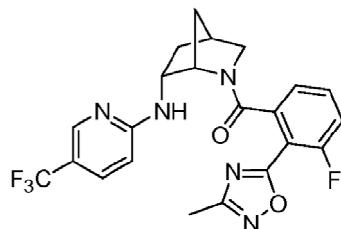


40

45

Ejemplo 70: (3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

50

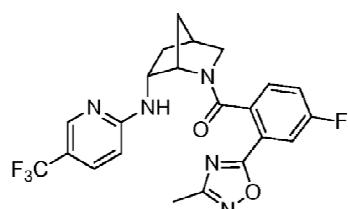


55

60

Ejemplo 71: (4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

5

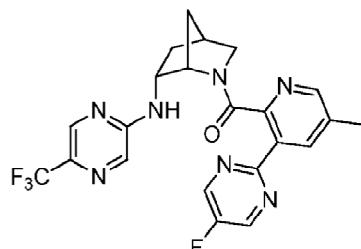


10

Ejemplo 72: (3-(5-fluoropirimidina-2-il)-5-metilpiridina-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

15

20

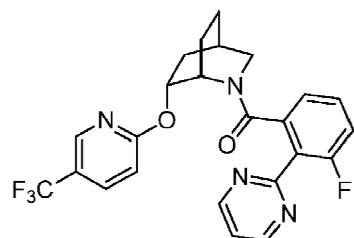


25

30

Ejemplo 73: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

35



40

45

50

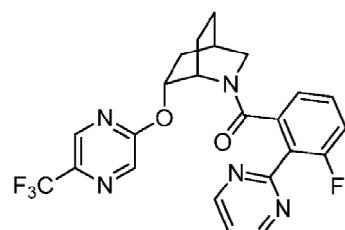
55

Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. La pureza enantiomérica del compuesto del título se confirmó mediante SFC analítica usando una columna Chiralpak AZ-H (5 mm, 250 x 4,6 mm), fase móvil de 35% de EtOH + (0,2% TEA): 65% de CO<sub>2</sub>, y una tasa de flujo de 2 mL/min durante 45 minutos (temperatura = 40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 220 nm. Pureza enantiomérica 100%, que eluye como un pico principal (Ta = 10,8 min). MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 7,18 min (rotámero mayor) a 254 nm.

60

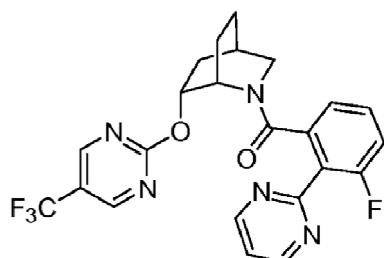
65

Ejemplo 74: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona

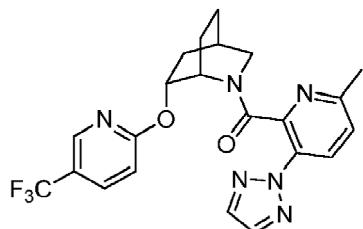


Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada. para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ , 473,2; m/z encontrado, 474,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH<sub>4</sub>OH 20 mM durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,39 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 75: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



Ejemplo 76: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (196 mg, 0,862 mmol) disuelto en DMF (7 mL) se añadió NaH (69 mg, 1,7 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (250 mg, 1,38 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (250 mg, 0,671 mmol, 78%). MS (ESI) masa calc. para  $C_{18}H_{23}F_3N_2O_3$ , 372,2; m/z encontrado 373,0 [M+H]<sup>+</sup>.

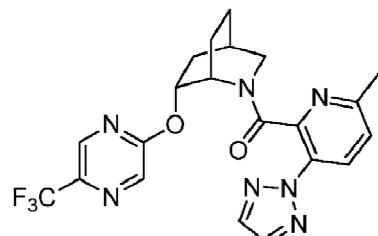
Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (250 mg, 0,671 mmol) en EtOAc (8 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,84 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. a continuación, se concentró la reacción para dar el compuesto del título de la etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{13}H_{15}F_3N_2O$ , 272,1; m/z encontrado 273,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (35 mg) y el intermedio A-40 (75 mg, 0,15 mmol, 42% de pureza) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,13 mL, 0,77 mmol) y HATU (54 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se sometió directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (28 mg). MS (ESI): masa calculada. para  $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ , 458,2; m/z encontrado, 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 7,14 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 77: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-

azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

5



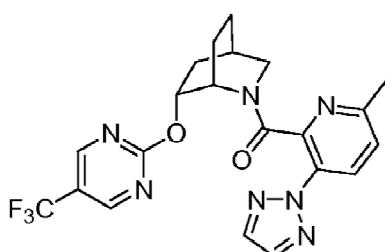
10  
15 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butil 6-((5-(trifluoromethyl)pirazine-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (52 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (18 mg, 0,46 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (45 ml, 0,37 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (75 mg, 0,20 mmol, 88%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 373,1; m/z encontrado 317,9 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

20  
25 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazine-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (75 mg, 0,20 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,25 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró material de partida sin reaccionar. Se añadió un equivalente adicional de 4 M HCl en dioxano (0,25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto título de la etapa B (55 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 273,1; m/z encontrado 274,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30  
35 Etapa C: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazine-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (27 mg) y el intermedio A-40 (58 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) de DIPEA se añadió (0,1 ml, 0,59 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción en bruto se somete directamente a purificación mediante Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (5,2 mg). MS (ESI): masa calculada. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 459,2; m/z encontrado, 460,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (s, 2H), 7,13 - 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,71 -1,62 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H).

40 Ejemplo 78: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

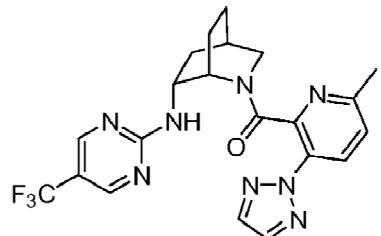
45



50  
55 Ejemplo 79: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

65

5

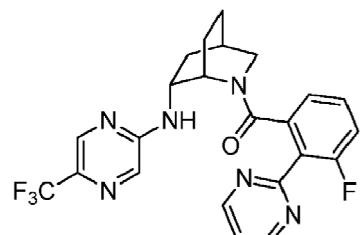


10

Ejemplo 80: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

15

20

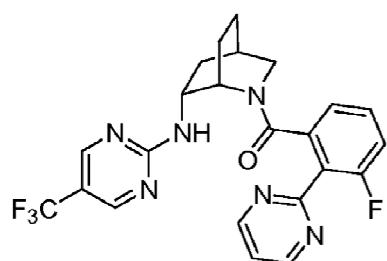


25

Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5)  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de  $\text{NH}_4\text{OH}$  durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,44 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 81: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

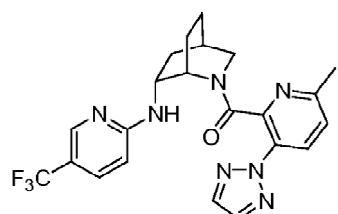
40



45

Ejemplo 82: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

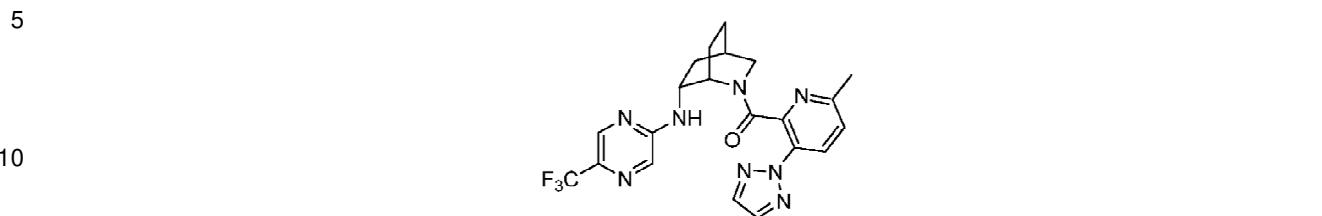
55



60

65

Ejemplo 83: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



15 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio C-7B (193 mg, 0,853 mmol) en MeCN (4 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (0,1 ml, 0,82 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,14 ml, 1,02 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a refluo de banco durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción bruta se concentró y se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (245 mg, 0,658 mmol, 77%) MS (ESI) masa calculada. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 372,2, m/z encontrado 373,2 [M+H]<sup>+</sup>.

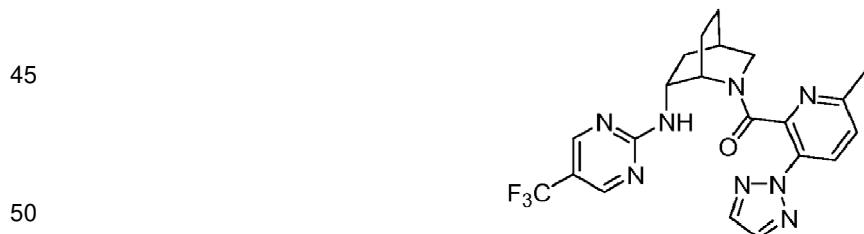
20

25 Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-6-amina·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (245 mg, 0,658 mmol) en EtOAc (8 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,82 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto título de la etapa B (179 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, 272,1; m/z encontrado 273,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Etapa C: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (35 mg) y el intermedio A-40 (75 mg, 0,15 mmol, 42% de pureza) en DMF (1,3 mL) se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,77 mmol) y HATU (54 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción en bruto se somete directamente a purificación mediante Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI): masa calculada. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O, 458,2; m/z encontrado, 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 5,97 min (rotámero mayor) a 254 nm.

35

40 Ejemplo 84: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

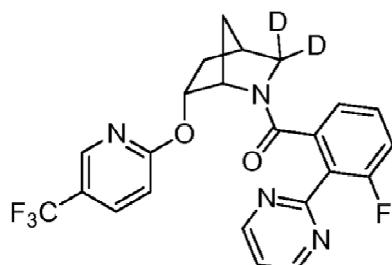


55 Ejemplo 85: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-(6-<sup>2</sup>H)-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



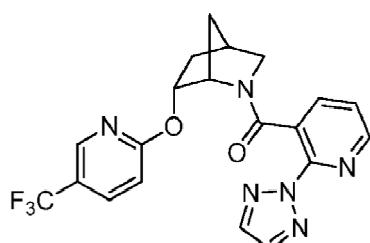
Preparado análogamente al Ejemplo 27, donde se lleva a cabo la reducción de la B-5 intermedio con NaBD<sub>4</sub> en lugar de L-Selectrida. MS (ESI): masa calculada. para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>DF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,37 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 1H).

Ejemplo 86: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]-  
10 (3-<sup>2</sup>H, <sup>2</sup>H) heptano-2-ilo)metanona.



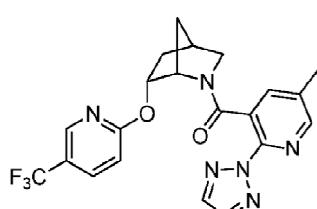
Preparado de manera análoga al Ejemplo 27, donde la reacción de Diels-Alder a intermedio B-1 se lleva a cabo con formaldehído-d<sub>2</sub> en lugar de formaldehído. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>D<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 460,1; m/z encontrado, 461,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 - 8,9 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 1H).

Ejemplo 87: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-39. MS (ESI): masa calculada. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 430,1; m/z encontrado, 431,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-D<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,43 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,12 - 6,90 (m, 2H), 5,08 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,57 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 88: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



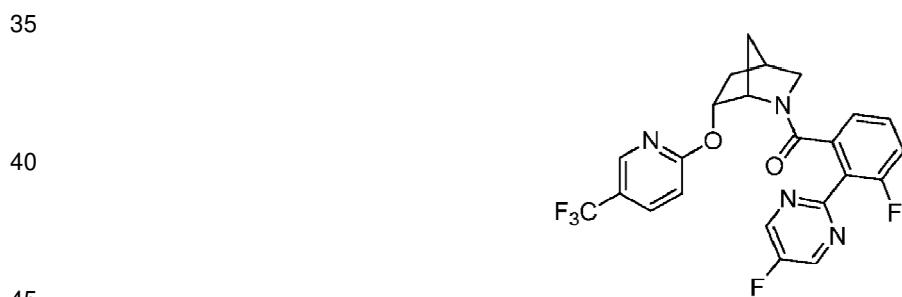
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-38. MS (ESI): masa calculada. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), rotámero mayor reportado) δ 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,98 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 89: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo [2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo intermedio A-20 por intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-D<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,85 - 8,80 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,9 - 8,3 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 5,11 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (dt, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 90: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



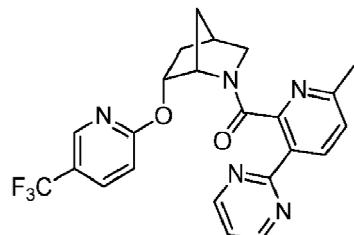
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con A-35 intermedio. MS (ESI): masa calculada. para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ , 476,1; m/z encontrado, 477,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,17 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,39 (d, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,5 (m, 1H).

Ejemplo 91: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilfenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



- Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-36. MS (ESI):  
 5 masa calculada para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 1H), 6,96 - 6,79 (m, 2H), 5,17 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 4H), 1,62 - 1,56 (m, 1H), 1,37 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,21 - 1,02 (m, 1H).
- 10 Ejemplo 92: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

15

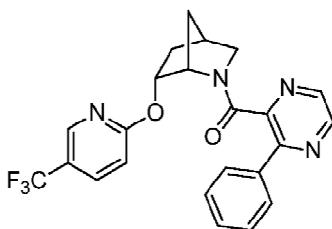


20

25

- Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con A-41 intermedio. MS (ESI):  
 30 masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, presente compuesto como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 4,99 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H).
- 35 Ejemplo 93: (3-fenilpirazina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40



45

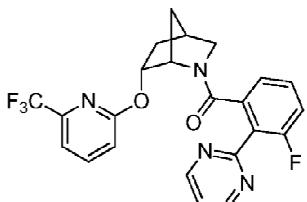
- 50 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-43. MS (ESI):  
 masa calculada para  $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ , 440,1; m/z encontrado, 441,0,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,56 - 7,53 (m, 3H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,95 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 1H).

- 55 Ejemplo 94: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

60

65

5



10

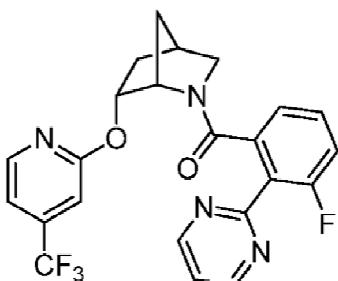
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (50 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (1 mL) se añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y piridina a continuación, se añadió 2-fluoro-6-(trifluorometilo) (0,38 mmol 0,045 ml.) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (29 mg, 0,080 mmol, 34%) como un aceite claro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 358,2; m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (28 mg, 0,078 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,1 mL). Después de 4 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (23 mg) como un sólido rosa y se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (23 mg) y el intermedio A-2 (25 mg, 0,094 mmol) en DMF (1,1 mL) se añadió DIPEA (81 μL, 0,47 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron. Se realizó purificación del concentrado usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (15 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,84: 0,16), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,12 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 3,26 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,38 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H).

Ejemplo 95: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45



55

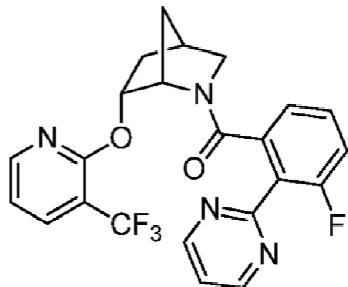
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 4-piridina 2-cloro-(trifluorometilo) (0,10 ml, 0,76 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 70°C. Después de calentarse a 70°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (16 mg, 0,045 mmol, 10%) como un sólido de color amarillo-marrón. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 358,2; m/z encontrado 359,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloruro-d) δ 8,34. - 8,23 (m, 1H), 7,12 -

7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,35 (dt,  $J$  = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 3,41 (dt,  $J$  = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 0,93 (m, 10H).

5 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano - xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (16 mg, 0,045 mmol) en EtOAc (0,1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,1 mL). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (16 mg) y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (16 mg) y el intermedio A-2 (13 mg, 0,060 mmol) en DMF (0,6 mL) se añadió DIPEA (56 ml, 0,33 mmol) y HATU (23 mg, 0,060 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (3,4 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,80: 0,20), rotámero mayor informado) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,38 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 1H).

Ejemplo 96: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



40 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 2-fluoro-piridina 3-(trifluorometilo) (0,10 ml, 0,76 mmol) después se añadió y la mezcla se calentó a 70°C. Después de calentarse a 70°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. Purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0-35% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (87 mg, 0,24 mmol, 51%) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 358,2; m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 7,5,5,0 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,48 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H).

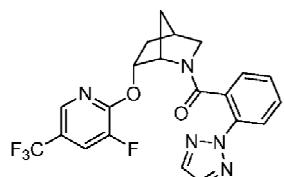
55 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano·xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (86 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (0,9 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (77 mg) y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (28 mg) y el intermedio A-2 (23 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) de DIPEA se añadió (98 µL, 0,57 mmol) y HATU (40 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (5,4 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros,

(0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,20 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 97: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10



15

Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 se añadió (70 mg, 0,33 mmol) y 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (90 mg, 0,49 mmol) disuelto en DMF (3 mL) NaH (18 mg, 0,46 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de lo cual el análisis de la mezcla de reacción mostró principalmente material de partida. 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina adicional (0,05 mL), después se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante la noche después de lo cual el análisis de la mezcla de reacción todavía mostró material de partida restante. Se añadió de nuevo 2,3-difluoro-(trifluorometilo)piridina adicional (0,05 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 4,5 horas adicionales 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (0,05 mL) se añadió y la reacción se agitó durante la noche. Después de este tiempo, el análisis todavía mostraba una conversión incompleta sin embargo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (0-25% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 376,1; m/z encontrado 321,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de ofrotameros (0,67: 0,33), rotámero mayor reportado) δ 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 5,37 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

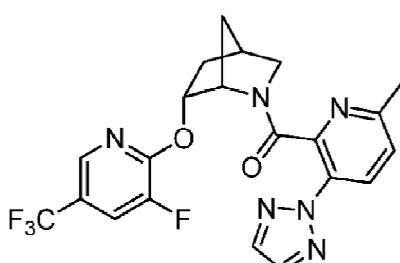
35

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (130 mg, 0,345 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (114 mg) como un aceite amarillo y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 276,1; m/z encontrado 277,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (28,5 mg) y el intermedio A-1 (19 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,9 mL) se añadió DIPPEA (0,13 ml, 0,73 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (18 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,1; m/z encontrado, 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,64 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 3H).

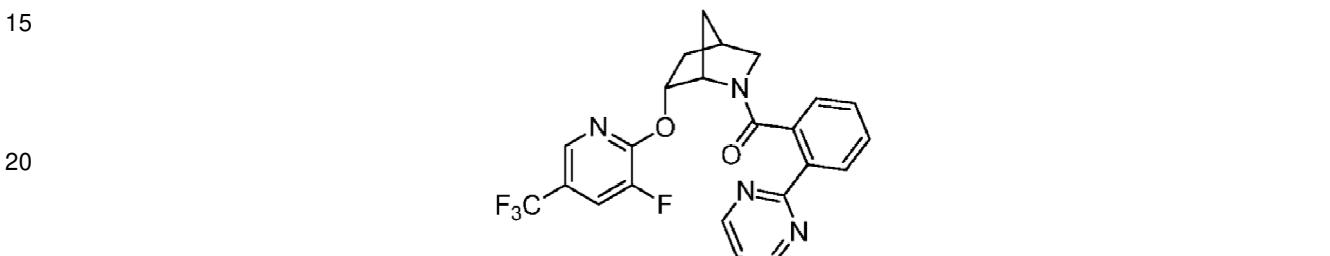
Ejemplo 98: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

55

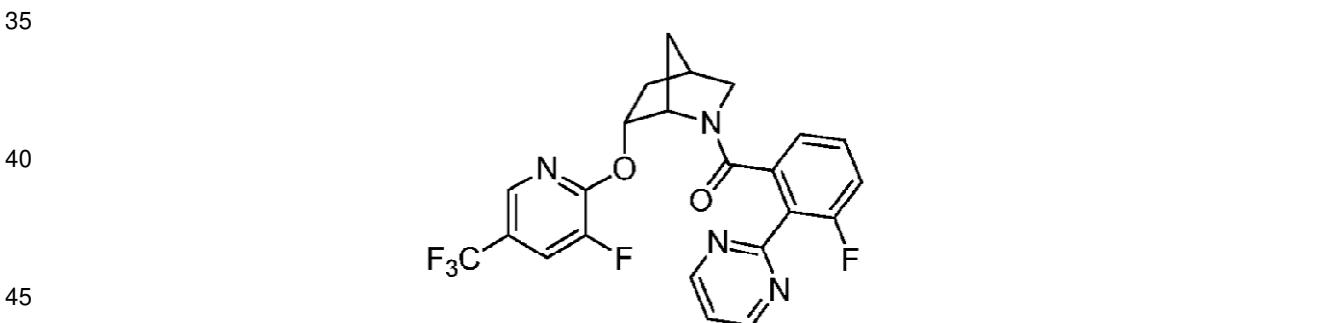


60

- Preparado análogamente al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ , 462,1; m/z encontrado, 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79: 0,21), rotámero mayor informado) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 4H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 2H).
- Ejemplo 99: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



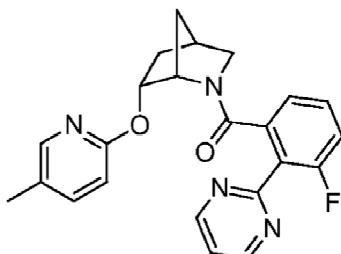
- 25 Preparado análogamente al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,69 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 1H). Ejemplo 100: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



- 50 Preparado análogamente al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ , 476,1; m/z encontrado, 477,2 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,3 (m, 2H), 5,10 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 13,6, 3,7 Hz, 1H), 1,18 - 0,99 (m, 1H).
- 55 Ejemplo 101: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

60

65

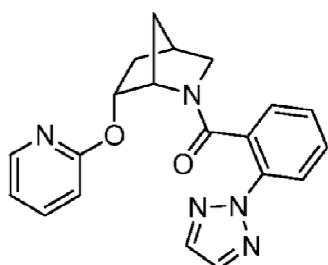


15 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedios B-5 se añadió (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 mL) NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 2-cloro-5-metilpiridina (0,08 ml, 0,76 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 70°C. Después de calentarse a 70°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante 20 cromatografía en gel de sílice (0-35% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (16 mg, 0,053 mmol, 11%) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 304,2; m/z encontrado 305,1 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado). δ 7,97-7,89 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,38 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,76 - 25 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H).

30 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (16 mg, 0,053 mmol) en EtOAc (0,1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,1 mL). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (15 mg) y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, 204,1; m/z encontrado 205,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilofenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (16 mg) y el intermedio A-2 (16 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (69 ml, 0,40 mmol) y HATU (28 mg, 0,073 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (6 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 404,2; m/z encontrado, 405,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, 40 (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,08 - 1,02 (m, 1H).

45 Ejemplo 102: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilofenilo)metanona.



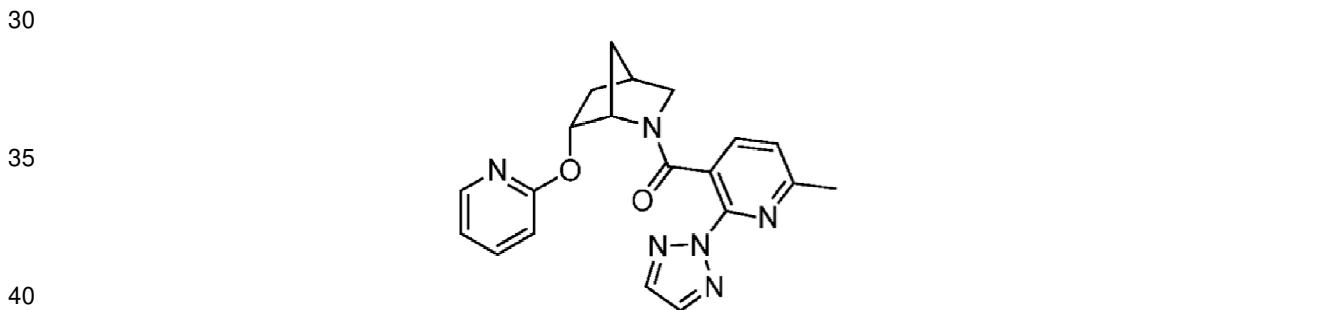
60 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 2-fluoropiridina (0,10 ml, 1,13 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 70°C. Después de calentarse a 70°C durante 7 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, 65

salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) dio el compuesto del título (73 mg, 0,25 mmol, 36%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ , 290,2; m/z encontrado 291,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado)  $\delta$  8,11 (ddd, J = 5,1, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,70 (dt, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 5,29 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (73 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (68 mg) y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ , 190,1; m/z encontrado 191,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (23 mg) y el intermedio A-1 (18 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,17 ml, 0,99 mmol) y HATU (36 mg, 0,094 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (22 mg). MS (ESI): masa calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ , 361,2; m/z encontrado, 362,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado)  $\delta$  7,84 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 3H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 3H).

Ejemplo 103: (6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilopiridina-3-ilo))((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ , 376,2; m/z encontrado, 377,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92: 0,08), rotámero mayor reportado)  $\delta$  7,86 (s, 2H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 4,98 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

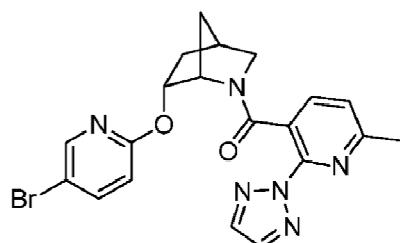
Ejemplo 104: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

Preparado análogamente al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ , 376,2; m/z encontrado, 377,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92: 0,08), rotámero mayor reportado)  $\delta$  7,86 (s, 2H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 4,98 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 104: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

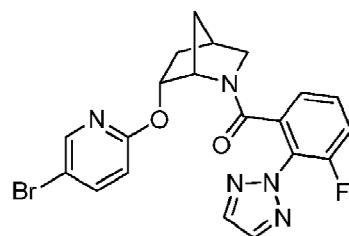
Preparado análogamente al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}FN_4O_2$ , 390,1; m/z encontrado, 391,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,76 (dt, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 5,10 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,32 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H).

Ejemplo 105: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



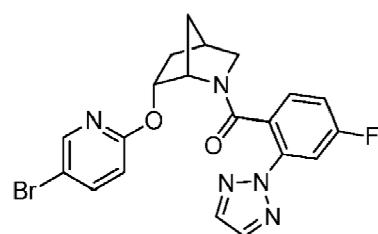
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$ , 454,1; m/z encontrado, 455,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 7,87 (s, 2H), 7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 106: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



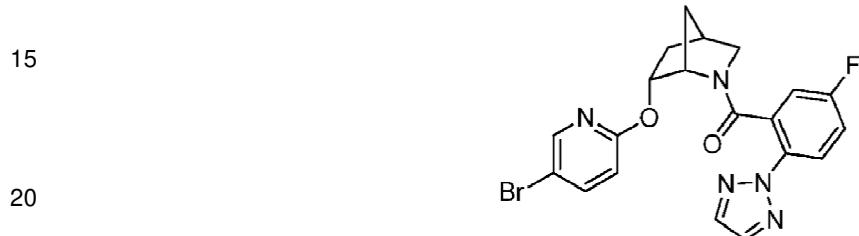
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) δ 7,87 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,91 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 4,95 (dt, J = 10,1, 30,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,31 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,21 - 1,19 (m, 1H).

Ejemplo 107: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



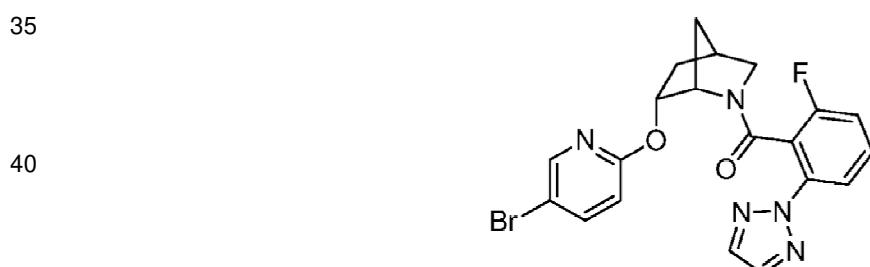
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5,5,9 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,61 (d t, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,47 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 108: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



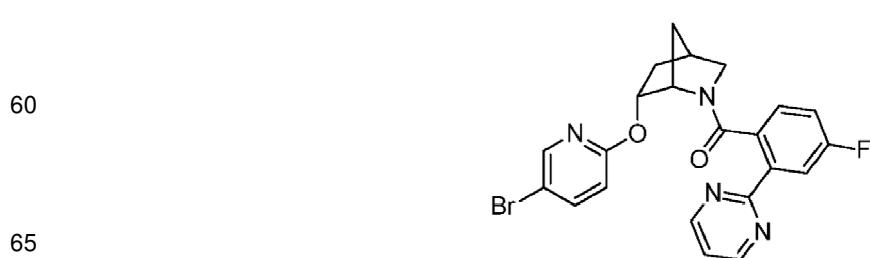
25 Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,68 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 9,0, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

30 Ejemplo 109: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



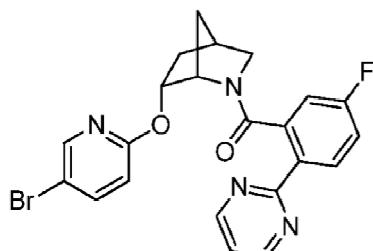
45 Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con A-11 intermedio. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 7,83 (s, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,75 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 2H), 4,85 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 1,17 (m, 1H).

55 Ejemplo 110: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



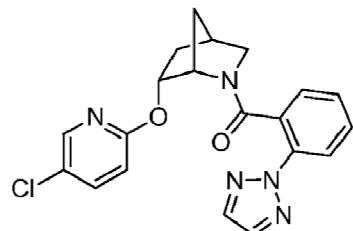
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado, 469,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor reportado) δ 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 50,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 2H), 4,93 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 111: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado, 469,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) δ 8,76 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 112: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



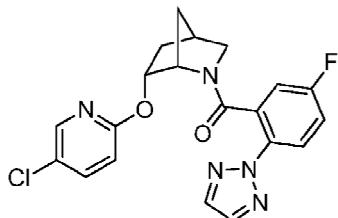
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 5-cloro-2-fluoropiridina (0,11 ml, 1,13 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 70°C. Después de calentarse a 70°C durante 7 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-25% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (149 mg, 0,46 mmol, 65%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}ClN_2O_3$ , 324,1; m/z encontrado 325,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, sólo rotámero mayor informado) δ 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,22 (dt, J = 10,1,3,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 3,38 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,59 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (149 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título

de la etapa B (129 mg) como un sólido y se utilizó incoloro sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>CIN<sub>2</sub>O, 224,1; m/z encontrado 225,1 [M+H]<sup>+</sup>.

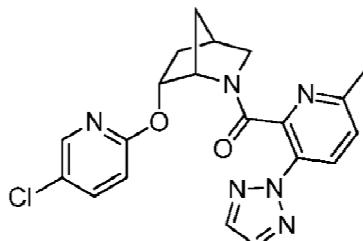
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilometanona. Al compuesto del título de la etapa B (32 mg) y el intermedio A-1 (25 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol) y HATU (51 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (34 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 395,1; m/z encontrado, 396,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 7,85 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 113: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>CIFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 413,1; m/z encontrado, 414,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-D, el compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 7,85-7,79 (m, 3H), 7,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,1 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 114: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-il)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)metanona.

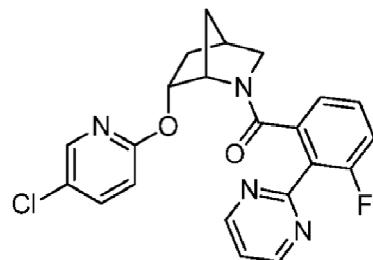


Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con A-40 intermedio. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 410,1; m/z encontrado, 411,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 115: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)metanona.

5

10



15 Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI):  
 masa calculada para  $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,84: 0,16), rotámero mayor informado) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 a 7,5 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 5,02 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,33 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,04 - 0,89 (m, 1H).

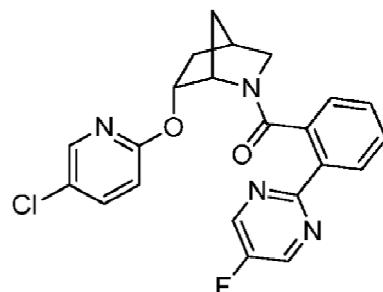
20

Ejemplo 116: ((1S,4R,6R)-6-((5-chloropyridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

25

30

35

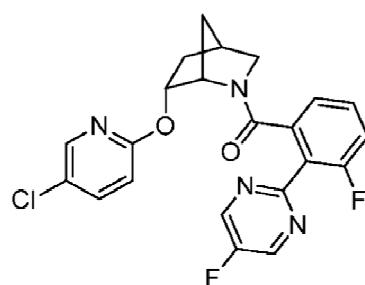


40 Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI):  
 masa calculada para  $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$ , 424,1; m/z encontrado, 425,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,81 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,41 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 1H).

45 Ejemplo 117: ((1S,4R,6R)-6-((5-chloropyridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

50

55



60

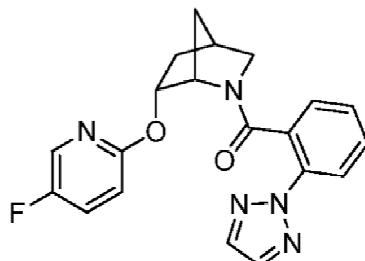
65

Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-35. MS (ESI):  
 masa calc. para  $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_2$ , 442,1; m/z encontrado, 443,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,82: 0,18), rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 1H). 1H

enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 118: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedios B-5 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (41 mg, 1,03 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 2,5-difluoropiridina (0,11 ml, 1,22 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 60°C. Después de calentarse a 60°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) dio el compuesto del título (193 mg, 0,63 mmol, 67%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 308,2; m/z encontrado 309,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, sólo el rotámero principal reportado) δ 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 5,21 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,59 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (193 mg, 0,63 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (182 mg) como un sólido de color blanquecino y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O, 208,1; m/z encontrado 209,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (32 mg) y el intermedio A-1 (27 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (31 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 379,1; m/z encontrado, 380,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 7,85 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,60 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,44 - 1,20 (m, 3H).

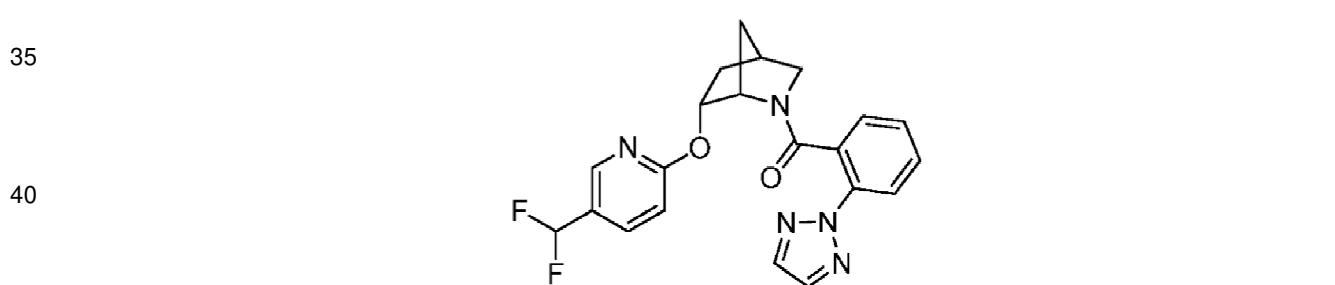
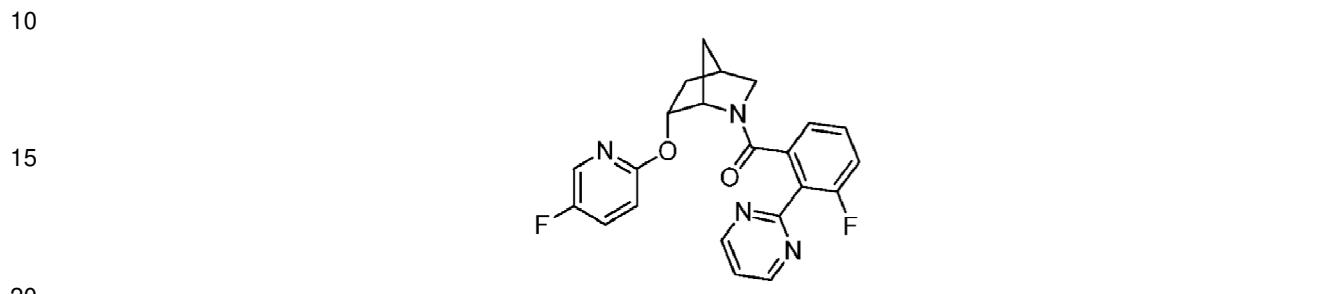
Ejemplo 119: ((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 118 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 394,2; m/z encontrado, 395,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d,

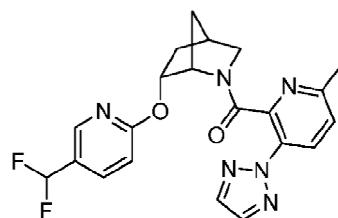
Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado)  $\delta$  8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 120: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



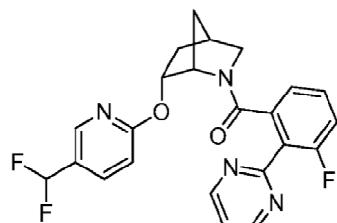
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (24 mg) y el intermedio A-1 (20 mg, 0,095 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto de título (29 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 411,2; m/z encontrado, 412,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 7,88-7,85 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,60 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 122: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 426,2; m/z encontrado, 427,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 4,95 (dt, J = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 123: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

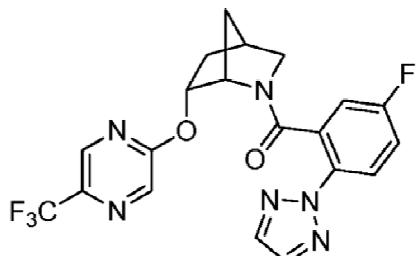


Preparado análogamente al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 440,1; m/z encontrado, 441,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,07 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,35 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 124: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

60

65

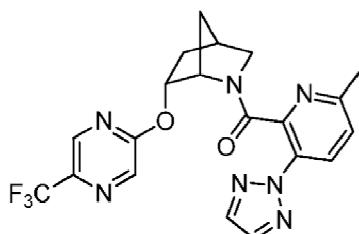


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (125 mg, 0,59 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (47 mg, 1,17 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y 5-pirazina 2-cloro-(trifluorometilo) (0,12 ml, 0,94 mmol) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (89 mg, 0,25 mmol, 42%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 359,2; m/z encontrado 304,0 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (89 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (80 mg) como un aceite amarillo y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 259,1; m/z encontrado 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

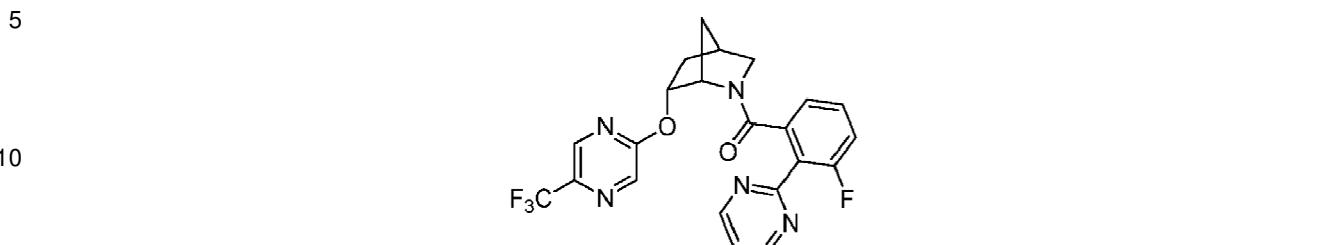
Etapa C: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (24 mg) y el intermedio A-10 (20 mg, 0,097 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (84 ml, 0,49 mmol) y HATU (34 mg, 0,089 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (17 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 448,1; m/z encontrado, 449,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,10 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 1,46 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 125: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



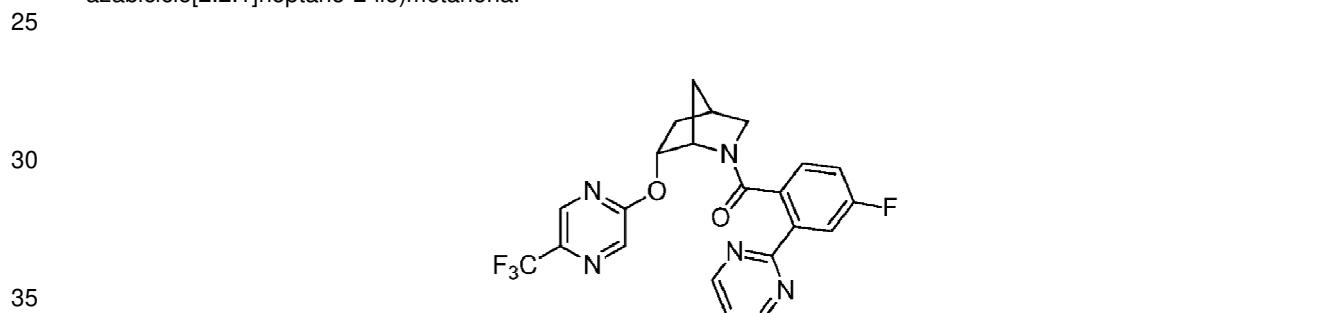
Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 445,1; m/z encontrado, 446,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,0,10), rotámero mayor informado) δ 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 126: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



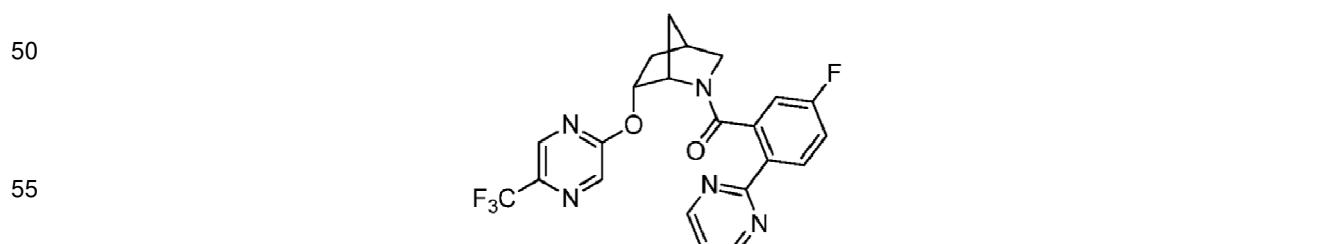
15 Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,76: 0,24), mayor rotámero informado) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,14 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,56 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,44 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 1H).

20 Ejemplo 127: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



40 Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,80: 0,20), rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 6,66 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 5,09 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,60 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H).

45 Ejemplo 128: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

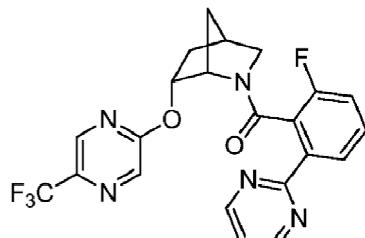


60 Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,58 - 1,54 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,40 - 1,33 (m,

1H).

Ejemplo 129: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



10

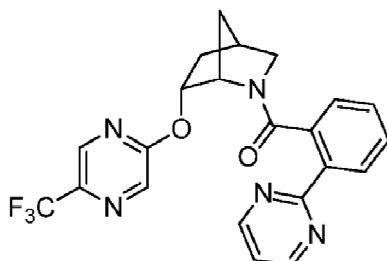
15

Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con A-6 intermedio. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,74: 0,26), rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 2H), 7,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 5,07 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,53 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 130: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25



30

35

Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ , 441,1; m/z encontrado, 442,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 - 7,3 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,58 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,28 a 1,21 (m, 1H).

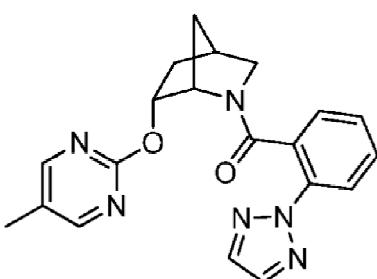
Ejemplo 131: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45

50

55

60



55

60

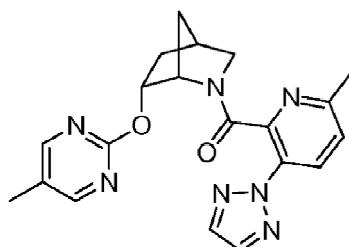
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (106 mg, 0,497 mmol) y 2-cloro-5-metilpirimidina (93 mg, 0,72 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (40 mg, 0,99 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O, se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado por cromatografía sobre gel de sílice (0-60% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (129 mg, 0,422 mmol, 85%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 305,2; m/z encontrado 306,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,68: 0,32), rotámero mayor informado) δ 8,29 (s, 2H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 3,37 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 2,55 - 2,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,69 - 1,67 (m, 1H), 1,63 1,59 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (129 mg, 0,422 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (147 mg) como un sólido y se utilizó incoloro sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O, 205,1; m/z encontrado 206,1 [M+H]<sup>+</sup>.

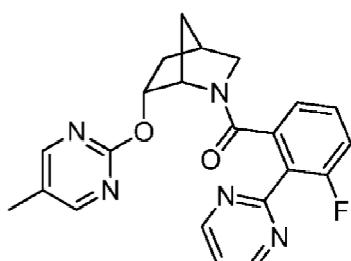
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilometanona. Al compuesto del título de la etapa B (34 mg) y el intermedio A-1 (29 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (59 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 376,2; m/z encontrado, 377,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), rotámero mayor informado) δ 8,11 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 4H), 1,53 (dt, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 3,2 Hz, 2H).

Ejemplo 132: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilopiridina-2-iloxi)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilometanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 391,2; m/z encontrado, 392,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74: 0,26), rotámero mayor informado) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,65 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 1H).

Ejemplo 133: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilometanona.



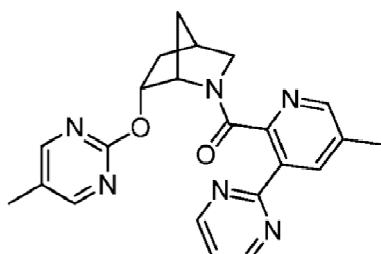
Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{20}FN_5O_2$ , 405,2; m/z encontrado, 406,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,75: 0,25), rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,12 - 1,7 (m, 1H). 1H enterrado bajo pico de agua.

Ejemplo 134: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10

15

20



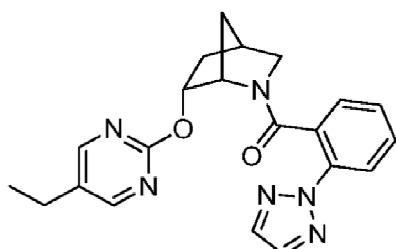
35

40

45

Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{22}N_6O_2$ , 402,2; m/z encontrado, 403,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,60: 0,40), rotámero importante informado) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,76 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,74 - 1,53 (m, 3H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 135: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



50

55

Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedio B-5 (120 mg, 0,563 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (128 mg, 0,9 mmol), disuelto en DMF (4 mL), se añadió NaH (29 mg, 0,73 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (160 mg, 0,501 mmol, 89%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ , 319,2; m/z encontrado 320,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, sólo rotámero mayor informado) δ 8,34 (s, 2H), 5,21 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,40 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,25 - 1,22 (m, 3 Hz, 1,09 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (160 mg, 0,501 mmol) en EtOAc (1,5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (148 mg) como un sólido y se utiliza incoloro sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{17}N_3O$ , 219,1; m/z encontrado 220,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (37 mg) y el intermedio A-1 (30 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 mL)

65

se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) y HATU (61 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (33 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 390,2; m/z encontrado, 391,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), sólo rotámero mayor informado) δ 8,14 - 7,16 (m, 7H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,54 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

5

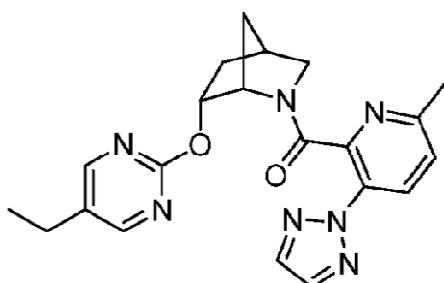
10

Ejemplo 136: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

15

20

25



30

35

Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 405,2; m/z encontrado, 406,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,69: 0,31), sólo rotámero mayor informado) δ 8,08 - 8,01 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,65 (dt, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 3H).

30

35

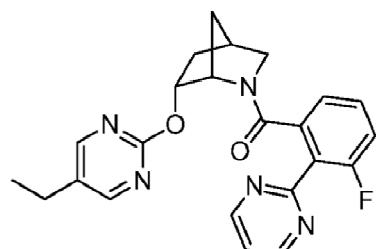
Ejemplo 137: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

40

45

50

55



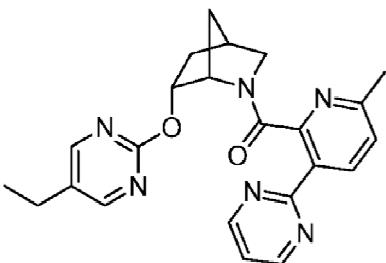
50

55

Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 419,2; m/z encontrado, 420,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), sólo rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 5,00 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 1H). 1H enterrado bajo solvente.

60

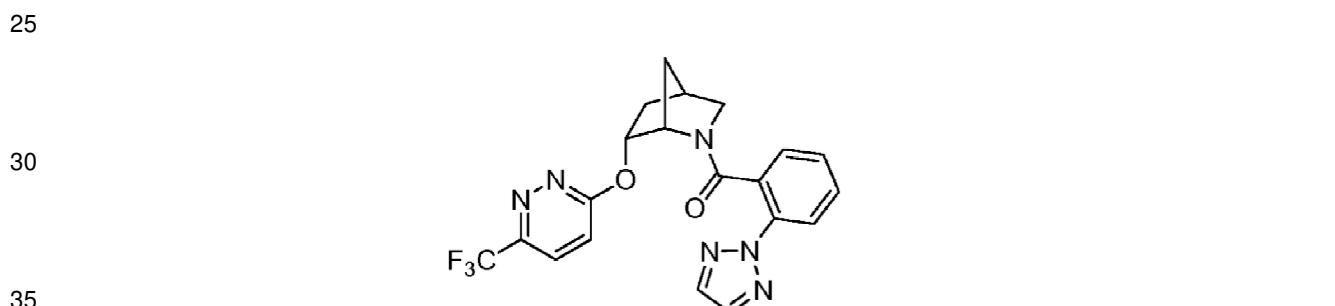
65



15 Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{24}N_6O_2$ , 416,2; m/z encontrado, 417,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,63: 0,37), sólo rotámero mayor informado) δ 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,17 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 3,80 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,48 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 4H), 1,67 (dt, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

20

Ejemplo 139: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabici clo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



40 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabici clo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (106 mg, 0,457 mmol) y 3-cloro-6-(trifluorometilo)piridazina (120 mg, 0,66 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (40 mg, 0,99 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (189 mg) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ , 359,2; m/z encontrado 304,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup> 1H RMN. (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,74: 0,26), rotámero mayor informado) δ 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,59 (dt, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 3,43 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

45

50 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabici clo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (189 mg, 0,53 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (146 mg) como un sólido de color blanquecino y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ , 259,1; m/z encontrado 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55

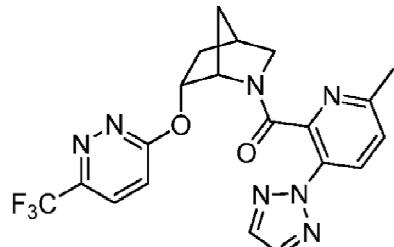
60 Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabici clo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (34 mg) y el intermedio A-1 (24 mg, 0,126 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,126 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mostró material de partida sin reaccionar y se añadió el intermedio A-1 (10 mg) adicional. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron y se sometieron directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (33 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ , 430,1; m/z encontrado, 431,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100

65

usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>A</sub> = 6,08 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 5 Ejemplo 140: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-ilo piridina-2)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10



15

20

25

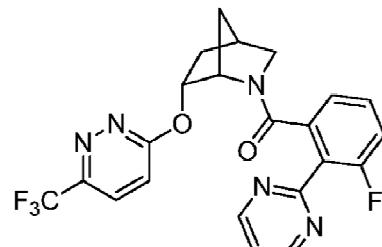
Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 445,1; m/z encontrado, 446,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámero mayor informado) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 141: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30

35

40



45

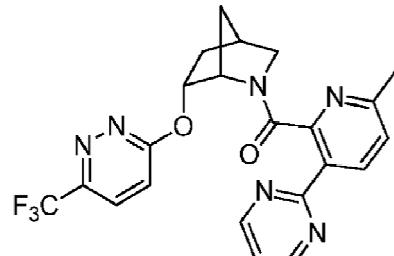
50

Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,9 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H).

Ejemplo 142: (6-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60



65

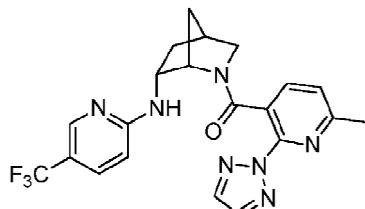
Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI):

masa calculada para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$ , 456,2; m/z encontrado, 457,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), rotámero mayor informado) δ 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,75 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,58-1,51 (m, 3H).

Ejemplo 143: (6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10

15



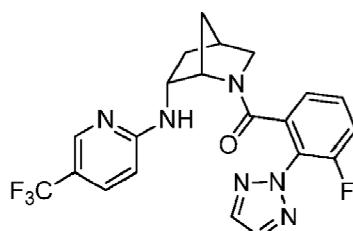
20

Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado, 444,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 mm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_A$  = 5,80 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 144: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30

35



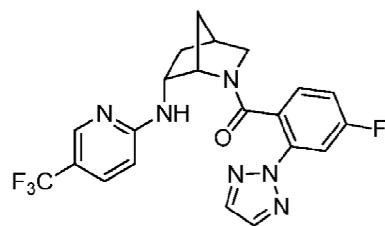
40

Preparado de manera análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado, 447,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,00 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,53 (m, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,29 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo 145: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60



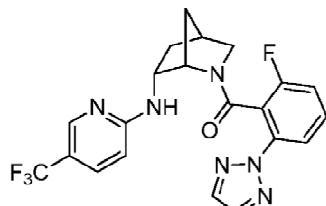
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado, 447,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 2 min y manteniéndose después a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (temperatura =

45°C).  $T_a = 2,05$  min a 254 nm.

Ejemplo 146: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

5

10



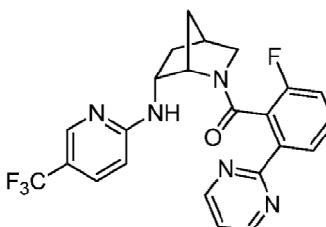
15

Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 446,1; m/z encontrado, 447,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,98 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (dt, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,49 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,49 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 147: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30



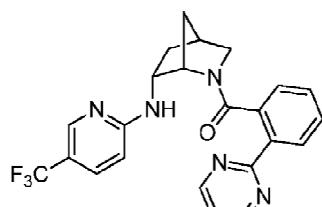
35

Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con A-6 intermedio. M.S. (ES I): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,55 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 1H).

Ejemplo 148: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45

50

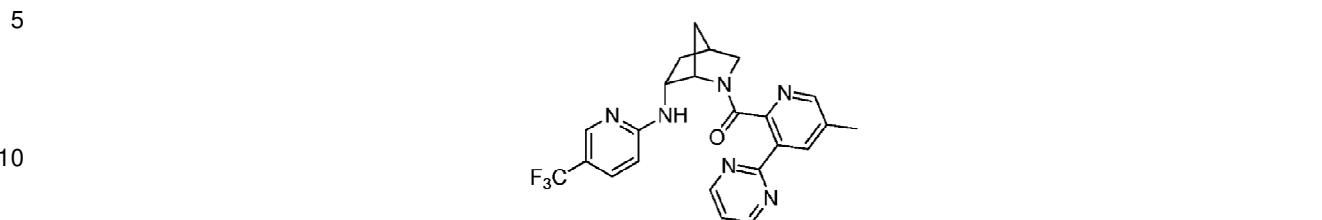


55

Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 439,2; m/z encontrado, 440,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,66 - 6,49 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 3H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

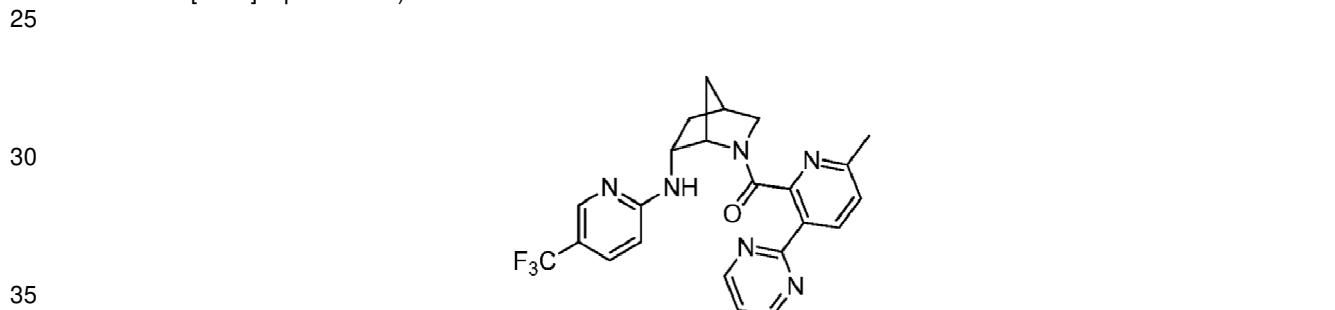
65

Ejemplo 149: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



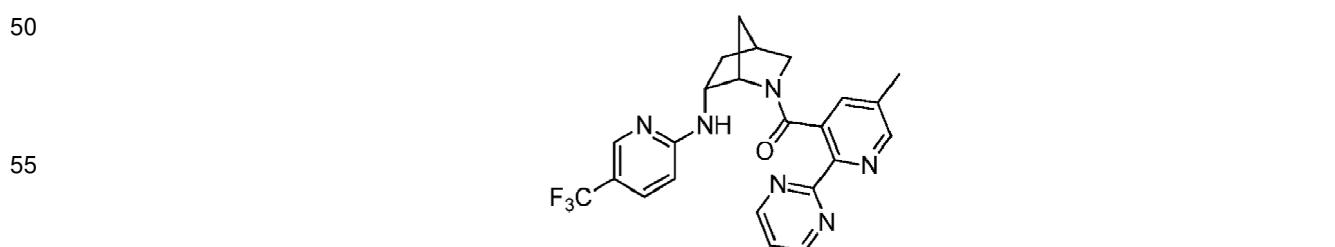
15 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI):  
masa calculada para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d,  
Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), sólo rotámero mayor informado) δ 8,82 (d, J = 4,9  
Hz, 2H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9,  
2,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (d t, J =  
20 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 4H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,71  
(d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,20 (dt, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H).

20 Ejemplo 150: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-  
azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



40 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI):  
masa calculada para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d,  
Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), sólo rotámero mayor informado) δ 8,79 (d, J = 4,9  
Hz, 2H), 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J =  
8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,73 (dt, J = 10,8, 3,2  
Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H),  
1,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,20 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H).

45 Ejemplo 151: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-  
azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

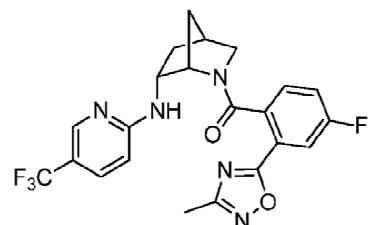


60 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-46. MS (ESI):  
masa calculada para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie  
Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 mm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de  
NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min  
(temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 5,33 min (rotámero mayor) a 254 nm.

65

Ejemplo 152: (4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



10

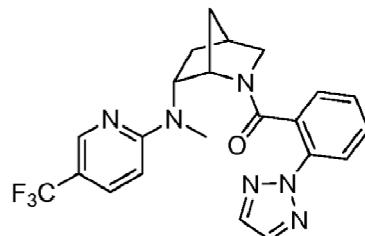
15 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-51. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$ , 461,1; m/z encontrado, 462,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5,5,3 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,62 - 6,47 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,61 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,35 5 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 1H).

20 Ejemplo 153: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30

35



30

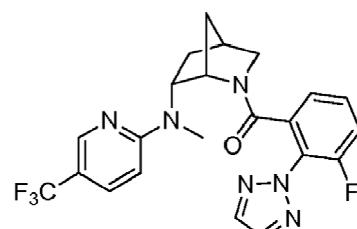
35

40 Para el compuesto del título del Ejemplo 53 (10 mg, 0,023 mmol) disuelto en DMF (0,5 mL) se añadió NaOtBu (2,5 mg, 0,026 mmol). Después de 5 minutos, se añadió MeI (1,5 μL, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (3 mg) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{21}F_3N_6O$ , 442,2; m/z encontrado, 443,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,9 - 1,9 8 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H).

45 Ejemplo 154: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60



55

60

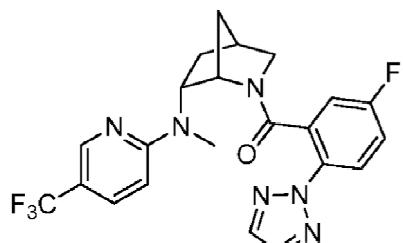
65 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-16 seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ , 460,2; m/z encontrado, 461,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor reportado) δ 7,98 (s, 3H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,59 - 6,50 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,46 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 1H).

5

Ejemplo 155: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10



15

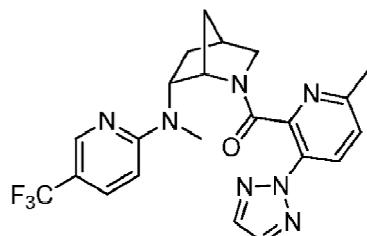
20

Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10 seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 460,2; m/z encontrado, 461,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 156: ((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

35



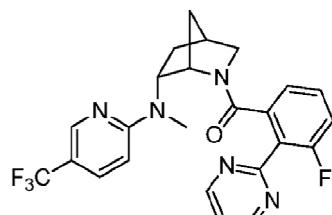
40

Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40 seguido por la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 157: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

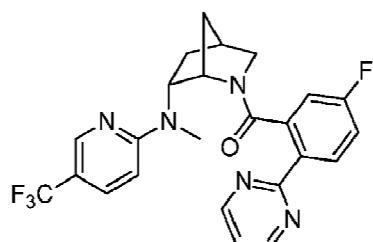
60



65

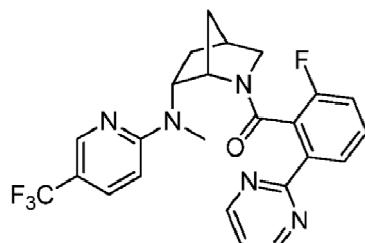
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2 seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ , 471,2; m/z encontrado, 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 (dt, J = 13,8, 3,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 1H).

Ejemplo 158: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7, seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ , 471,2; m/z encontrado, 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 8,1, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,19 - 1,9 (m, 1H).

Ejemplo 159: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-6 seguido por la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ , 471,2; m/z encontrado, 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (dt, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,11 - 3,09 (m, 3H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H).

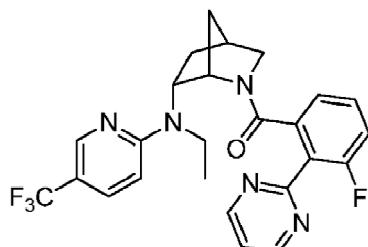
Ejemplo 160: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

60

65

5

10



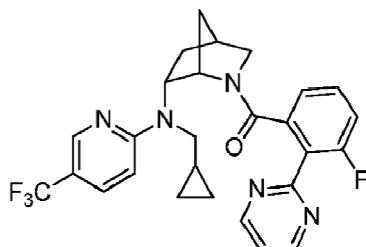
Al compuesto del título del Ejemplo 66 (38 mg, 0,066 mmol) disuelto en DMF (1,3 mL) se añadió NaOtBu (7 mg, 0,072 mmol). Después de 5 minutos, se añadió EtI (5,5 µL, 0,069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que el material de partida (Ejemplo 66) todavía permanecía. NaH (5 mg, 0,13 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y EtI adicional (5,5 µL, 0,069 mmol) se añadieron al matraz de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (16 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 485,2; m/z encontrado, 486,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,16 (dt, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,83 - 1,7 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 1H).

Ejemplo 161: ((1S,4S,6R)-6-((cyclopropylmethyl)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pyrimidin-2-ilo)phenyl)trifluoromethyl ether.

30

35

40



Al compuesto del título del Ejemplo 66 (30 mg, 0,053 mmol) disuelto en DMF (1 mL) se añadió NaH (6 mg, 0,16 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 10 minutos, (bromometilo) ciclopropano se añadió (10 µL, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción como agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (19 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 511,2; m/z encontrado, 512,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor reportado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 2H), 0,49 - 0,42 (m, 1H), 0,37 - 0,28 (m, 1H).

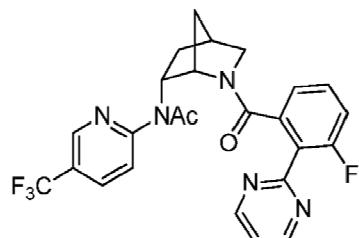
Ejemplo 162: N-((1S,4R,6R)-2-(3-fluoro-2-(pyrimidin-2-ilo)benzoilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)-N-(5-trifluoromethyl)pyridin-2-ilo)acetamide.

60

65

5

10



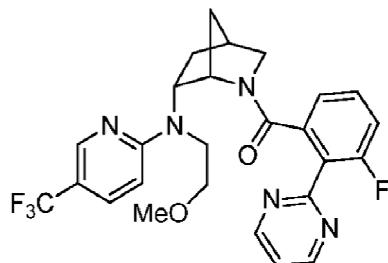
Al compuesto del título del Ejemplo 66 se añadió (30 mg, 0,053 mmol) Ac<sub>2</sub>O (0,1 ml, 1,05 mmol), y la mezcla de reacción como se agitó a 100°C durante la noche. Después, la mezcla se concentró y el concentrado se purificó directamente usando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 499,2; m/z encontrado, 500,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79: 0,21), rotámero mayor informado) δ 9,02-8,98 (m, 1H), 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,31 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,08 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,52 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 1H), 0,69 - 0,61 (m, 1H).

Ejemplo 163: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((2-metoxietilo) (5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30

35



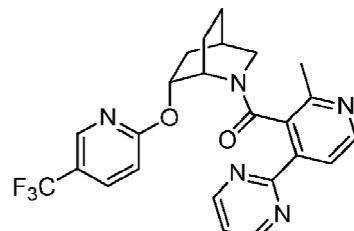
Al compuesto del título del Ejemplo 66 (43 mg, 0,094 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 10 minutos, se añadió éter de metilo 2-cloroetilo (26 ml, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción como agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que el material de partida (Ejemplo 66) todavía permanecía. NaH (19 mg, 0,47 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y éter de metilo 2-cloroetilo adicional (26 ml, 0,28 mmol) se añadieron al matraz de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (10 mg) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI): masa calculada para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 515,2; m/z encontrado, 516,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,61-3,43 (m, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 3H), 3,16 (dt, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 0,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 164: (2-metilo-4-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

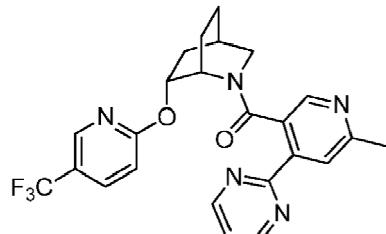
60

65



Ejemplo 165: (6-metilo-4-(pirimidina-2-il)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5



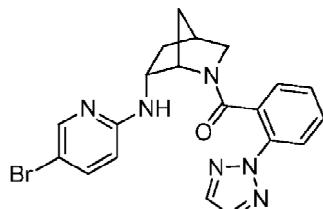
10

15

Ejemplo 166: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25



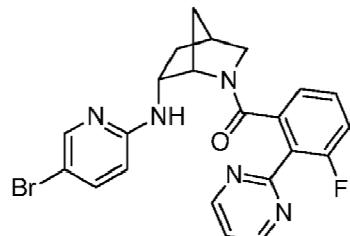
30

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene 5-bromo-2-yodopiridina (669 mg, 2,36 mmol) y se desgasificó THF (12 mL) se añadió NaOtBu (453 mg, 4,71 mmol), Xantphos (98 mg, 0,17 mmol) y PD2(dba)<sub>3</sub> (86 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos y después se añadió intermedio B-10 (500 mg, 2,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (91 mg). Además el lavado de la columna con MeOH al 0-10% (con 10% 2 M NH<sub>3</sub>) en DCM dio (1S,4R,6R)-N-(5-bromopiridina-2-il)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amina (483 mg). (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 367,1; m/z encontrado 370,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 10 H). (1S,4R,6R)-N-(5-bromopiridina-2-il)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amina: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,11 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 3,1, 2,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,21 (dt, J = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H).

Etapa B: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. A (1S,4R,6R)-N-(5-bromopiridina-2-il)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amina de la Etapa A (70 mg, 0,26 mmol) y intermedio A-1 (63 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,27 mL, 1,57 mmol) y HATU (109 mg, 0,29 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y se sometieron a purificación por Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (42 mg) como un polvo blanquecino. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>6</sub>O, 438,1; m/z encontrado, 439,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,94 (s, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 167: ((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)metanona.

5

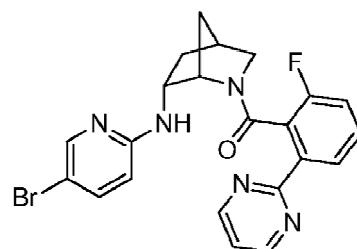


10

[0638] Preparado análogamente al Ejemplo 166 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ , 467,1; m/z encontrado, 470,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,53 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H). 1H enterrado bajo pico del disolvente

Ejemplo 168: ((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

25

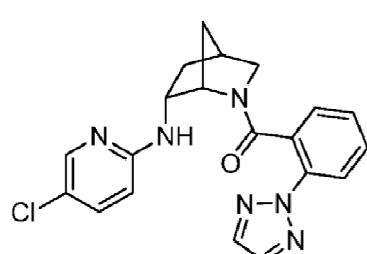


30

Preparado análogamente al Ejemplo 166 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ , 467,1; m/z encontrado, 468,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

Ejemplo 169: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45



50

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (3 mL) se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0,028 mmol) y BINAP racémico (17 mg, 0,028 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Luego, 2-bromo-5-cloro-piridina (90 mg, 0,47 mmol), intermedio B-10 (109 mg), y terc-butóxido sódico (63 mg, 0,66 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH (con 10% de 2N NH<sub>3</sub>) en DCM) para dar el compuesto del título de la etapa A. Masa calculada MS (ESI). para  $C_{16}H_{22}ClN_3O_2$ , 323,1; m/z encontrado 324,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz,

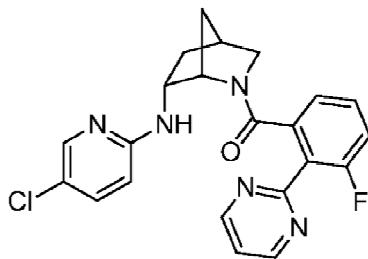
55

1H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,12 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropiridina-2-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amino·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (252 mg, 0,701 mmol) en EtOAc (9 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,9 mL). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (231 mg, 90% de pureza), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{14}ClN_3$ , 223,1; m/z encontrado 224,1 [M+H]<sup>+</sup>.

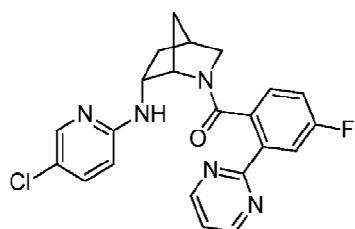
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (40 mg) y el intermedio A-1 (28 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,2 ml, 1,2 mmol) y HATU (56 mg, 0,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (30 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{19}ClN_6O$ , 394,1; m/z encontrado, 395,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (Temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,25 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 170: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



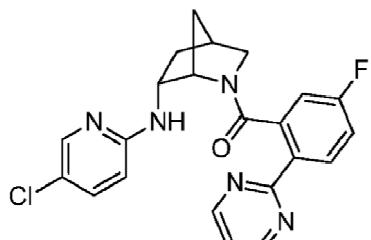
Preparado análogamente al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ , 423,1; m/z encontrado, 424,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,84: 0,16), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,46 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 1H).

Ejemplo 171: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



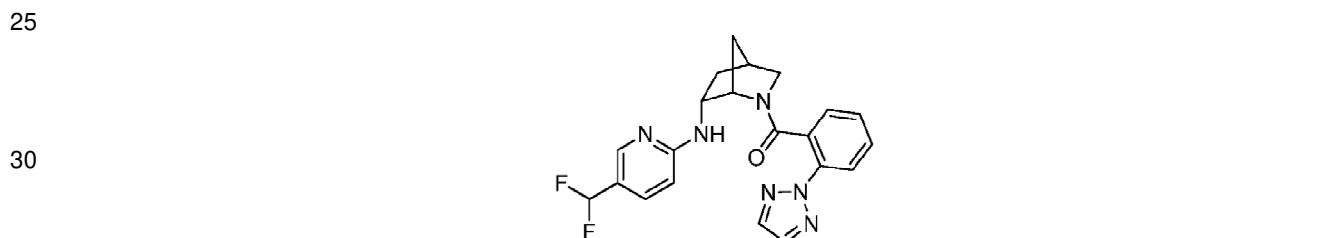
Preparado análogamente al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ , 423,1; m/z encontrado, 424,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 172: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ , 423,1; m/z encontrado, 424,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,46 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).

20 Ejemplo 173: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

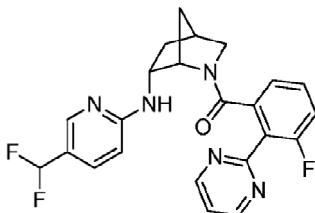


35 Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado se añadió (6 mL) Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 mg, 0,038 mmol) y BINAP racémico (27 mg, 0,043 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Después, se añadieron 2-cloro-5-(difluorometilo)piridina (70 ml, 0,59 mmol), intermedio B-10 (137 mg), y terc-butóxido sódico (81 mg, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo crudo se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (71 mg, 0,21 mmol, 36%). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$ , 339,2; m/z encontrado 340,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,12 - 8,7 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,49 (m, 2H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,09 (s, 9H). 1 H enterrado bajo el pico de disolvente.

40 Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amino·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (71 mg, 0,21 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,3 mL). Despues de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (65 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}F_2N_3$ , 239,1; m/z encontrado 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (33 mg) y el intermedio A-1 (24 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) y HATU (44 mg, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través de Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (27 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}F_2N_6O$ , 410,2; m/z encontrado, 411,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 2 minutos y luego manteniéndose a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (Temperatura = 45°C). T<sub>a</sub> = 1,83 y 2,03 min (principales rotámeros) a 254 nm.

50 Ejemplo 174: ((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

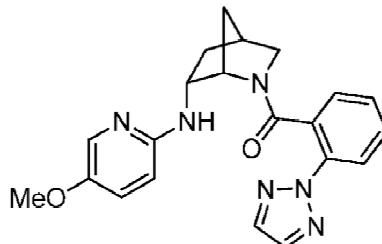
5  
10

Preparado análogamente al Ejemplo 173 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ , 439,2; m/z encontrado, 440,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,51 (m, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 1H), 1,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

20 Ejemplo 175: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((LS,4S,6R)-6-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30



35

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (4 mL) se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (9 mg, 0,038 mmol) y BINAP racémico (24 mg, 0,038 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, se añadieron 2-cloro-5-metoxipiridina (75 ml, 0,63 mmol), intermedio B-10 (148 mg, 0,695 mmol), y terc-butóxido sódico (85 mg, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10% (con 10% 2 N NH<sub>3</sub>) en DCM) para dar el compuesto del título de la etapa A (158 mg, 0,49 mmol, 90 % de pureza, 70%) MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ , 319,2; m/z encontrado 320,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

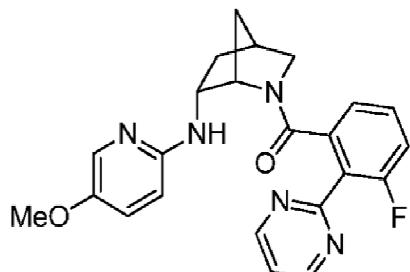
Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-metoxipiridina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (176 mg, 0,49 mmol, 90% de pureza) en EtOAc (6 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,6 mL). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (150 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{17}N_3O$ , 219,1; m/z encontrado 220,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-1 (21 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,10 μL, 0,55 mmol) y HATU (39 mg, 0,10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (17 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{22}N_6O_2$ , 390,2; m/z encontrado, 391,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 7,93 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,85 - 6,69 (m, 1H), 6,57 - 6,38 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 1H).

65

Ejemplo 176: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



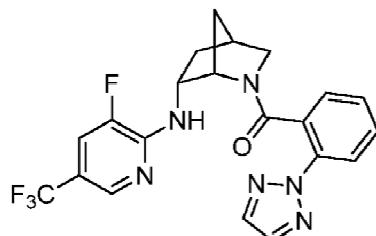
10

15

Preparado análogamente al Ejemplo 175 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{22}FN_5O_2$ , 419,2; m/z encontrado, 420,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,11 - 7,7 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,20 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,57 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 177: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30



35

40

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (170 mg, 0,801 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadió 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (176 mg, 0,961 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,17 ml, 1,20 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C de la parte superior durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (322 mg). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{21}F_4N_3O_2$ ; 375,16, m/z encontrado 376,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,15 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 3,44 - 3,3 (m, 1H), 3,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,10 - 1,04 (m, 1H).

45

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amino·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (322 mg) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (327 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_4N_3$ , 275,1; m/z encontrado 276,0 [M+H]<sup>+</sup>.

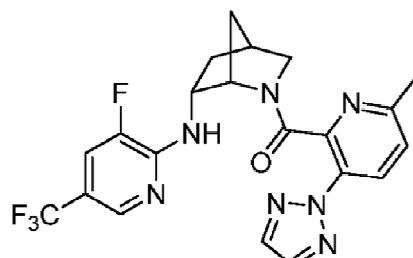
50

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (40 mg) y el intermedio A-1 (24 mg, 0,126 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través de Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado, 447,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 7,95 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,83-6,72 (m, 1H), 4,11 -

4,03 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 1H). HPLC analítica se obtuvo en un Agilent Serie 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (Temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,81 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 178: ((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

10



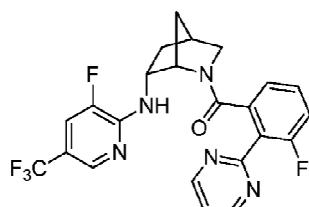
15

20

Preparado analógicamente al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O, 461,2; m/z encontrado, 462,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12, rotámero mayor informado)  $\delta$  8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 179: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

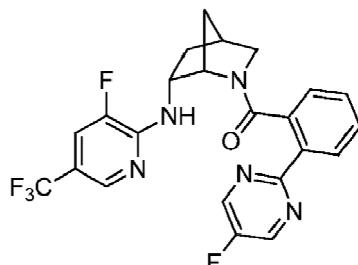


40

Preparado análogamente al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O, 475,1; m/z encontrado, 476,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12, rotámero mayor informado)  $\delta$  8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 3,19 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H).

Ejemplo 180: ((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55



60

Preparado análogamente al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI):

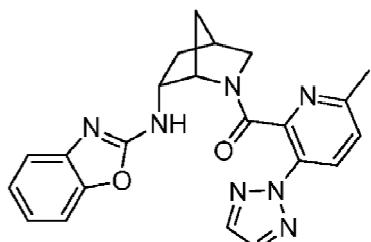
masa calculada para  $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ , 475,1; m/z encontrado, 476,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,81 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,53 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H).

Ejemplo 181: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

10

15

20



Etapa A: (1S, 4S)-terc-butilo 6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de micro onda que contiene intermedio B-10 (183 mg, 0,862 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió 2-clorobenzoxazol (0,12 ml, 1,03 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,18 ml, 1,29 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 100°C de la parte superior durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (199 mg, 0,604 mmol, 70%) MS (ESI) masa calc. para C<sub>18</sub>gH<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; 329,2 m/z 330,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 7,40-7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 5,88-5,78 y 5,29 - 5,19 (dos m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,15 -3,04 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,80 - 0,99 (serie ofm, 12H).

Etapa B: N-((1S, 4R)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-6-ilo) benzo[d]oxazol-2-amino-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (199 mg, 0,604 mmol) en EtOAc (1,5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (194 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O, 229,1; m/z encontrado 230,1 [M+H]<sup>+</sup>.

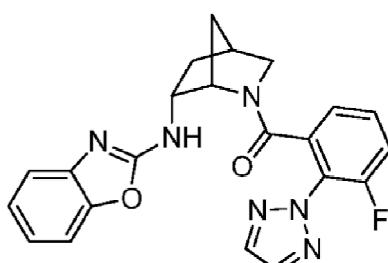
Etapa C: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (40 mg) y el intermedio A-40 (30 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y HATU (55 mg, 0,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través de Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (24 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 415,2; m/z encontrado, 416,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como ofrotámeros de mezcla (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,12 - 8,5 (m, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 182: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

55

60

65



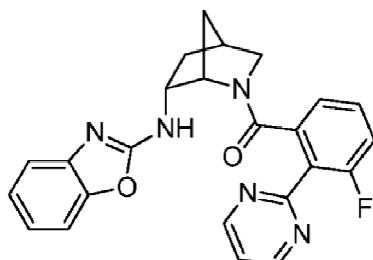
Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}FN_6O_2$ , 418,2; m/z encontrado, 419,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,00 (s, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,59 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 183: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

10

15

20



25

Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{20}FN_5O_2$ , 429,2; m/z encontrado, 430,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,62 - 6,49 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,29 - 3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,63 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 2H).

30

Ejemplo 184: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

45

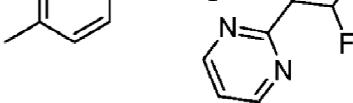
Etapa A: (1S, 4S)-terc-butilo 6-(p-tolilamino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene dioxano desgasificado (2 mL), el intermedio B-10 (60 mg, 0,28 mmol) y 4-bromotolueno (73 mg, 0,42 mmol) se añadió BrettPhos Palladacycle (11 mg, 0,014 mmol), BrettPhos (8 mg, 0,014 mmol) y terc-butóxido sódico (33 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C parte superior durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto del título de etapa A (68 mg, 0,22 mmol, 80%) MS (ESI) masa calculada para  $C_{18}H_{26}N_2O_2$ , 302,2; m/z encontrado 303,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,27 (dt, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,74 - 1,40 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

60

Etapa B: (1S, 4R)-N-(p-tolilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amina·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (68 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (70 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{13}H_{18}N_2$ , 202,2; m/z encontrado 203,3 [M+H]<sup>+</sup>.

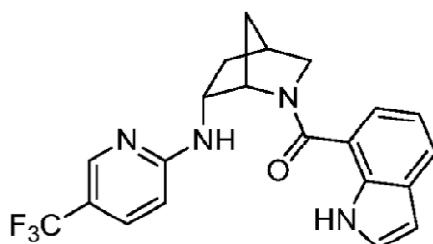
65

Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (61 mg) y el intermedio A-2 (71 mg, 0,27 mmol, 82% de pureza)



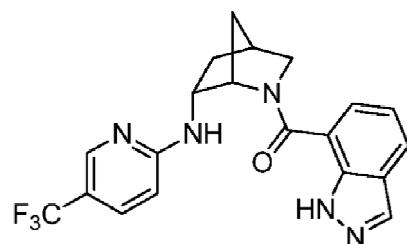
en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,23 ml, 1,33 mmol) y HATU (93 mg, 0,24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (31 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O, 402,2; m/z encontrado, 403,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 4H), 6,34 - 6,27 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (d, J = 0,1 Hz, 1H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 1,15 - 1,09 (m, 1H).

Ejemplo 185: (1H-indol-7-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



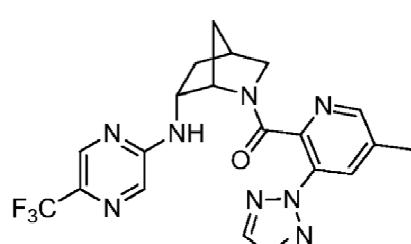
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-29. MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 400,2; m/z encontrado, 401,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 6,37 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 11,1,3,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 186: (1H-indazol-7-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con A-44 intermedio. MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z encontrado, 402,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 187: (5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



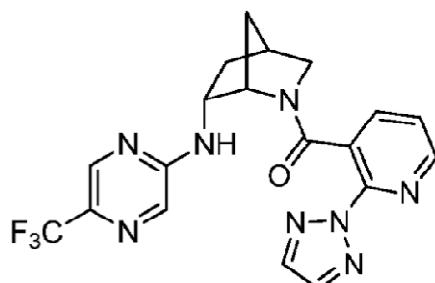
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-19 intermedio. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{19}F_3N_3O$ , 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,21 (dt, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 188: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10

15

20



25

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-39. MS (ESI): masa calculada para  $C_{19}H_{17}F_3N_3O$ , 430,1; m/z encontrado, 431,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H).

30

Ejemplo 189: (3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

45

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-42 intermedio. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}F_3N_7O$ , 441,2; m/z encontrado, 442,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,44 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 1H).

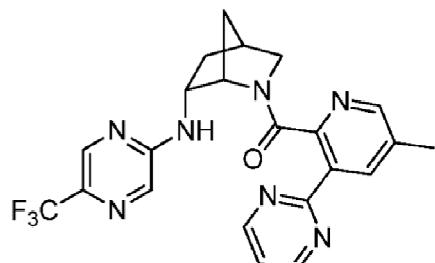
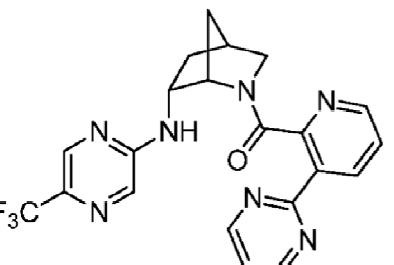
55

Ejemplo 190: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

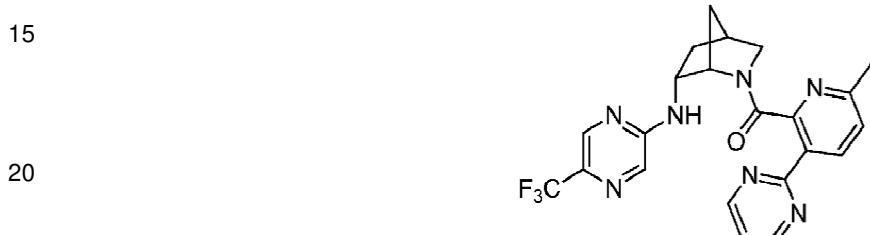
60

65



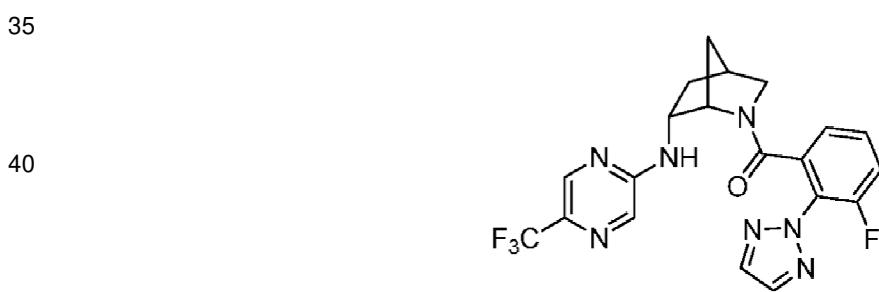
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayoro informado) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,33 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,38 - 1,31 (m, 1H).

- 10 Ejemplo 191: (6-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



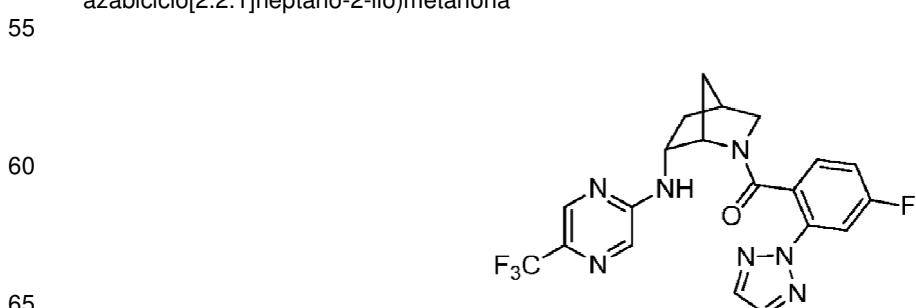
25 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 7,37 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,91 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,11 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,18 (m, 1H), 0,87 - 0,75 (m, 4H), 0,17 a -0,00 (m, 2H), -0,13 - 0,27 (m, 1H).

- 30 Ejemplo 192: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona



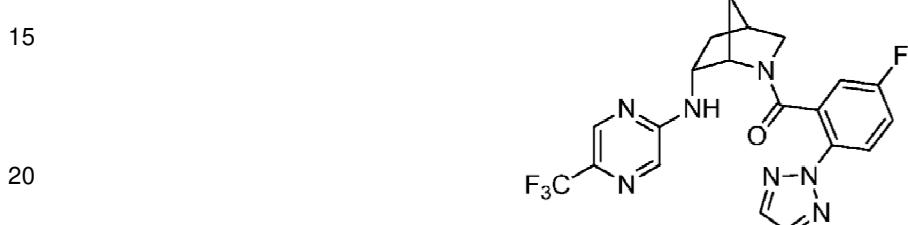
45 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,35 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 50 Ejemplo 193: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona



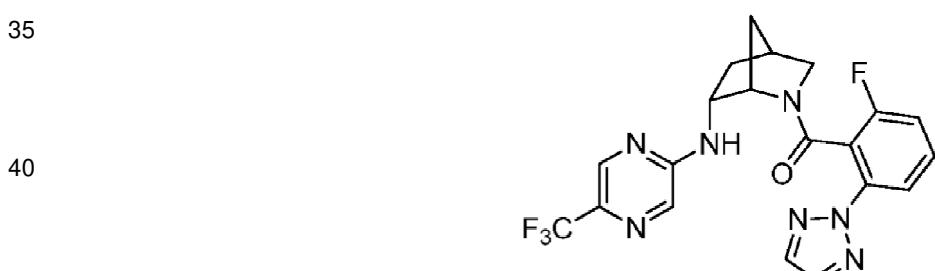
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5)  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,56 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 194: ((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-cycloazabi-[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



25 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,36 min (rotámero mayor) a 254 nm.

30 Ejemplo 195: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



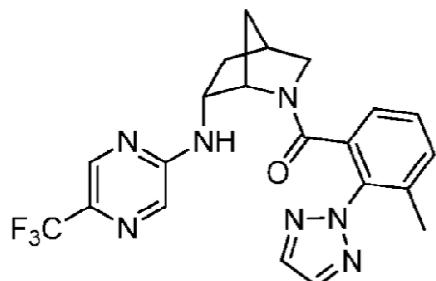
45 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,41 min (rotámero mayor) a 254 nm.

50 Ejemplo 196: (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

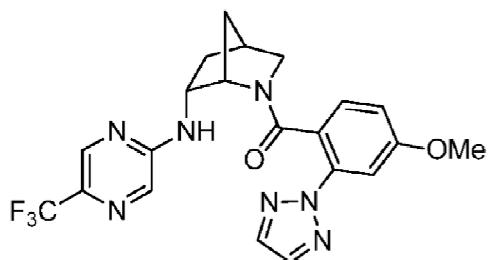
60

65



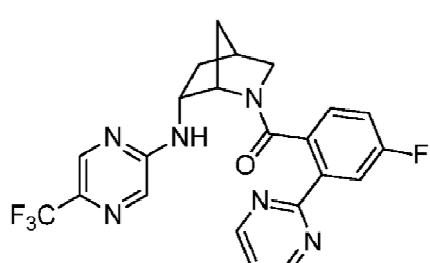
15 [0708] Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-22. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado, 444,2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. (HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,61 min (rotámero mayor) a 254 nm.

20 Ejemplo 197: (4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



35 [0710] Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-5. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ , 459,2; m/z encontrado, 460,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,30 min (rotámero mayor) a 254 nm.

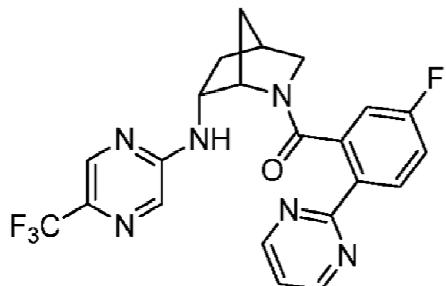
40 Ejemplo 198: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



55 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,24 min (rotámero mayor) a 254 nm.

60 Ejemplo 199: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

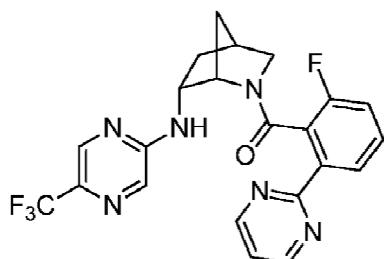
5



15 Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 1,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 200: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

25



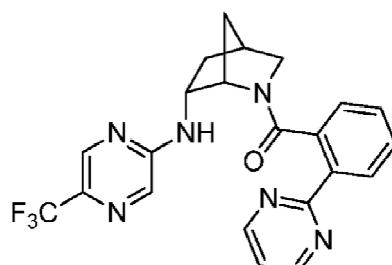
35

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,16 min (rotámero mayor) a 254 nm.

40

Ejemplo 201: (2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

45

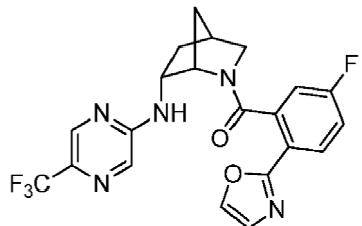


Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ , 440,2; m/z encontrado, 441,9 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1 Hz), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 1H)

65

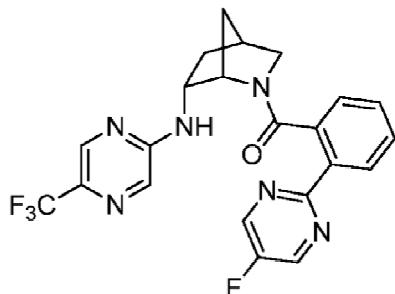
202: (5-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenilo)((1*S*,4*S*,6*R*)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-

azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



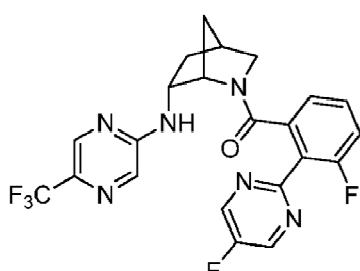
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-49 intermedio. MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,1; m/z encontrado, 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,30 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,9, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 3,22 (dt, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 203: (2-(5-fluoropirimidina-2-il)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 458,1; m/z encontrado, 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-D<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,81 (s, 2H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,29 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,70 (m, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,55 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 2H).

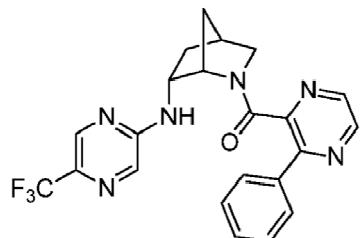
Ejemplo 204: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-il)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O, 476,1; m/z encontrado, 477,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,1 Hz, 1Hz, 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 1H).

Ejemplo 205: (3-fenilpirazina-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

5



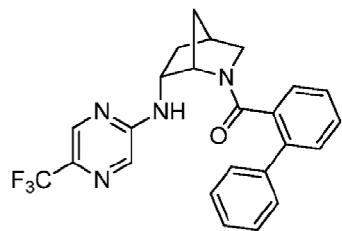
10

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-43. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ , 440,2; m/z encontrado, 441,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 3,27 (dt, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 1H).

20

Ejemplo 206: [1,1'-bifenilo]-2-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25



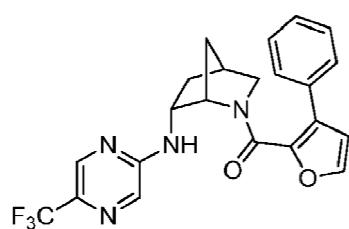
30

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido [1,1'-bifenilo]-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{21}F_3N_4O$ , 438,2; m/z encontrado, 439,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,91 (br s, 1H.), 7,76 (br s, 1H.), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,25 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,72 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 2,43-2 0,33 (m, 1H), 2,16 - 2,5 (m, 1H), 1,26 - 1,11 (m, 3H).

40

Ejemplo 207: (3-fenilfuran-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45



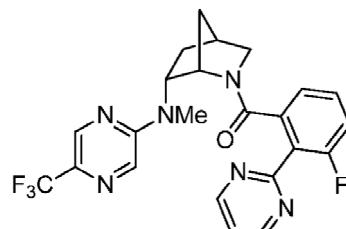
50

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-45. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$ , 428,1; m/z encontrado, 429,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,61-1 0,49 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 1H).

Ejemplo 208: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

65

5



10

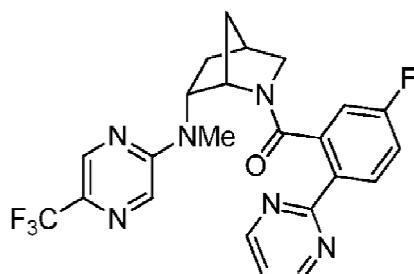
20

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2, seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,18 - 8,16 (m, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 0,84 - 0,77 (m, 1H).

Ejemplo 209: ((5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30



35

40

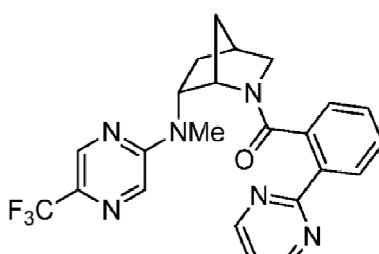
[0734] Preparado análogamente al Ejemplo 208 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presentes como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,18 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 210: ((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

45

50

55



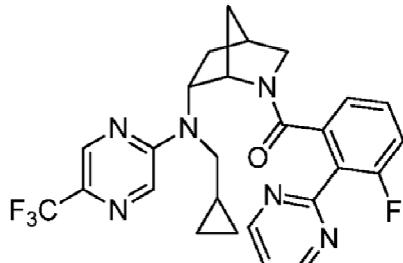
60

65

Preparado análogamente al Ejemplo 208 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-D<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 11,3, 1,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,19 - 1,7 (m, 1H).

Ejemplo 211: ((1S,4S,6R)-6-((ciclopropilmetilo) (5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5



10

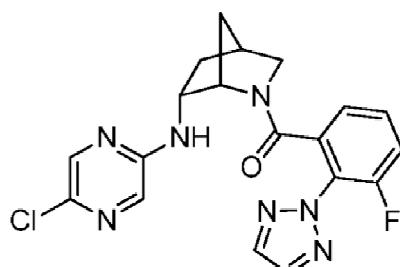
15

Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2, seguido por paso alquilación del Ejemplo 161. MS (ESI): masa calculada para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 512,2; m/z encontrado, 513,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,18 (br s., 8,15 1H) (br. s, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,14 (dt, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,19 - 2,8 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,01 - 0,92 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 1H), 0,65 - 0,52 (m, 2H), 0,51 - 0,43 (m, 1H), 0,38 - 0,30 (m, 1H).

20

Ejemplo 212: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

30



40

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropirazin-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (300 mg, 1,41 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió 2,5-dicloropirazina (0,17 ml, 1,70 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,30 ml, 2,12 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C de la parte superior durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (153 mg, 0,471 mmol, 33%) MS (ESI) masa calc. para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 324,1, m/z encontrado 269,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-D<sub>4</sub>) δ 7,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,08 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,11 (s, 9H). 1 H enterrado bajo solvente.

45

50

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropirazin-2-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amino - xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (150 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,6 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (137 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>, 224,1; m/z encontrado 225,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55

60

65

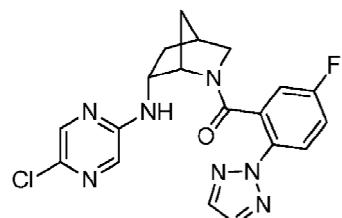
Etapa C: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (34 mg) y el intermedio A-16 (28 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (35 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>7</sub>O, 413,1; m/z encontrado, 414,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,01 (s, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,24 -

3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,22 - 1,5 (m, 2H).

Ejemplo 213: (1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10



15

20

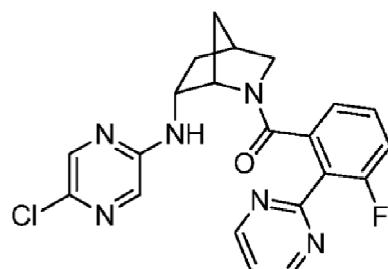
Preparado análogamente al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para  $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ , 413,1; m/z encontrado, 414,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,95 (s, 2H), 7,84 (dd,  $J = 9,0, 4,7$  Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,60 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 2H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

25

Ejemplo 214: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

30

35



40

45

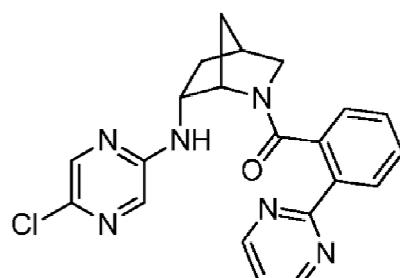
Preparado análogamente al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 7,63 (dd,  $J = 9,3, 1,5$  Hz, 2H), 7,50 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,85 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,50 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 0,94 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H).

50

Ejemplo 215: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55

60



65

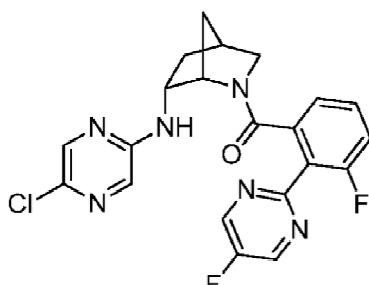
Preparado análogamente al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-37. MS (ESI):

masa calculada para  $C_{21}H_{19}ClN_6O$ , 406,1; m/z encontrado, 407,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>,

Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,29 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, J = 10,1 Hz, 1H), 1,27 - 1,14 (m, 2H).

Ejemplo 216: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

10



15

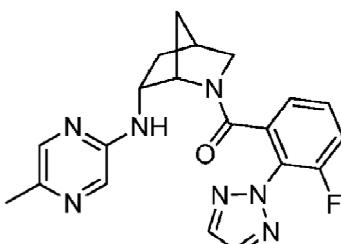
20

Preparado análogamente al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{18}F_5N_6O$ , 475,1; m/z encontrado, 476,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, el compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,87 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,27 - 1,08 (m, 2H).

25

Ejemplo 217: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35



40

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado se añadió (9 mL) Pd(OAc)<sub>2</sub> (24 mg, 0,035 mmol) y BINAP racémico (22 mg, 0,035 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, 2-cloro-5-metilpirazina (112 mg, 0,87 mmol), intermedio B-10 (204 mg), y terc-butóxido sódico (121 mg, 1,22 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (10-80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (139 mg, 0,457 mmol, 52%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 304,2; m/z encontrado 305,2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,93 - 7,79 (m, 2H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 9,5, 1,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,20 - 1,15 (m, 1H), 1,08 (s, 9H). 1H enterrado bajo solvente.

55

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-metilpirazina-2-ilo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amino - xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (139 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,6 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (140 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>, 204,1; m/z encontrado 205,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

Etapa C: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (31 mg) y el intermedio A-16 (28 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,12 mL, 0,67 mmol) y HATU (47 mg, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió

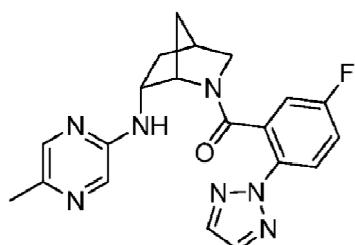
directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (18 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{20}FN_7O$ , 393,2; m/z encontrado, 394,2 [ $M+H^+$ ].  $^1H$  RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,00 (s, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 2 H).

Ejemplo 218: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10

15

20



25

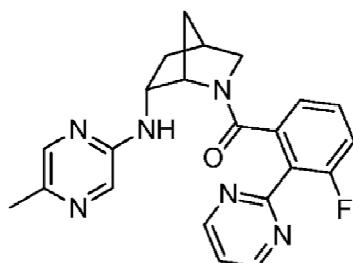
Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{20}FN_7O$ , 393,2; m/z encontrado, 394,5 [ $M+H^+$ ].  $^1H$  RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,95 (s, 2H), 7,82 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 2H). 1H enterrado bajo solvente.

30

Ejemplo 219: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40



45

50

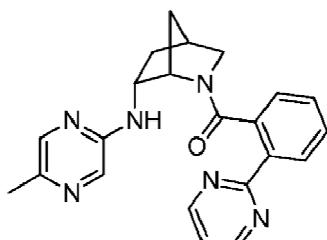
Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{21}FN_6O$ , 404,2; m/z encontrado, 405,5 [ $M+H^+$ ].  $^1H$  RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,9 (m, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,027-2,19 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 1H).

55

Ejemplo 220: ((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

60

65



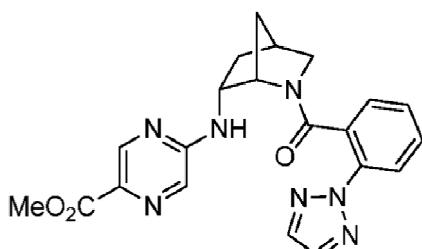
Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{22}N_6O$ , 386,2; m/z encontrado, 387,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,51 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 2H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 221: metilo 5-((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoílo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato

15

20

25



Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(metoxicarbonilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (100 mg, 0,471 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 5-cloropirazina-2-carboxilato (98 mg, 0,57 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,1 ml, 0,72 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C de parte superior durante la noche. Después de 14 horas, el análisis LCMS de la mezcla de reacción mostró una conversión incompleta del material de partida. La temperatura se elevó a 100°C y la mezcla de reacción se calentó durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía de gel de sílice (0-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (112 mg). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{24}N_4O_4$ ; 348,2, m/z encontrado 349,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,78 - 8,68 (m, 1H), 7,93 - 7,74 (m, 1H), 6,30 - 6,18 y 5,90 - 5,77 (dos m, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 1,78 - 1,59 (m, 2H), 1,51 - 1,01 (m, 10H).

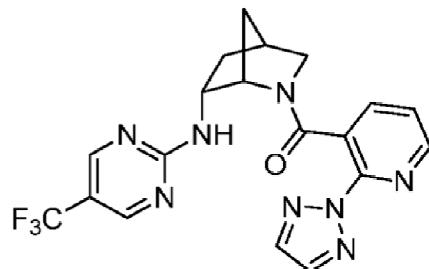
Etapa B: metilo 5-((1S,4R,6R)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ilamino)pirazina-2-carboxilato·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (112 mg, 0,321 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (99 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{16}N_4O_2$ , 248,1; m/z encontrado 249,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: metilo 5-((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoílo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato. Al compuesto del título de la etapa B (99 mg) y el intermedio A-1 (70 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,3 ml, 1,7 mmol) y HATU (129 mg, 0,339 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{21}N_7O_3$ , 419,2; m/z encontrado, 420,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 4,75 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 222: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

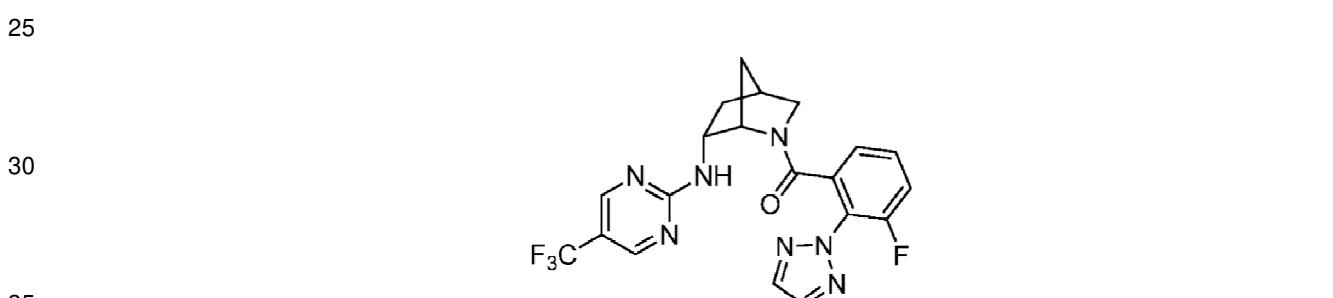
60

65



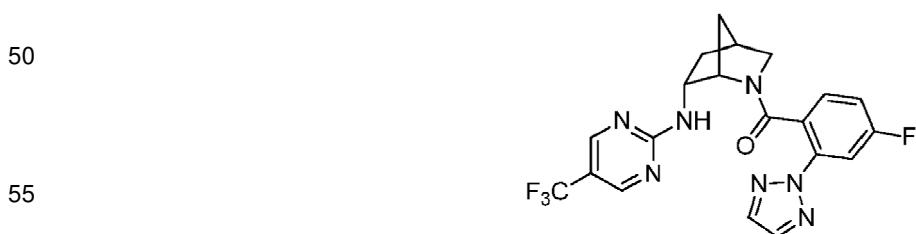
15 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-39. MS (ESI): masa calculada para  $C_{19}H_{17}F_3N_8O$ , 430,1; m/z encontrado, 430,9 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 5,15 min (rotámero mayor) a 254 nm.

20 Ejemplo 223: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



40 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0.88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,20 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 1H).

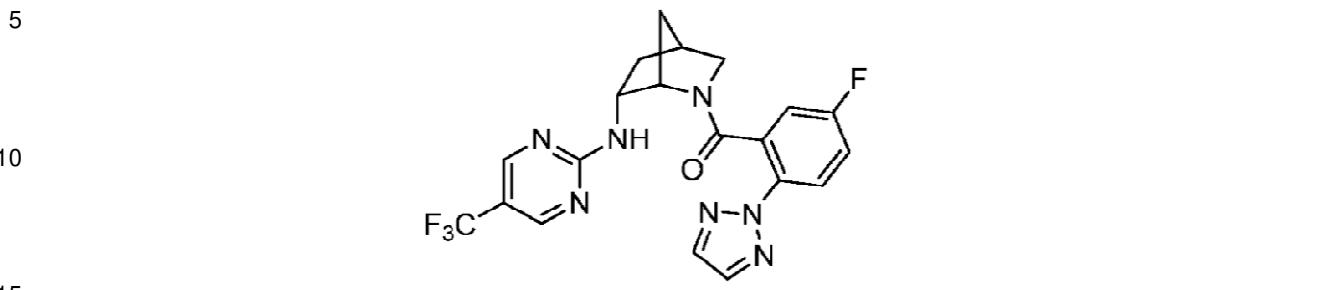
45 Ejemplo 224: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



60 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,56 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 6,68 - 6,50 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).

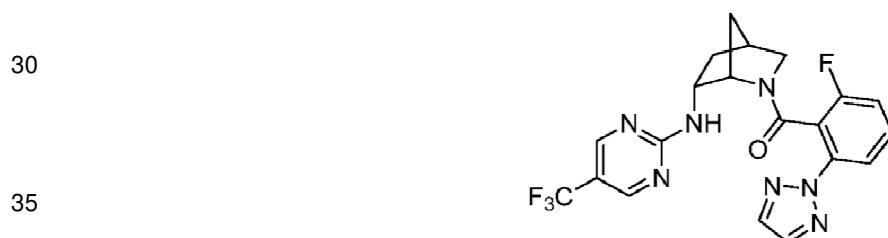
65

Ejemplo 225: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



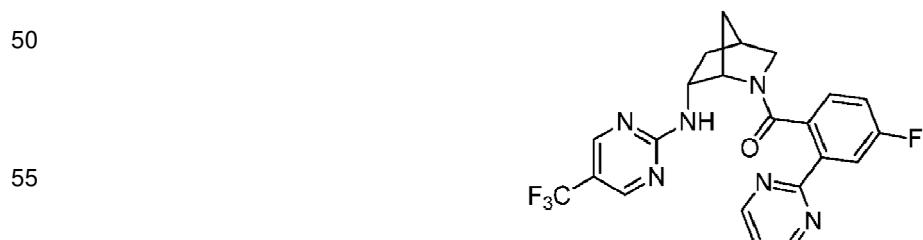
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 447,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 226: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 447,9 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5)μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 6,18 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 227: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

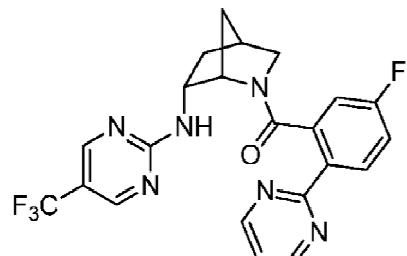


Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12, rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,64 - 8,47 (m, 1H), 8,16 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 - 6,93 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 2H), 3,53 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 228: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10



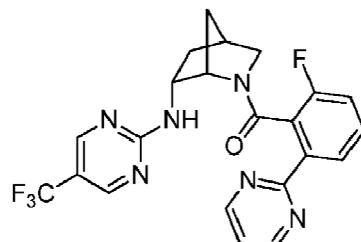
15

Preparado de manera análoga el Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,52 (dt, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,49 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 229: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30

35



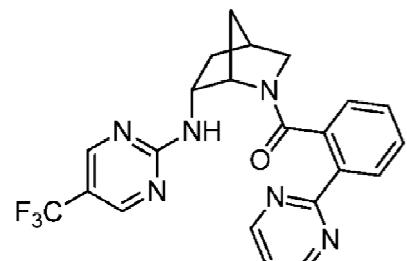
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 230: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

50

55

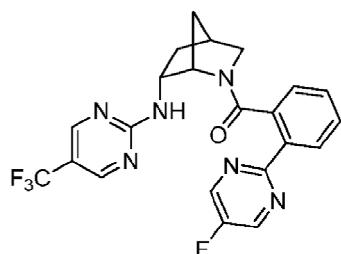
60



Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 440,2; m/z encontrado, 441,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz,

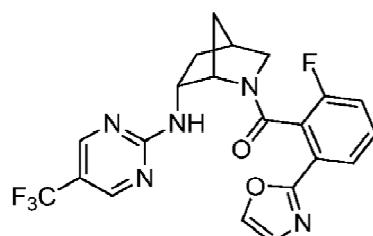
2H), 8,56 - 8,48 (m, 1H), 8,15 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 2H), 3,52 (dt,  $J$  = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J$  = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,41 - 1,16 (m, 2H).

5 Ejemplo 231: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



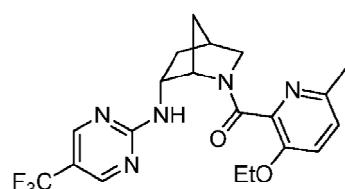
20 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,82 (s, 2H), 8,58 - 8,47 (m, 1H), 8,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,4 (m, 1H), 7,32 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 1H), 3,56 (dt,  $J$  = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J$  = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,61 - 1,14 (m, 3H).

25 Ejemplo 232: (2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



30 45 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-50. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1; m/z encontrado, 447,9 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5)μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,15 min (rotámero mayor) a 254 nm.

50 Ejemplo 233: (3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



55 60 65 Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-8. MS (ESI): masa

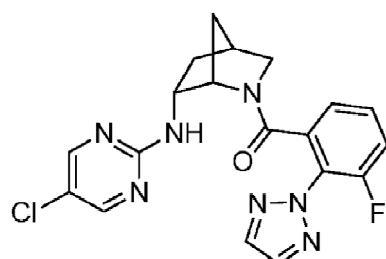
calculada para  $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ , 421,2; m/z encontrado, 422,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,60 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 4H).

Ejemplo 234: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

10

15

20



Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (305 mg, 1,44 mmol) en DMF (6 mL) se añadió 2,5-dicloropirimidina (257 mg, 1,72 mmol) y DIPEA (0,99 ml, 5,75 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 80°C de la parte superior durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5%, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron. El concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (10-90% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (433 mg, 1,33 mmol, 93%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 324,1, m/z encontrado 269,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

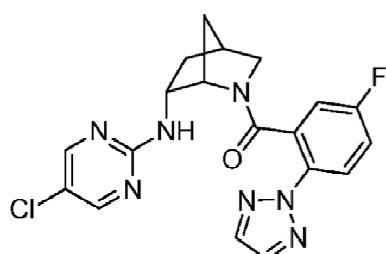
Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropirimidina-2-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amina - xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (433 mg, 1,33 mmol) en EtOAc (7 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (370 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>CIN<sub>4</sub>, 224,1; m/z encontrado 225,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-16 (25 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,10 μL, 0,61 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (32 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>CIFN<sub>7</sub>O, 413,1; m/z encontrado, 414,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,35 - 8,20 (m, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 1H). Ejemplo 235: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

50

55

60

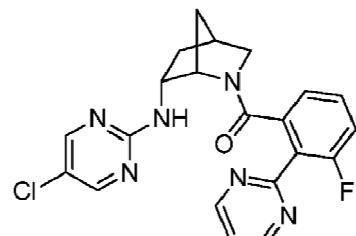


Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>CIFN<sub>7</sub>O, 413,1; m/z encontrado, 414,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 9,0, 7,8, 2,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,23 -

2,12 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 236: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

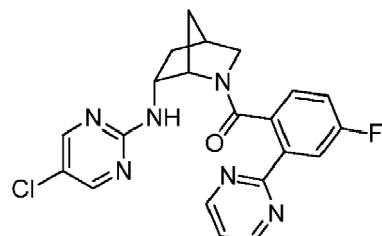
5



Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,35 - 8,15 (m, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 1,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 237: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

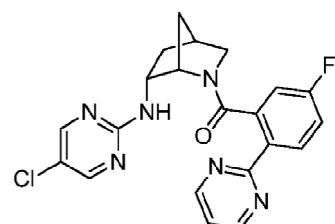
25



Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,34 - 8,19 (m, 1H), 8,03 - 7,76 (m, 2H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 1H), 6,80 - 6,67 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,51 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,37 - 1,20 (m, 2H).

45 Ejemplo 238: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

50



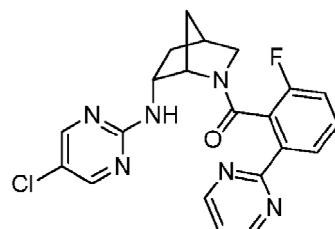
60 Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,29 - 8,19 (m, 2H), 7,86 (br. s, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 239: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

15



20

Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 2 minutos y luego manteniéndose a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (Temperatura = 45°C).  $T_a$  = 1,85 y 2,12 min (principales rotámeros) a 254 nm.

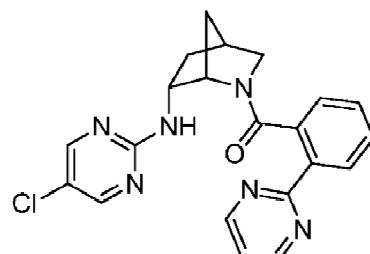
25

Ejemplo 240: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

25

30

35



40

Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{19}ClN_6O$ , 406,1; m/z encontrado, 407,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 8,14 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,70 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 4,10 - 3,86 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,36 - 1,19 (m, 2H).

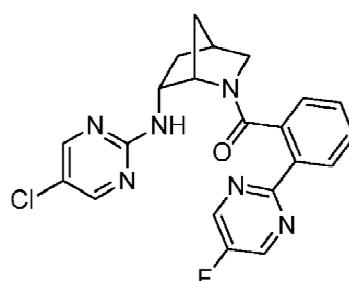
45

Ejemplo 241: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

50

55

60



65

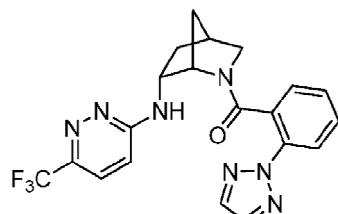
Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,81 (s, 2H), 8,38 -

8,17 (m, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,93 - 7,75 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,11 - 6,91 (m, 2H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,27 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 242: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10

15



20

Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial que contiene intermedio B-10 (100 mg, 0,471 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió 3-cloro-6-(trifluorometilo)piridazina (103 mg, 0,565 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,15 ml, 1,1 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C de la parte superior durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (143 mg), que contenía una pequeña cantidad de impureza. El compuesto del título se llevó hacia adelante del modo de la siguiente etapa. MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 358,2, m/z encontrado 359,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 7,45-7,33 (m, 1H), 6,71-6,56 (m, 1H), 6,12 y 5,60 (2 br. s, 1H), 4,53 - 4,21 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,50-2,28 (m, 1H), 1,77 - 1,06 (m, 12H).

30

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-amino-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (143 mg, 0,399 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (130 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, 258,1; m/z encontrado 259,2 [M+H]<sup>+</sup>.

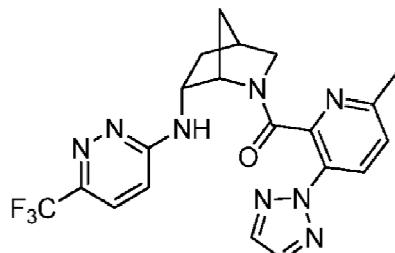
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (33 mg) y el intermedio A-1 (21 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través de Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 429,2; m/z encontrado, 430,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 5,48 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 243: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

50

55

60

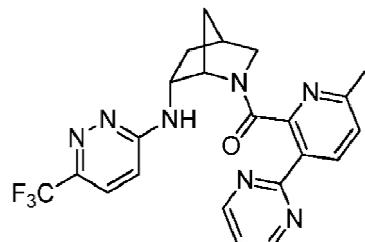


Preparado análogamente al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz,

1H), 7,86 (s, 2H), 7,36 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 7,33 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (dd,  $J$  = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 5H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,26 (dt,  $J$  = 13,4, 3,4 Hz, 1H).

- 5 Ejemplo 244: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

10



15

20

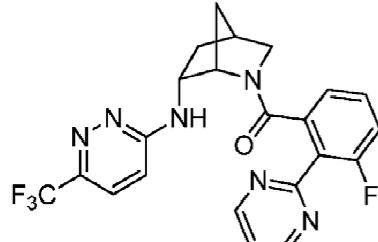
Preparado análogamente al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado)  $\delta$  8,79 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,48 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 8,16 - 7,96 (m, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,33 (dd,  $J$  = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 5H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,73 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H), 1,27 (dt,  $J$  = 13,2, 3,5 Hz, 1H).

25

Ejemplo 245: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30

35



40

45

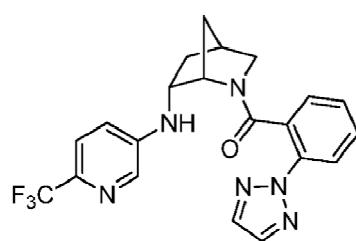
Preparado análogamente al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado)  $\delta$  8,90 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,39 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,47 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,55 (dt,  $J$  = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J$  = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,20 - 1,7 (m, 1H).

50

Ejemplo 246: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

55

60



65

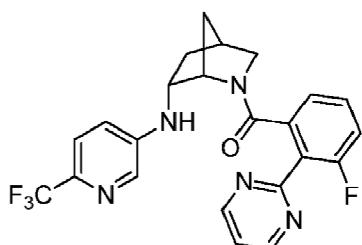
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-

carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (2 mL) se añadió 5-bromo-2-(trifluorometilo)piridina (116 mg, 0,514 mmol), intermedio B-10 (120 mg) y BINAP racémico (13 mg, 0,021 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Después, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 mg, 0,021 mmol) y terc-butóxido sódico (71 mg, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material bruto se somete directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (184 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 357,2; m/z encontrado 358,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,02 y 7,90 (dos s, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 6,88-6,81 y 6,77-6,68 (dos m, 1H), 5,39-5,29 y 4,72-4,62 (dos m, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,53 - 1,01 (m, 1H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-6-amino·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (77 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (0,6 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (72 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, 257,1; m/z encontrado 258,1 [M+H]<sup>+</sup>.

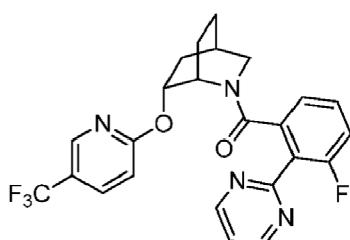
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (36 mg) y el intermedio A-1 (25 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) DIPEA (0,2 ml, 1,2 mmol) y HATU (46 mg, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (29 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 428,2; m/z encontrado, 429,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 6,07 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 247: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 246 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89 : 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 1,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H).

Ejemplo 248: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.2]octano-2-ilo)metanona.



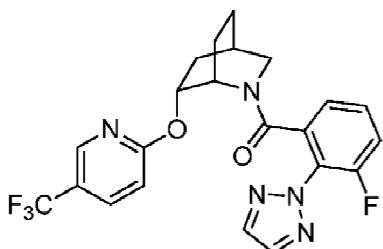
Etapa A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicielo[2.2.2]octano-2-carboxilato. A

intermedio C-5A (50 mg, 0,22 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (18 mg, 0,44 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (64 mg, 0,35 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (67 mg, 0,18 mmol, 82%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 372,2; m/z encontrado 373,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,68: 0,32), rotámero mayor informado) δ 8,49-8,45 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 5,22 (dt, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,25 (dt, J = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,13 (s, 9H).

Etapa B: (R/S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (67 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,23 mL). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 272,1; m/z encontrado 273,1 [M+H]<sup>+</sup>.

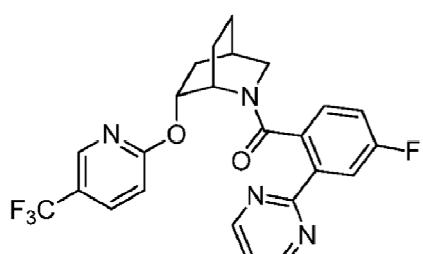
Etapa C: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.2]octan-2-iloxi)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (46 mg) y el intermedio A-2 (54 mg, 0,20 mmol, 82% de pureza) en DMF (1,7 mL) se añadió DIPEA (0,18 mL, 1,01 mmol) y HATU (71 mg, 0,19 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los orgánicos combinados se concentraron y se sometieron directamente a purificación usando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 472,2; m/z encontrado, 473,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 um, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 2 min y después manteniéndose a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (temperatura = 45°C). = T<sub>a</sub> 2,18 y 2,29 min (principales rotámeros) a 254 nm. Los enantiómeros del Ejemplo 248 se pueden separar mediante purificación quiral SFC usando una columna Chiralpak AZ-H (5 mm 250 x 21 mm), fase móvil de 35% de EtOH + (0,2% TEA): 65% de CO<sub>2</sub>, y una tasa de flujo de 40 mL/min (temperatura = 40°C).

Ejemplo 249: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.2]octan-2-iloxi)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 248 sustituyendo el intermedio A -2 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 461,2; m/z encontrado, 461,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 - 7,95 (m, 3H), 7,27 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,81 - 1,41 (serie de m, 5H).

Ejemplo 250: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabicielo[2.2.2]octan-2-iloxi)metanona

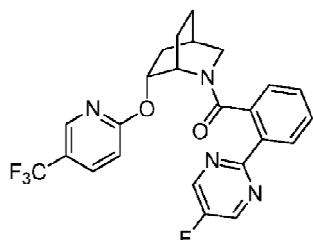


Preparado análogamente al Ejemplo 248 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, Compuesto está presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,96-8,78 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,10 - 6,88 (m, 2H), 6,76 - 6,58 (m, 1H), 5,05-4,98 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,69 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,7 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,37 (m, 3H), 1,27 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 251: (R/S)-(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

10

15



20

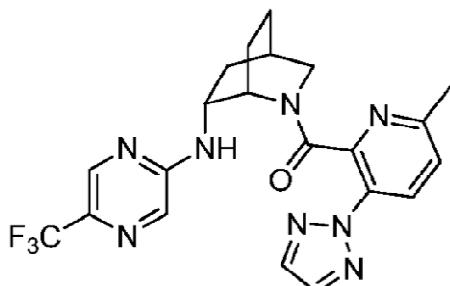
25

30

35

40

45



50

55

60

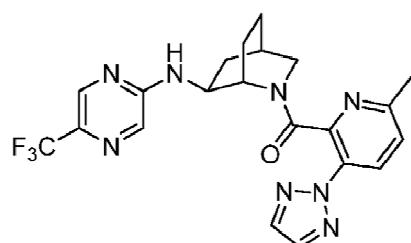
65

Etapa A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene C-7A (308 mg, 1,36 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (0,20 ml, 1,63 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,28 ml, 2,04 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C de la parte superior durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción aún mostraba material de partida sin reaccionar. Se añadieron equivalentes adicionales de 2-cloro-5- pirazina (trifluorometilo) (0,20 ml, 1,63 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,28 ml, 2,04 mmol), y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a 70°C de parte superior durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del título de la etapa A (245 mg, 0,658 mmol, 48%) MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$ ; 372,2, m/z encontrado 371,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

Etapa B: (R/S)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-6-amino-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (245 mg, 0,658 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B (249 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}F_3N_4$ , 272,1; m/z encontrado 273,0 [M+H]<sup>+</sup>.

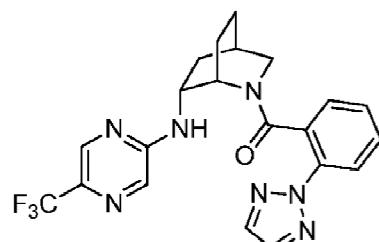
Etapa C: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (50 mg) y el intermedio A-40 (36 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol) y HATU (68 mg, 0,18 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción en bruto se somete directamente a purificación mediante Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (25 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ , 458,2; m/z encontrado, 458,9 [ $M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,45 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 253: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



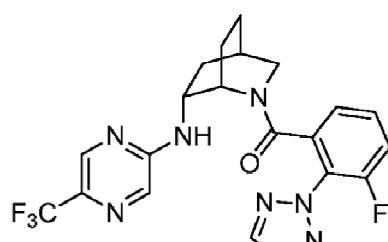
Preparado de manera análoga al Ejemplo 252, aislado de la Etapa C durante la purificación HPLC. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ , 458,2; m/z encontrado, 459,2 [ $M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,26 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 254: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado, 443,9 [ $M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,65 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 255: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



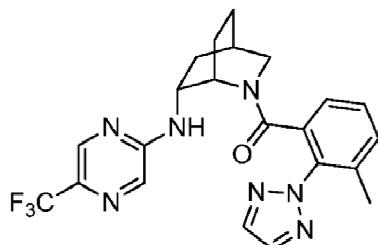
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ , 461,2; m/z encontrado, 461,9  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,65 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 256: (R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

10

15

20



Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-22. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{22}F_3N_7O$ , 457,2; m/z encontrado, 458,0  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,96 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 257: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

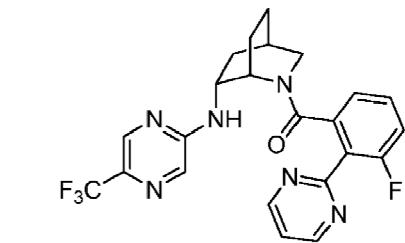
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,49 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 258: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

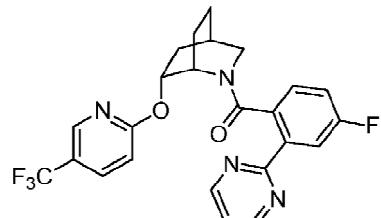
60

65



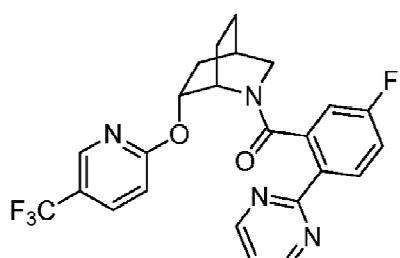
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,57 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 259: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



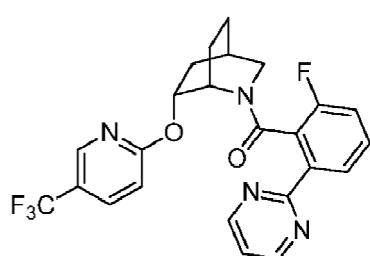
Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,28 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 260: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,59 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 261: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona

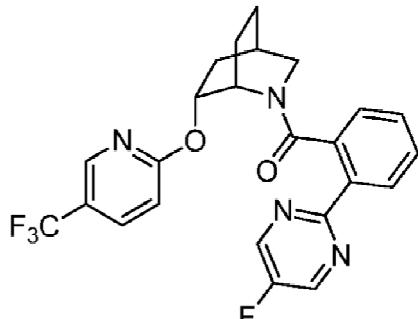


Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de

NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 7,41 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 5 Ejemplo 262: (2-(5-fluoropirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

10



15

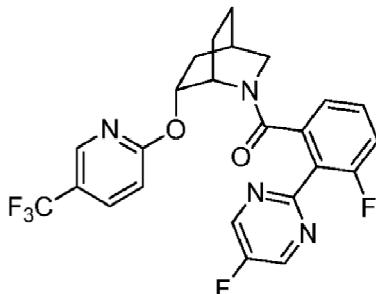
20

Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 7,83 min (rotámero mayor) a 254 nm.

30

- Ejemplo 263: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

35



40

45

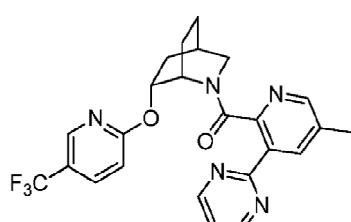
Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 490,1; m/z encontrado, 491,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 7,78 min (rotámero mayor) a 254 nm.

50

- Ejemplo 264: (5-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

55

60



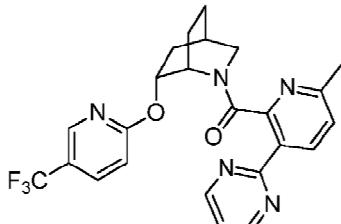
65

Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 469,2; m/z encontrado, 470,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie

Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,999 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 5 Ejemplo 265: (6-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

10

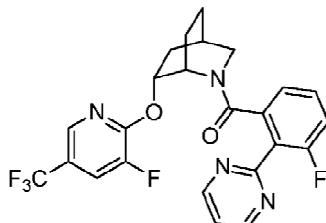


15

Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 469,2; m/z encontrado, 470,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,73 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 25 Ejemplo 266: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

30



35

Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (52 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (18 mg, 0,46 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos después se añadió 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (63 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) dio el compuesto del título (67 mg, 0,17 mmol, 75%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 390,2; m/z encontrado 336,1 [M+2H-iBu]<sup>+</sup>.

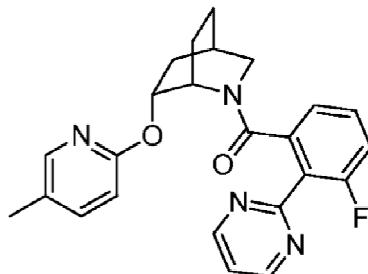
Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (67 mg, 0,17 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,22 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró material de partida en su mayoría. Se añadió más 4 M HCl en dioxano (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto del título de la etapa B (30 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 290,1; m/z encontrado 291,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-2 (27 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,62 mmol) y HATU (43 mg, 0,11 mmol). Una vez completada la reacción, la purificación se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (11 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 490,2; m/z encontrado, 491,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,35 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- Ejemplo 267: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona

5

10



15 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B se añadió NaH (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL) (13 mg, 0,33 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-metilpiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mostró que solamente estaba presente el material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró pequeña cantidad de formación de producto. Se añadió NaH adicional y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (8 mg, 0,03 mmol, 15%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 318,2; m/z encontrado 319,2 [M+H]<sup>+</sup>.

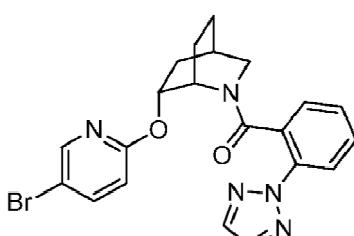
20 30 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (8 mg, 0,03 mmol) en EtOAc (0,3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,03 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que el material de partida todavía permanecía. Se añadió más 4 M HCl en dioxano (0,25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, 218,1; m/z encontrado 219,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 40 Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (5 mg) y el intermedio A-2 (6 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL) se añadió DIPEA (0,02 ml, 0,14 mmol) y HATU (10 mg, 0,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción en bruto se somete directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (1 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 418,2; m/z encontrado, 419,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 6,35 min (rotámero mayor) a 254 nm.

45 Ejemplo 268: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

50

55

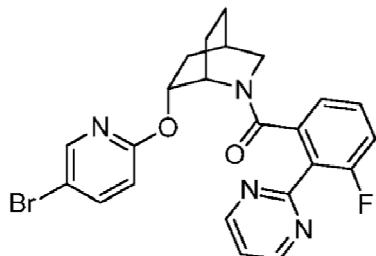


60 65 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B se añadió NaH (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL) (13 mg, 0,33 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 5-bromo-2-fluoropiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) dio el compuesto del título (63 mg, 0,16 mmol, 100%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 382,1; m/z encontrado 383,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (63 mg, 0,16 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,21 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que el material de partida todavía permanecía. Se añadió más 4 M HCl en dioxano (0,21 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}BrN_2O$ , 282,0; m/z encontrado 283,0 [M+H]<sup>+</sup>.

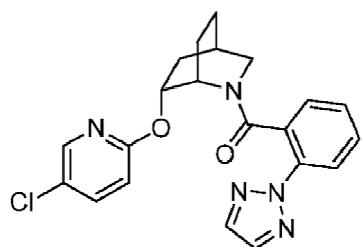
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (23 mg) y el intermedio A-1 (47 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (0,08 ml, 0,49 mmol) y HATU (34 mg, 0,09 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción en bruto se sometió directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (7,7 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}BrN_5O_2$ , 453,1; m/z encontrado, 454,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,51 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 269: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilofenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 268 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}BrFN_4O_2$ , 482,1; m/z encontrado, 483,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,10 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 270: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona

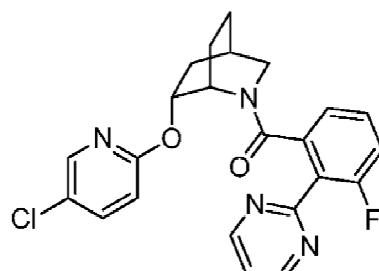


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B se añadió NaH (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL) (13 mg, 0,33 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 5-cloro-2-fluoropiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (52 mg, 0,15 mmol, 94%). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{23}ClN_2O_3$ , 338,1; m/z encontrado 339,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (52 mg, 0,15 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,19 mL) y la mezcla de reacción se

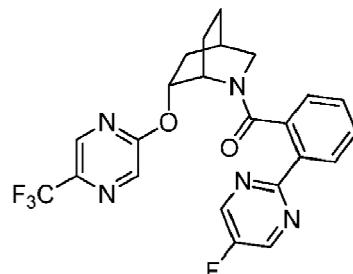
agitó a temperatura ambiente durante la noche A. La reacción se concentró para dar el compuesto de título de la etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}ClN_2O$ , 238,1; m/z encontrado 239,1  $[M+H]^+$ .

- 5 Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (18 mg) y el intermedio A-1 (44 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (0,08 mL, 0,45 mmol) y HATU (44 mg, 0,23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción en bruto se sometió directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (16 mg). MS (ESI): 10 masa calculada para  $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$ , 409,1; m/z encontrado, 410,1  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,35 min (rotámero mayor) a 254 nm.
- 15 Ejemplo 271: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona



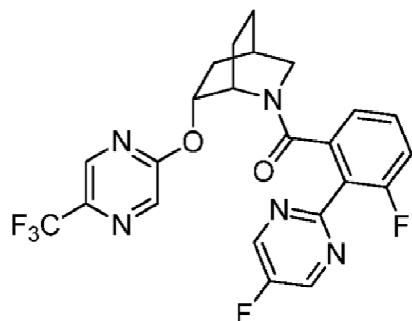
20 Preparado análogamente al Ejemplo 270 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): 25 masa calculada para  $C_{23}H_{20}ClFN_4O_2$ , 438,1; m/z encontrado, 439,1  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,94 min (rotámero mayor) a 254 nm.

30 Ejemplo 272: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



40 Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-34. MS (ESI): 45 masa calculada para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ , 473,1; m/z encontrado, 474,2  $[M+H]^+$ . La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,16 min (rotámero mayor) a 254 nm.

50 Ejemplo 273: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



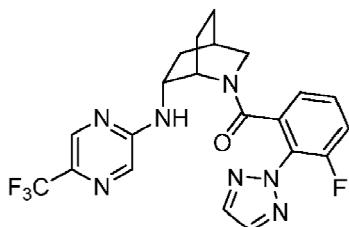
Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{18}F_5N_5O_2$ , 491,1; m/z encontrado, 492,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 7,29 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 274: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

30

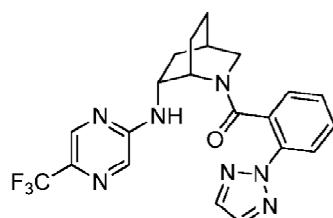


Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ , 461,2; m/z encontrado, 462,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,71 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 275: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

45

50



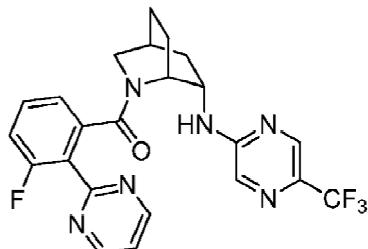
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado, 444,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,67 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 276: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicielo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

65

5

10



Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2 (paso C), y sustituyendo el intermedio C-7B con su enantiómero (paso A), (1R,4S,6S)-terc-butilo 6-amino-2-azabiciclo[2.2.2]octano boxilate-2-car-. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,39 min (rotámero mayor) a 254 nm.

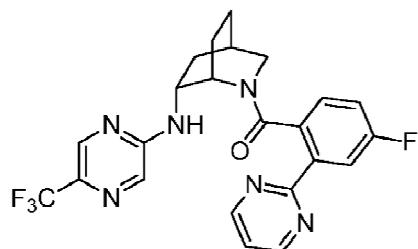
20

Ejemplo 277: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

25

30

35



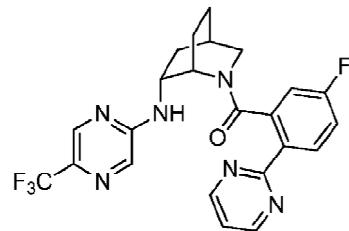
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie

40 Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,62 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 278: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

50

55



60

65

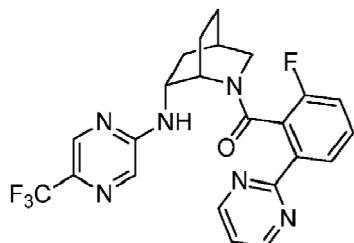
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,44 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 279: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

5

10

15

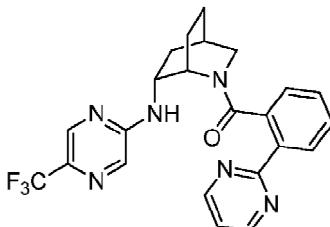


Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C).  $T_a$  = 6,27 min (rotámero mayor) y 6,95 a 254 nm.

Ejemplo 280: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

30

35

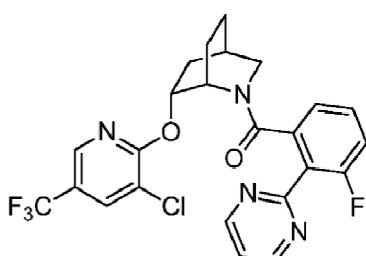


Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,4 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 2 minutos y luego manteniéndose a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (Temperatura = 45°C).  $T_a$  = 2,01 y 1,98 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 281: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

50

55



Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (100 mg, 0,44 mmol) disuelto en DMF (4 mL) se añadió NaH (35 mg, 0,88 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Despues de 5 minutos 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina (86 ml, 0,66 mmol) se añadió entonces y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El análisis de la mezcla de reacción mostró material de partida en su mayoría. Se añadió NaH adicional. El análisis todavía mostró conversión incompleta, sin embargo, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O,

salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) dio el compuesto del título (38 mg, 0,093 mmol, 21%). MS (ESI) masa calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 406,1; m/z encontrado 351,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

5 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (38 mg, 0,093 mmol) en EtOAc (1,2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,12 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que el material de partida todavía estaba presente. Se añadió más 4 M HCl en dioxano (0,12 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Despues se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto del título de la etapa B (29 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 306,1; m/z encontrado 307,1 [M+H]<sup>+</sup>.

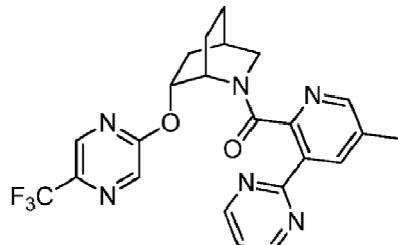
10 Etapa C: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (27 mg) y el intermedio A-2 (23 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,9 mL) se añadió DIPEA (0,09 ml, 0,53 mmol) y HATU (37 mg, 0,097 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con MeOH, la jeringa se filtró y se sometió directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (11 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 506,1; m/z encontrado, 507,1 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 7,87 min (rotámero mayor) a 254 nm.

15 Ejemplo 282: (5-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

20

25

30



35

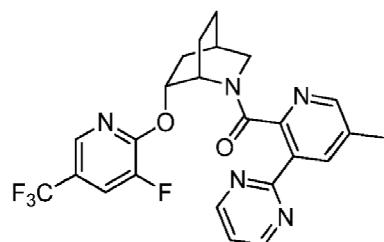
Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 470,2; m/z encontrado, 471,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 6,77 min (rotámero mayor) a 254 nm.

40 Ejemplo 283: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)(5-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)metanona.

45

50

55



60

Preparado análogamente al Ejemplo 266 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 487,2; m/z encontrado, 488,2 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (Temperatura = 30°C). T<sub>a</sub> = 7,38 min (rotámero mayor) a 254 nm.

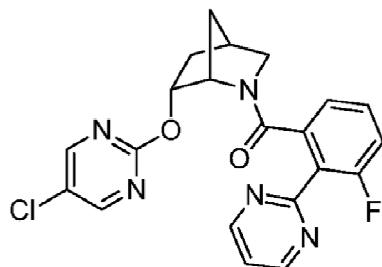
65

Ejemplo 284: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

15



20

25

30

Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 se añadió (150 mg, 0,70 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (225 mg, 1,51 mmol) disuelto en DMF (2 mL) NaH (37 mg, 0,91 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 3h, el análisis LCMS mostró que la reacción era incompleta y adicional NaH (40 mg, 1,0 mmol dispersión al 60% en aceite mineral) se añadió y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 45 minutos adicionales y después se inactivó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, 5% de LiCl acuoso, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el título del compuesto (211 mg, 0,65 mmol, 92%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 325,1; m/z encontrado 370,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, ambos rotámeros reportados) δ 8,44 y 8,39 (dos s, 2H), 5,25 - 5,16 (m, 1H), 4,68-4,65 y 4,56-4,52 (dos m, 1H), 3,42-3,37 y 3,35-3,31 (dos m, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,77-1,40 (m, 3H), 1,35 y 1,12 (2s, 9H).

35

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (211 mg, 0,65 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (155 mg) como un sólido de color blanquecino y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O, 225,1; m/z encontrado 226,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

45

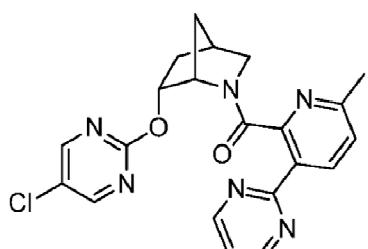
Etapa C: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-2 (27 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,4 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (27 mg). MS (ESI): masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 425,1; m/z encontrado, 426,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,72; 0,28), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 3H), 4,95 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,07 - 0,97 (m, 1H).

50

Ejemplo 285: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

55

60



65

Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-41. MS (ESI):

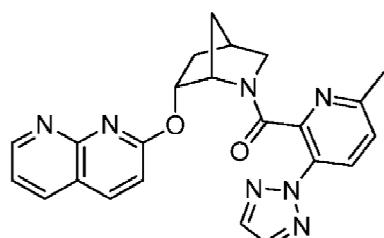
masa calculada para  $C_{21}H_{19}ClN_6O_2$ , 422,1; m/z encontrado, 423,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,63: 0,37), rotámero mayor informado) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,43 - 8,41 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,67 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 286: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

10

15

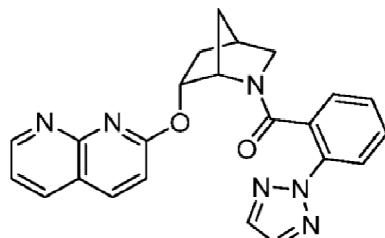
20



30

35

40



50

60

65

Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedio B-5 se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, dispersión al 60% (150 mg, 0,70 mmol) y 2-cloro-1,8-naftiridina (225 mg, 1,37 mmol) disuelto en DMF (2 mL) en aceite mineral). Después de 50 min la mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) dio el compuesto del título (200 mg) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{19}H_{23}N_3O_3$ , 341,2; m/z encontrado 342,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa B: 2-((1S,4R,6R)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-iloxy)-1,8-naftiridina-xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (200 mg, 0,59 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título de la etapa B (192 mg) como un sólido y se utiliza incoloro sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{14}H_{15}N_3O_3$ , 241,1; m/z encontrado 242,1 [M+H]<sup>+</sup>.

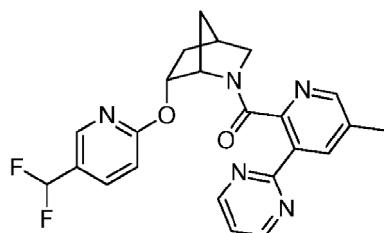
Etapa C: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-1 (20 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (40 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, y se purificó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (22 mg). MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}N_6O_2$ , 412,2; m/z encontrado, 413,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,87 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,44 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m,

3H).

Ejemplo 288: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

5

10



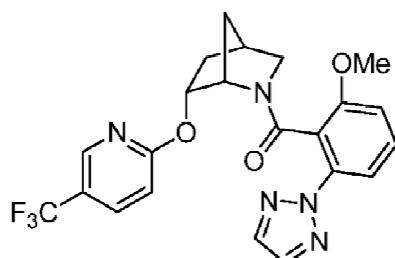
15

Preparado análogamente al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$ , 437,2; m/z encontrado, 438,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,77 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,21 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,59 (t,  $J = 56,1$  Hz, 1H), 5,02 (dt,  $J = 10,3, 3,4$  Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 3,70 (dt,  $J = 10,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 10,7, 1,4$  Hz, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,61 - 1,35 (m, 3H).

25

Ejemplo 289: (2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30



35

40

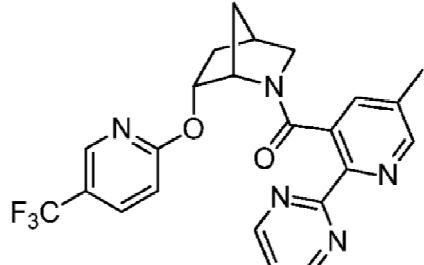
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con A-13 intermedio. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ , 459,2; m/z encontrado, 460,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C).  $T_a = 6,84$  min (rotámero mayor) a 254 nm.

45

Ejemplo 290: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

50

55



60

65

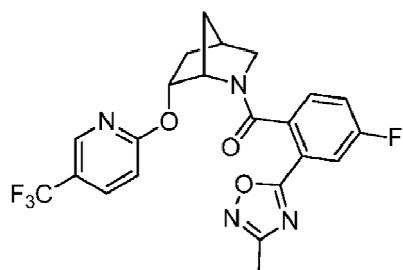
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-46. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ , 455,2; m/z encontrado, 456,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 5,02 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,9 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 291: (4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

10

15

20



25

30

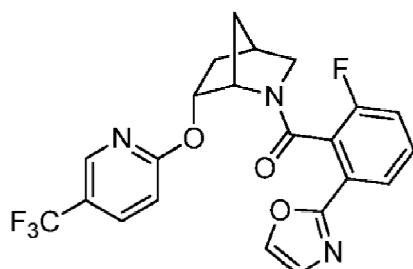
Preparado análogamente para Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-51. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$ , 462,1; m/z encontrado, 463,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5,5,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 1H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,55 (m, 1H), 1,46 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 292: (2-fluoro-6-(oxazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

35

40

45



40

45

Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-50. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ , 447,1; m/z encontrado, 448,5 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C).  $T_a$  = 7,18 min (rotámero mayor) a 254 nm.

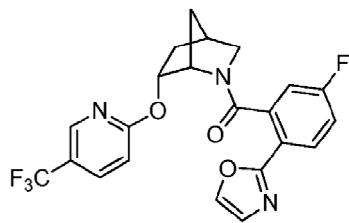
50

55

Ejemplo 293: (5-fluoro-2-(oxazol-2-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

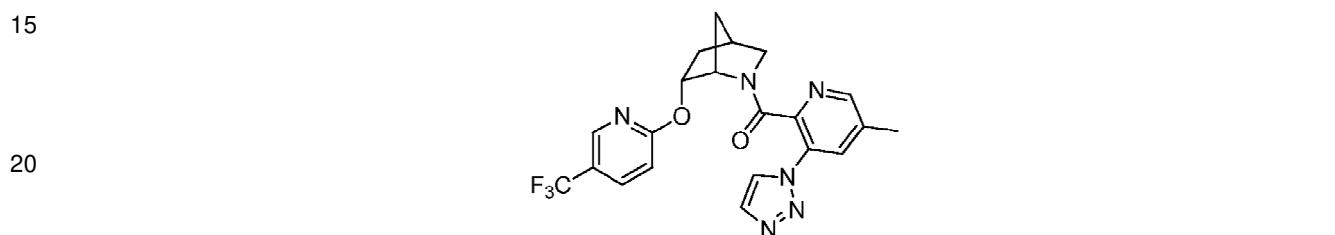
60

65



Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-49. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ , 447,1; m/z encontrado, 448,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,74 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H).

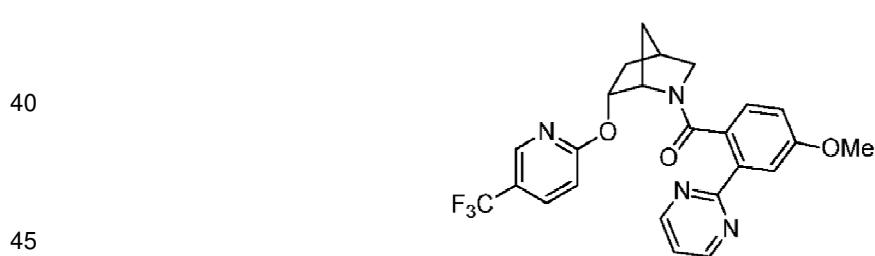
Ejemplo 294: (5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



25 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el isómero N-1, 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)picolinonitrilo, de intermedio A-19. MS (ESI): masa calculada para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado, 445,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 4,99 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,48 (dt, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 11,2, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 1H), 1,40 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H).

30 Ejemplo 295: (4-metoxi-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

35



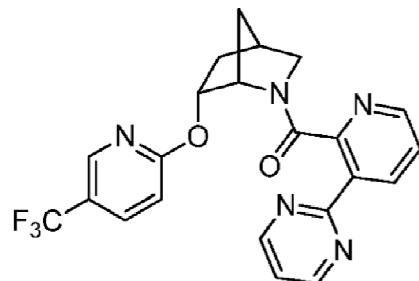
50 Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo A- intermedio 20 con A-15 intermedio. MS (ESI): masa calculada para  $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$ , 470,2; m/z encontrado, 471,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

55 Ejemplo 296: (3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

60

65

5



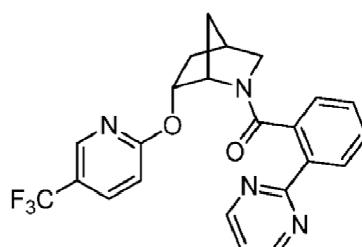
10

Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-42. MS (ESI): masa calculada para  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ , 441,1; m/z encontrado, 442,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 3H).

20

Ejemplo 297: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25



30

35

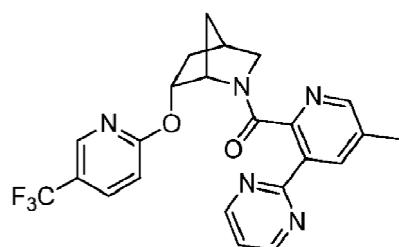
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ , 440,1; m/z encontrado, 441,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,17 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 1H).

40

Ejemplo 298: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

50

55



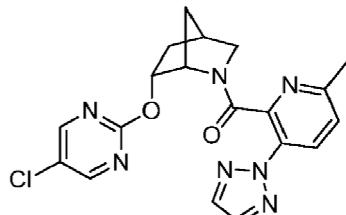
60

Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ , 455,2; m/z encontrado, 456,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz,

2H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,74 (dd,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,22 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 5,03 (dt,  $J = 10,3, 3,3$  Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,71 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 10,8, 1,4$  Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 3H).

- 5 Ejemplo 299: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

10

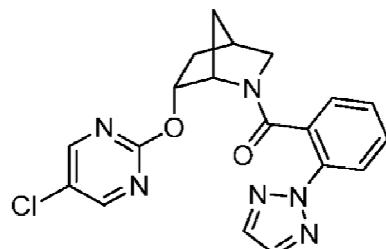


15

Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-40. MS (ESI):  
20 masa calculada para  $C_{19}H_{18}ClN_7O_2$ , 411,1; m/z encontrado, 412,3 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C).  $T_a = 5,23$  min (rotámero mayor) a 254 nm.

- 25 Ejemplo 300: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30



35

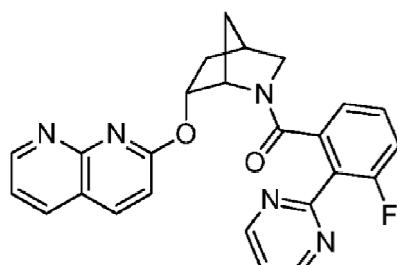
Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-1. MS (ESI):  
40 masa calculada para  $C_{19}H_{17}ClN_6O_2$ , 396,1; m/z encontrado, 397,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, importante reportado)  $\delta$  8,22 (s, 2H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 6,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,87 (dt,  $J = 10,2, 3,3$  Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,63 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J = 10,9, 1,4$  Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 1,54 (dt,  $J = 13,6, 3,5$  Hz, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 2H).

45

- Ejemplo 301: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

50

55



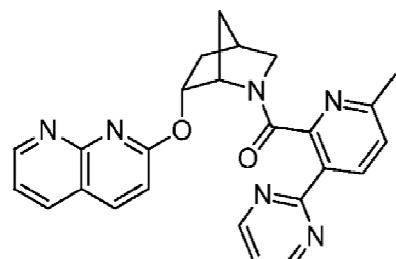
60

Preparado análogamente al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI):  
65 masa calculada para  $C_{25}H_{20}FN_5O_2$ , 441,2; m/z encontrado, 442,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie

Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C). T<sub>a</sub> = 4,68 min a 254 nm.

- 5 Ejemplo 302: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

10



15

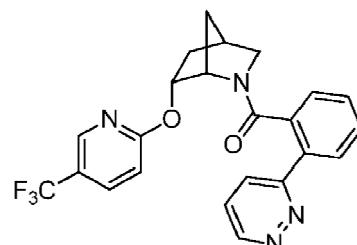
20

Preparado análogamente al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 438,2; m/z encontrado, 439,2 [M+H]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C). T<sub>a</sub> = 4,33 min (rotámero mayor) a 254 nm.

- Ejemplo 303: (2-(piridazin-3-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

30

35

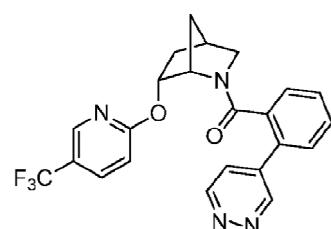


40

- Ejemplo 304: (2-(piridazin-4-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45

50

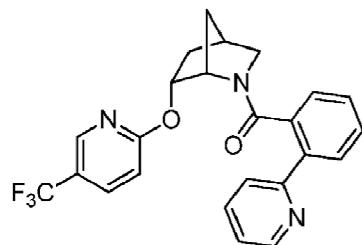


55

- Ejemplo 305: (2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

65

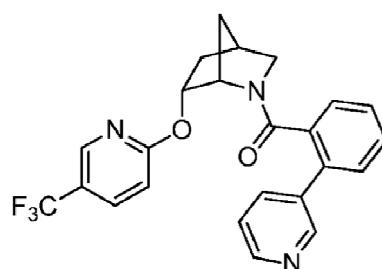
5



10

Ejemplo 306: (2-(piridina-3-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

20

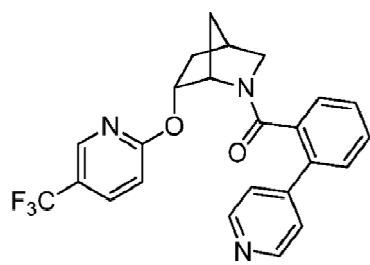


25

Ejemplo 307: (2-(piridina-4-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

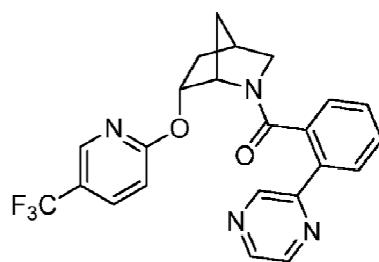


45

Ejemplo 308: (2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

50

55

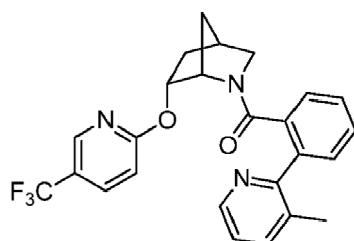


60

Ejemplo 309: (2-(3-metilpiridina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

65

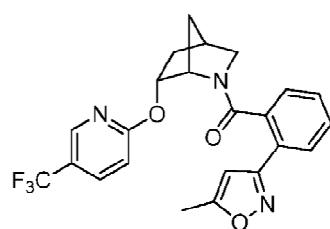
5



10

15 Ejemplo 310: (2-(5-metilisoxazol-3-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilometanona.

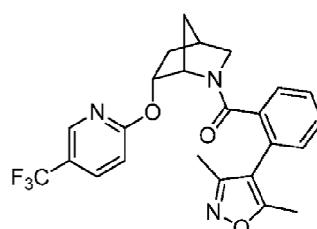
20



25

30 Ejemplo 311: (2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilometanona.

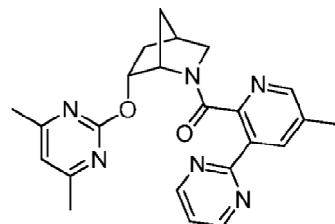
35



40

45 Ejemplo 312: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)(5-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-ilometanona.

50

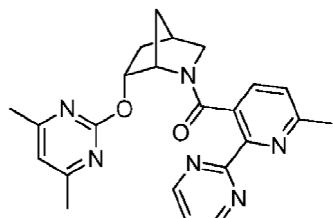


55

60 Ejemplo 313: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)(6-metilo-2-(pirimidina-2-il)piridina-3-ilometanona.

65

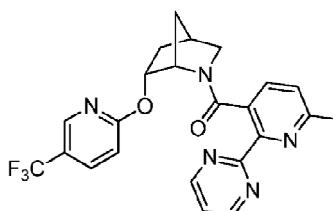
5



10

Ejemplo 314: (6-metilo-2-(pirimidina-2-il)piridina-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

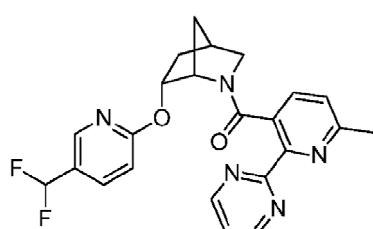
20



25

Ejemplo 315: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)(6-metilo-2-(pirimidina-2-il)piridina-3-il)metanona.

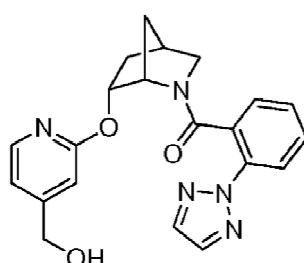
35



45

Ejemplo 316: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroximetilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

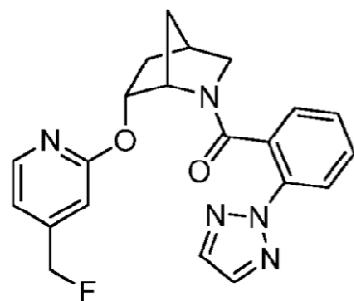
50



60

Ejemplo 317: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

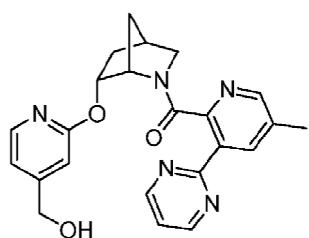
5



10

15 Ejemplo 318: ((1S,4R,6R)-6-((5-(2-fluoroethyl)pyridina-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)(5-methyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridina-2-yl)methanona.

20



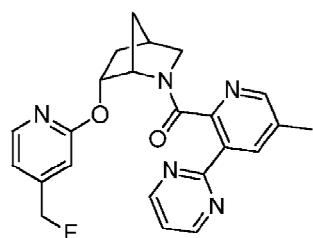
25

30

Ejemplo 319: ((1S,4R,6R)-6-((5-(2-hydroxyethyl)pyridina-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)(5-methyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridina-2-yl)methanona.

35

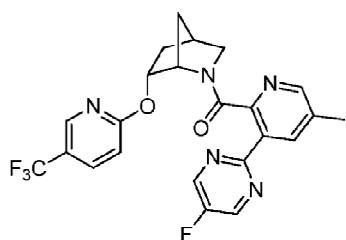
40



45

50 Ejemplo 320: (3-(5-fluoropyrimidina-2-yl)-5-methylpyridina-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)methanone.

55



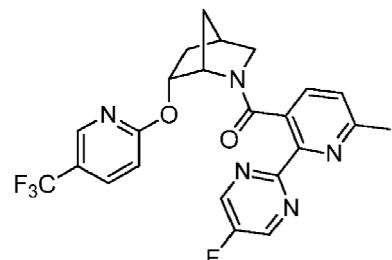
60

65

Ejemplo 321: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10



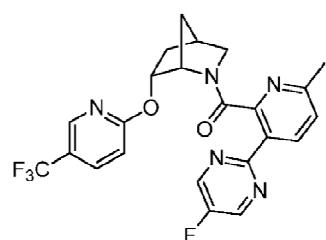
15

20

Ejemplo 322: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30



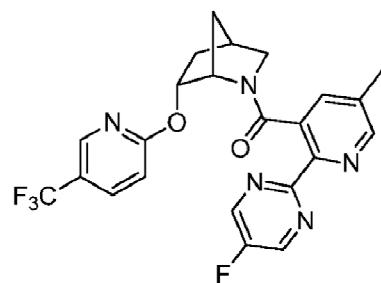
35

Ejemplo 323: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

50

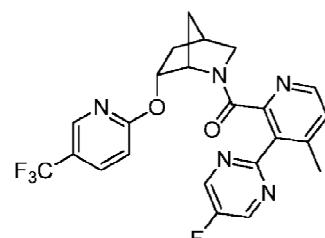


Ejemplo 324: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

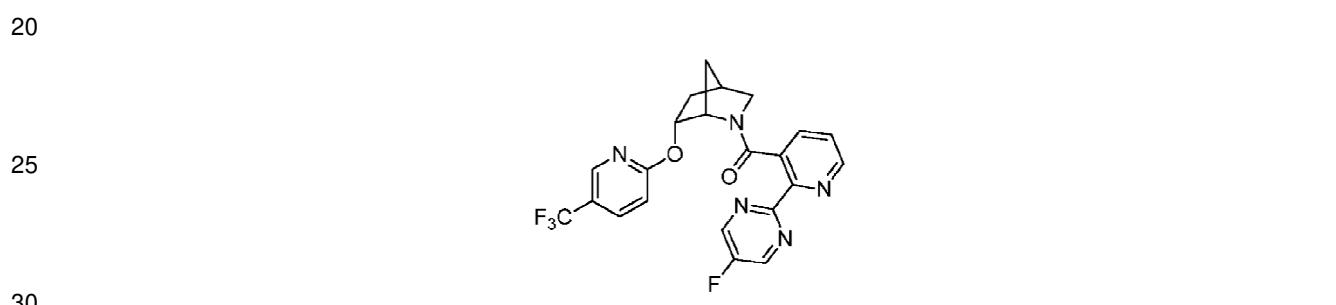
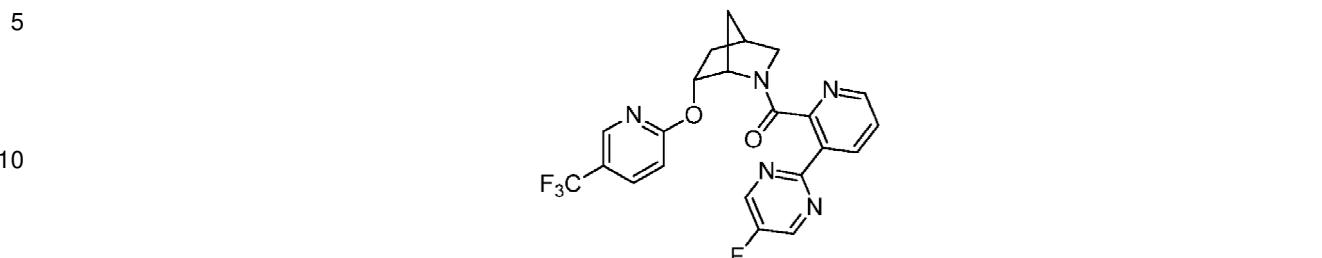
55

60

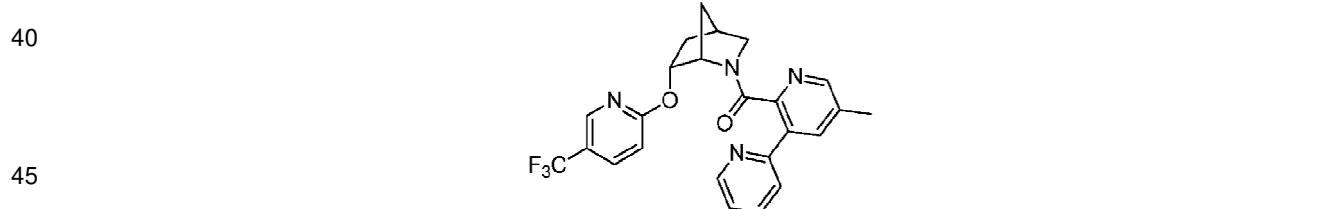
65



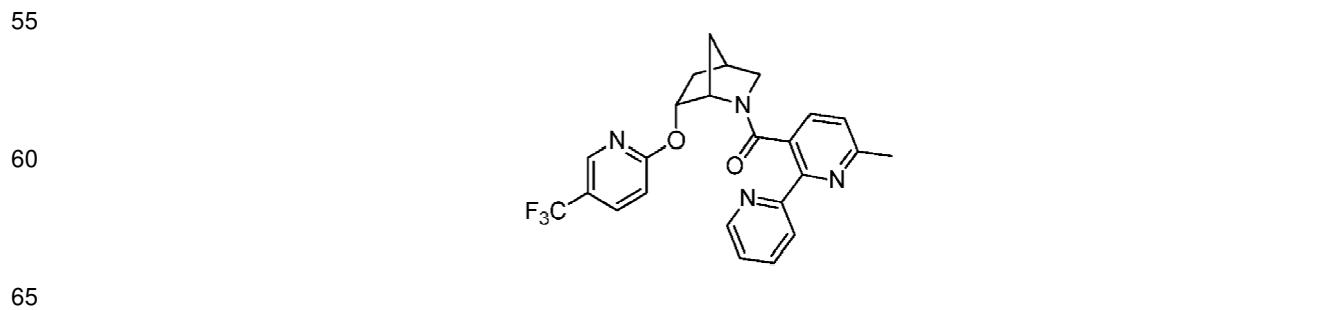
Ejemplo 325: (3-(5-fluoropirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



Ejemplo 327: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

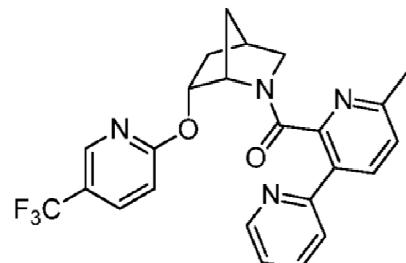


Ejemplo 328: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.



Ejemplo 329: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-iloxi)metanona.

5



10

15

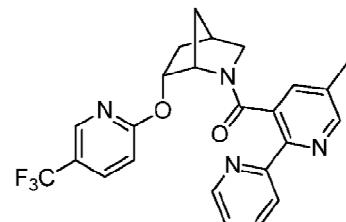
20

Ejemplo 330: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-iloxi)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-iloxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-iloxi)metanona.

25

30

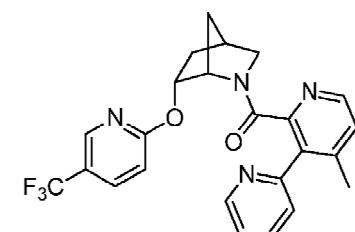
35



40

45

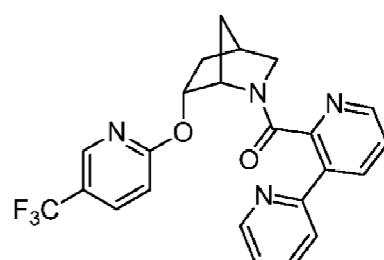
50



55

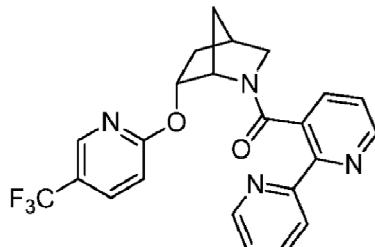
60

65



Ejemplo 333: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



10

15

Ejemplo 334: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

30

Ejemplo 335: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

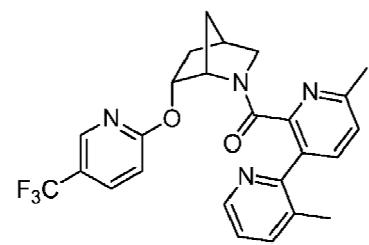
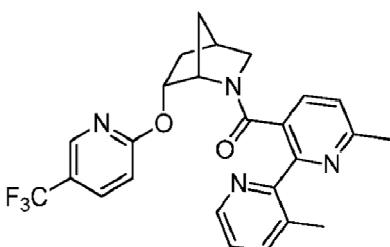
45

Ejemplo 336: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

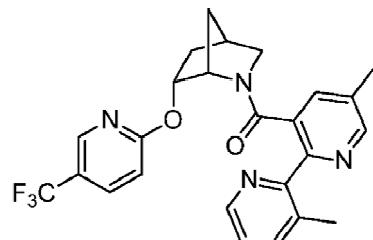
60

65



Ejemplo 337: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

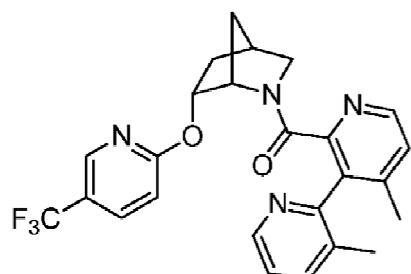


10

15

Ejemplo 338: (3,4'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



25

30

35

Ejemplo 339: (3-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

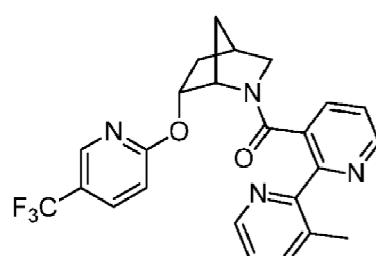
50

Ejemplo 340: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

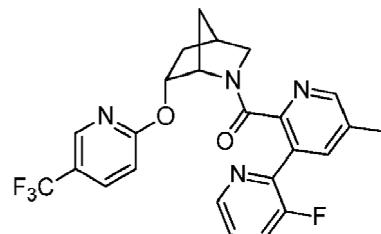
60

65



Ejemplo 341: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

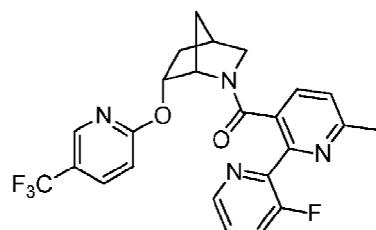


10

15

Ejemplo 342: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



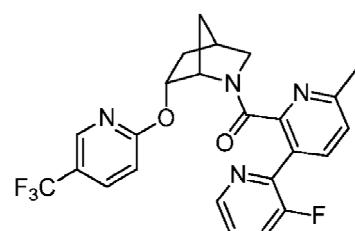
30

35

Ejemplo 343: (3-auroro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

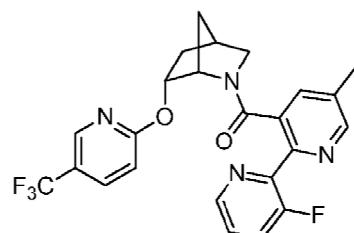


50

Ejemplo 344: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60



65

Ejemplo 345: (3-fluoro-4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10

15

Ejemplo 346: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

30

Ejemplo 347: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

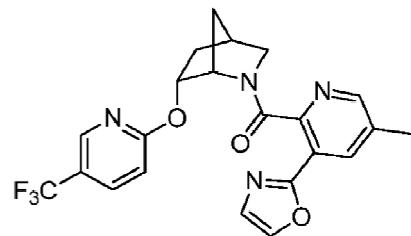
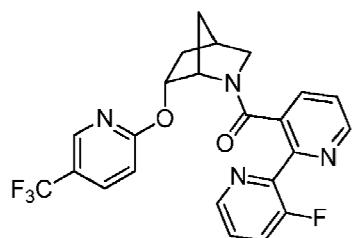
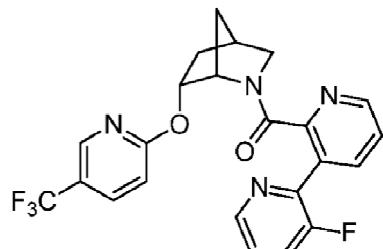
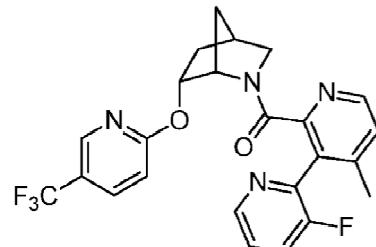
45

50

55

60

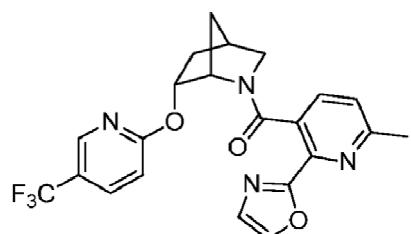
Ejemplo 349: (6-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Ejemplo 349: (6-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

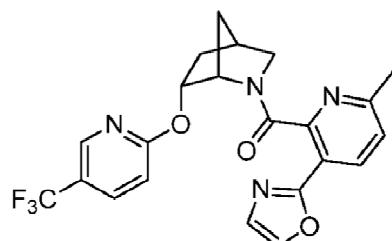
5



10

15 Ejemplo 350: (6-metilo-3-(oxazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

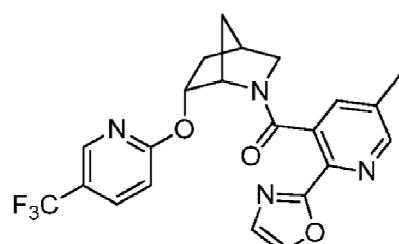
20



30

Ejemplo 351: (5-metilo-2-(oxazol-2-il)piridina-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

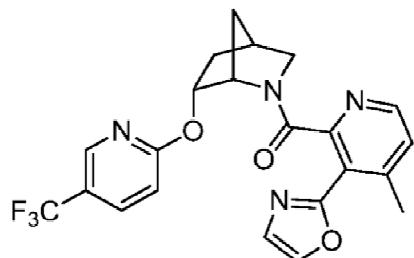
35



45

Ejemplo 352: (4-metilo-3-(oxazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

55

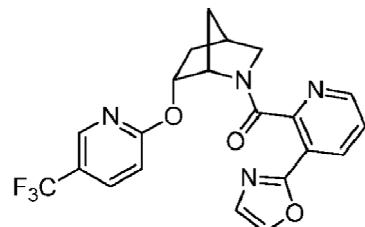


60

65

Ejemplo 353: (3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

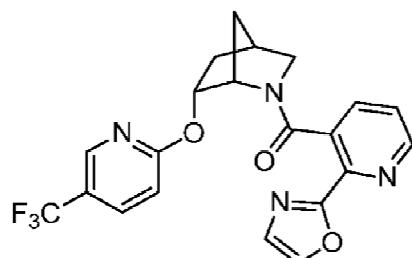


10

15

Ejemplo 354: (2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

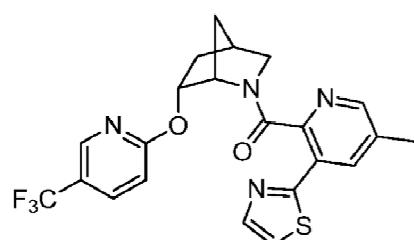


25

30

Ejemplo 355: (5-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35



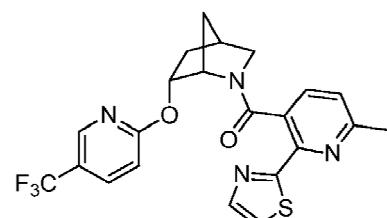
40

45

Ejemplo 356: (6-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

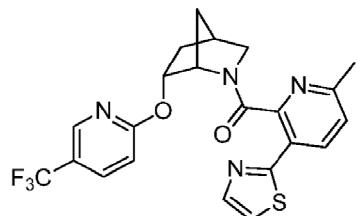
60



65

Ejemplo 357: (6-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

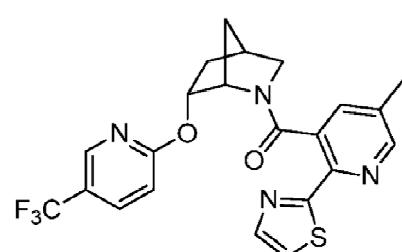


10

15

Ejemplo 358: (5-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



25

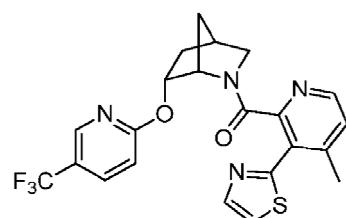
30

Ejemplo 359: (4-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

45

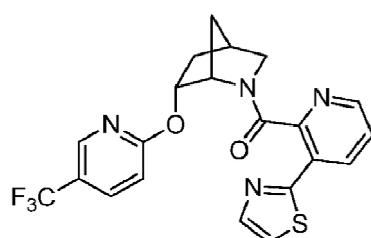


50

55

60

65

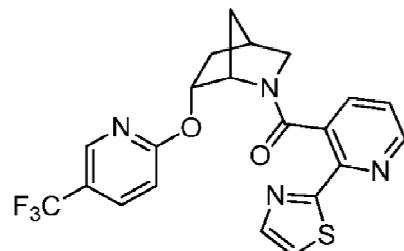


Ejemplo 361: (2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10

15

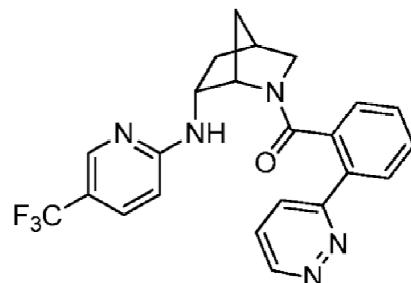


Ejemplo 362: (2-(piridazin-3-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

30

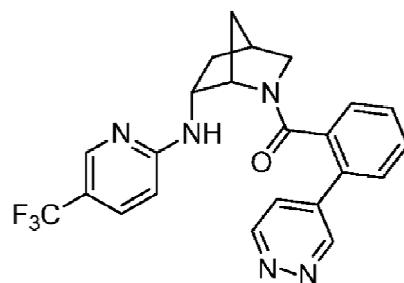


Ejemplo 363: (2-(piridazin-4-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

50

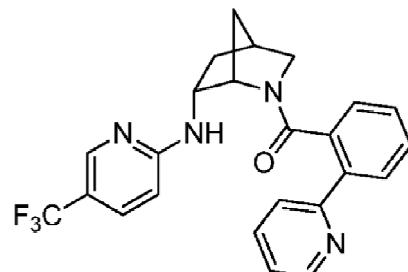


Ejemplo 364: (2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

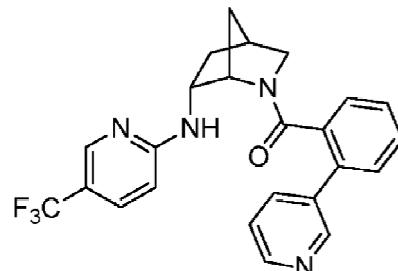
60

65



Ejemplo 365: (2-(piridina-3-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

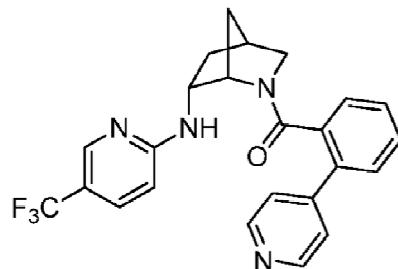


10

15

Ejemplo 366: (2-(piridina-4-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



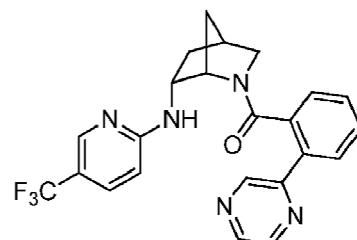
25

30

Ejemplo 367: (2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

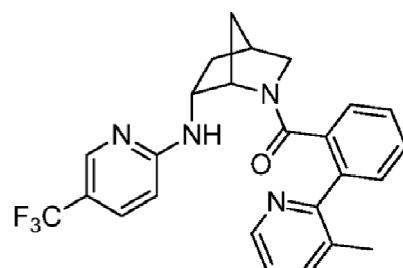


50

Ejemplo 368: (2-(3-metilpiridina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60



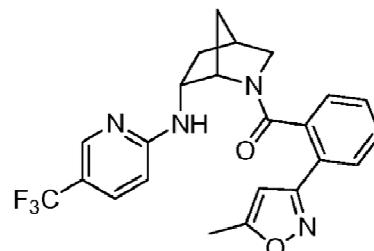
65

Ejemplo 369: (2-(5-metilisoxazol-3-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10

15

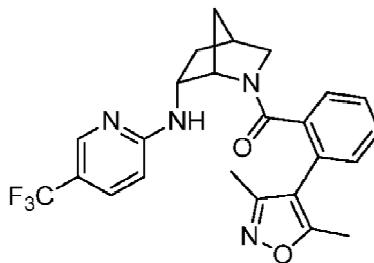


Ejemplo 370: (2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

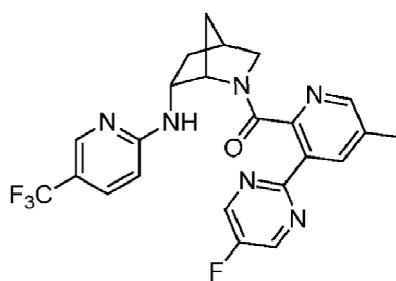
30



Ejemplo 371: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

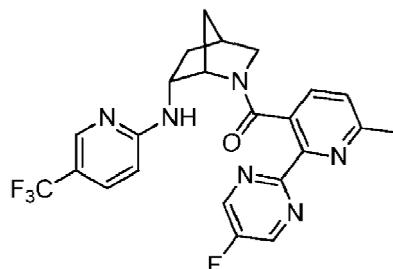


Ejemplo 372: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

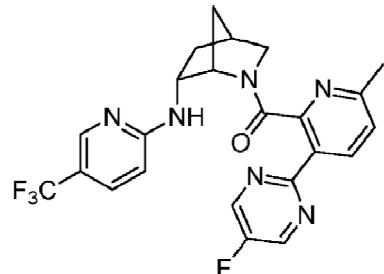
60

65



Ejemplo 373: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

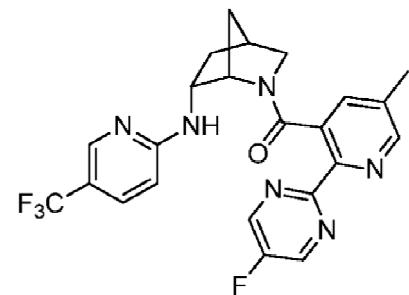


10

15

Ejemplo 374: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



25

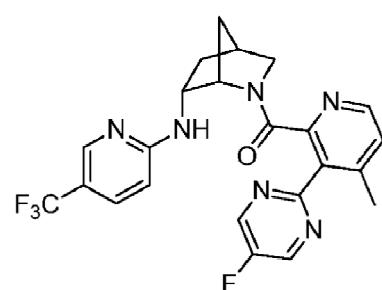
30

Ejemplo 375: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

50

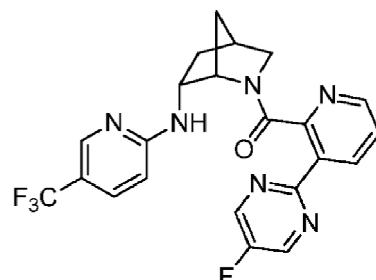


55

Ejemplo 376: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

60

65

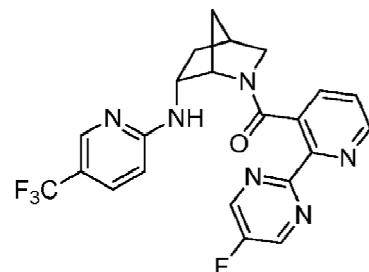


Ejemplo 377: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10

15

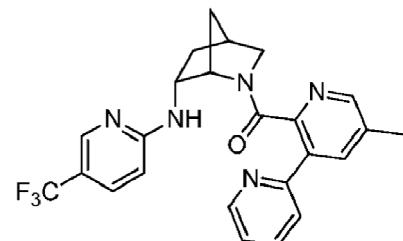


Ejemplo 378: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

30

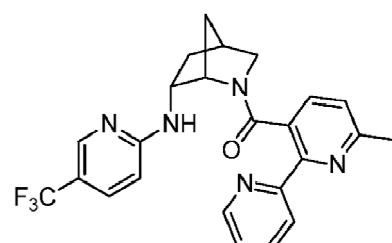


Ejemplo 379: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

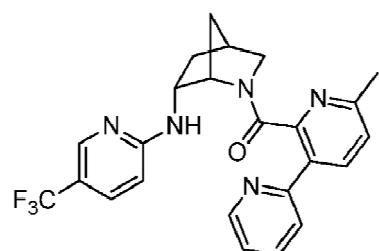
45



Ejemplo 380: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60



65

Ejemplo 381: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10

15

Ejemplo 382: (4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

30

35

Ejemplo 383: [2,3'-bipiridina]-2'-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

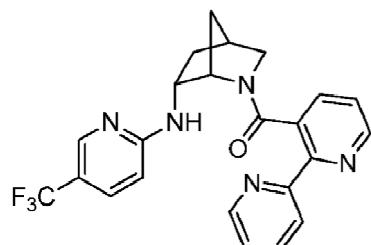
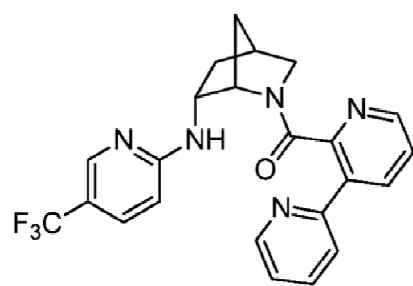
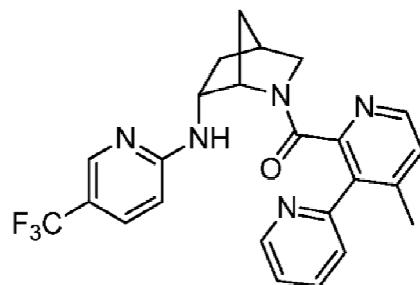
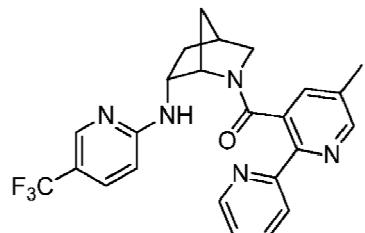
50

Ejemplo 384: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

60

65

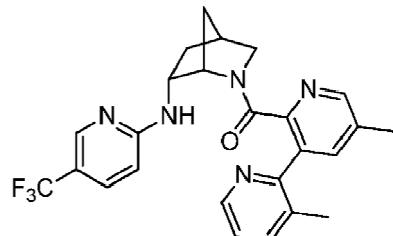


Ejemplo 385: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

5

10

15



20

25

30

35

40

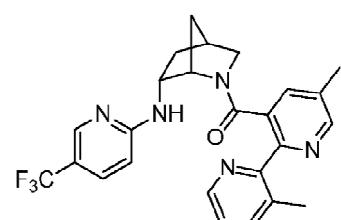
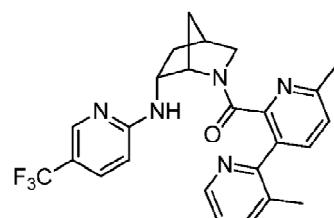
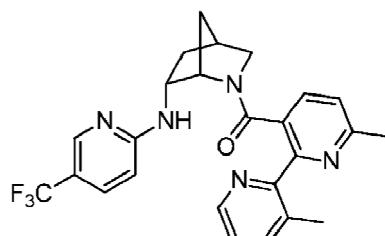
45

50

55

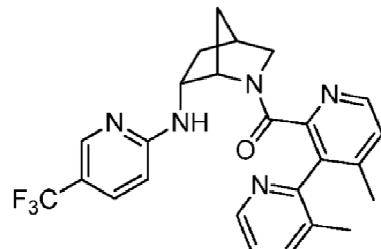
60

65



Ejemplo 389: (3,4'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

5

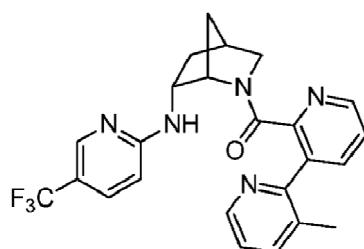


10

15

Ejemplo 390: (3-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

20



25

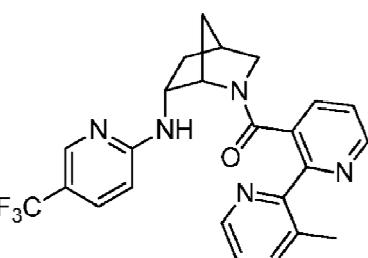
30

35

Ejemplo 391: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

40

45



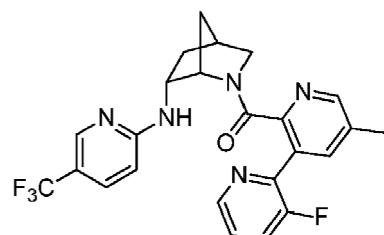
50

Ejemplo 392: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

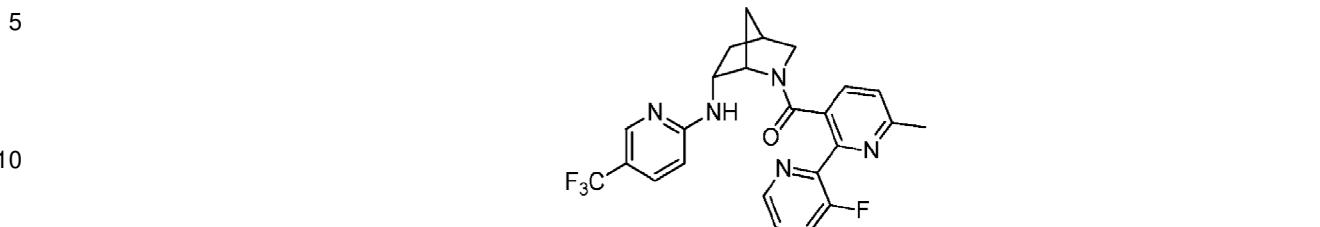
55

60

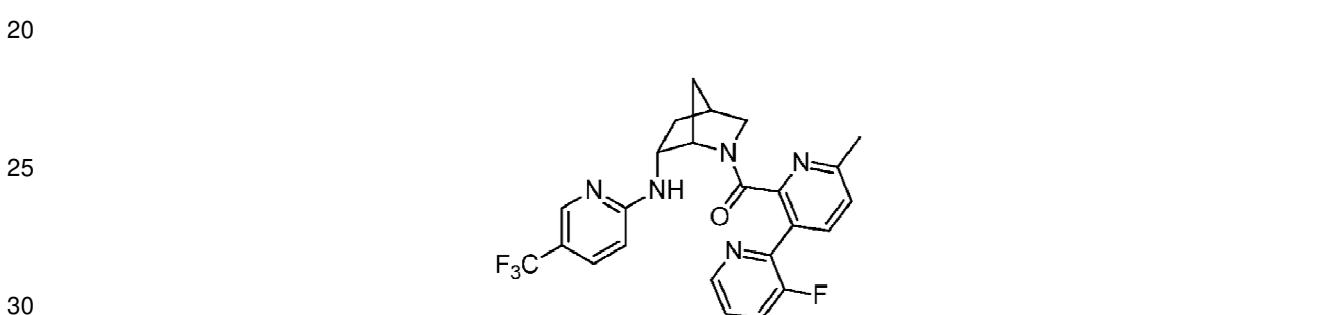
65



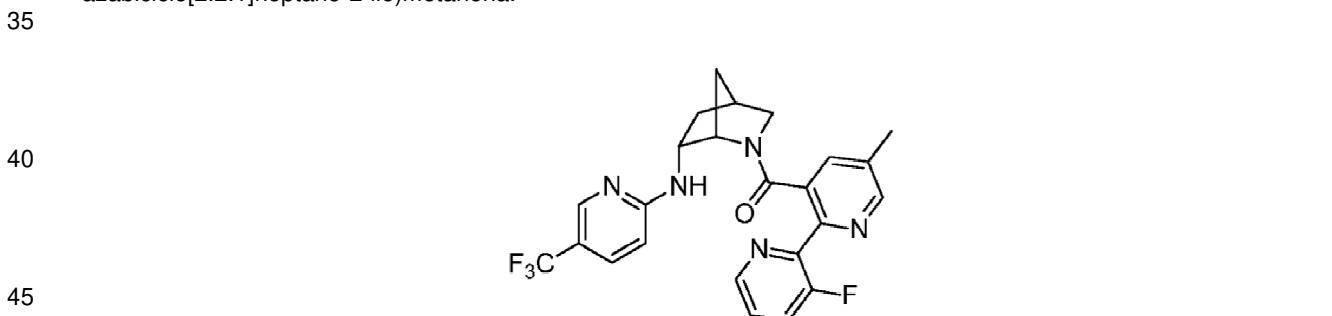
Ejemplo 393: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



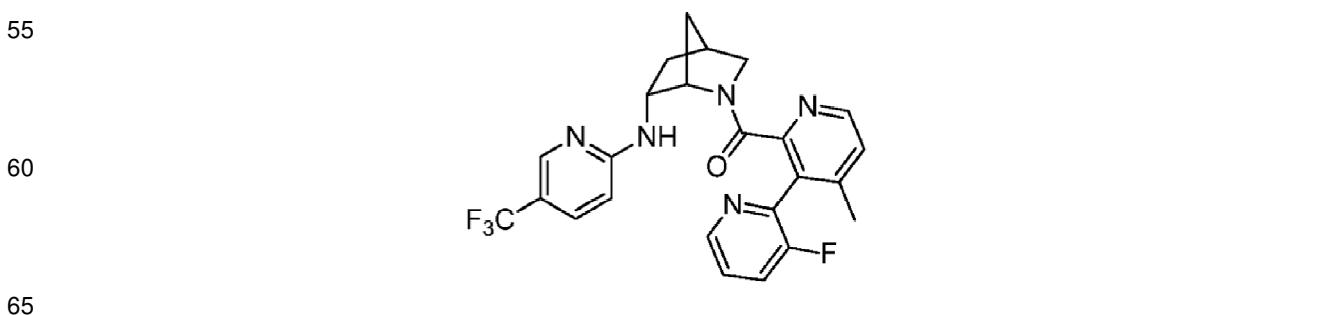
15 Ejemplo 394: (3-fluoro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



25 Ejemplo 395: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



35 Ejemplo 396: (3-fluoro-4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Ejemplo 397: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

5

10

15

Ejemplo 398: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

20

25

30

Ejemplo 399: (5-metilo-3-(oxazol-2-il)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

40

45

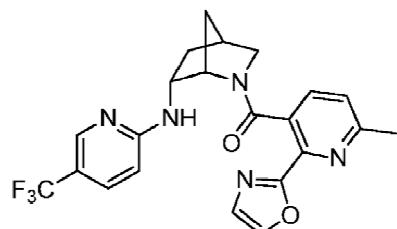
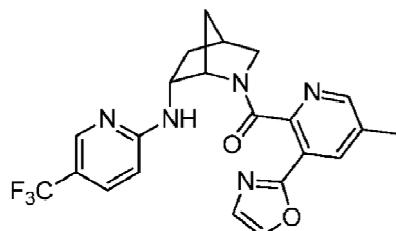
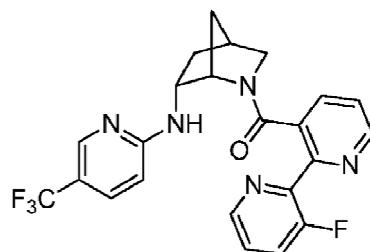
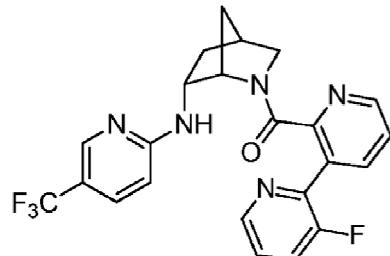
50

Ejemplo 400: (6-metilo-2-(oxazol-2-il)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

55

60

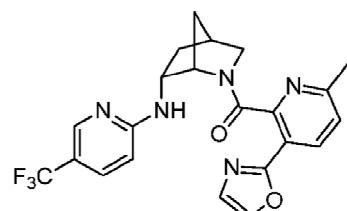
65



Ejemplo 401: (6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

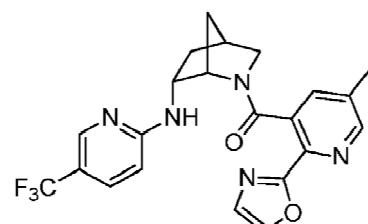
10



15

20

25



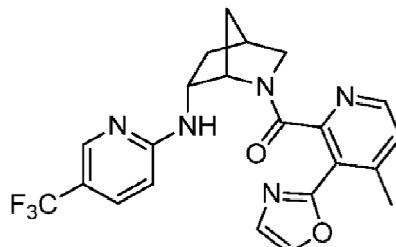
30

Ejemplo 403: (4-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(triauorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

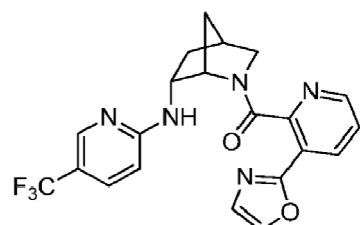
45



Ejemplo 404: (3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

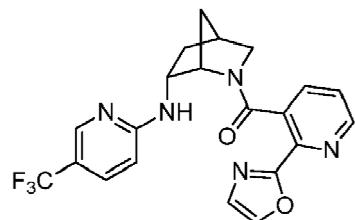
60



65

Ejemplo 405: (2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

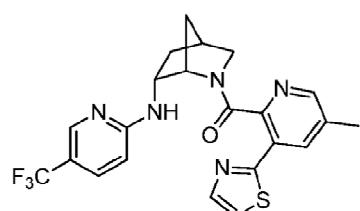
5



10

Ejemplo 406: (5-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

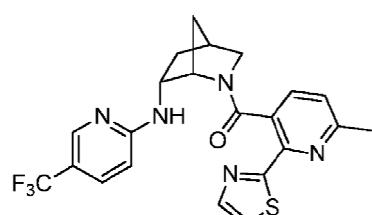
20



25

Ejemplo 407: (6-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

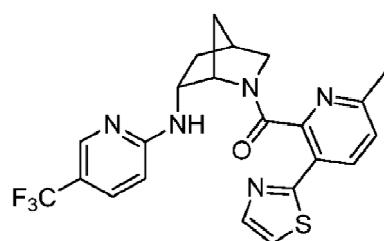
35



40

Ejemplo 408: (6-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(triauorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

45

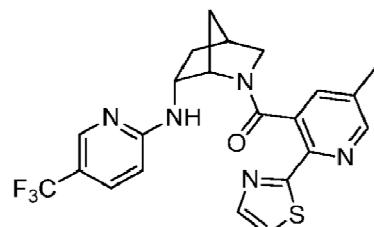


55

Ejemplo 409: (5-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(triauorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-

azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



10

15

Ejemplo 410: (4-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

30

Ejemplo 411: (3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

45

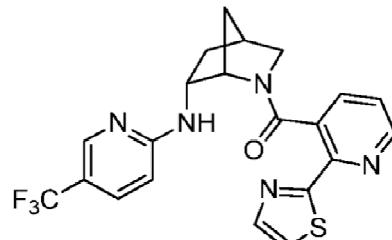
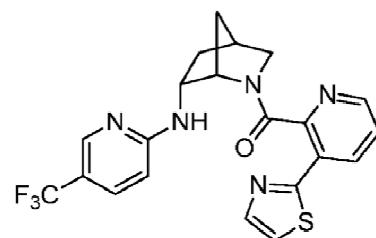
Ejemplo 412: (2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(triauorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

50

55

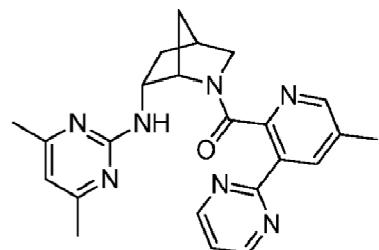
60

65



Ejemplo 413: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

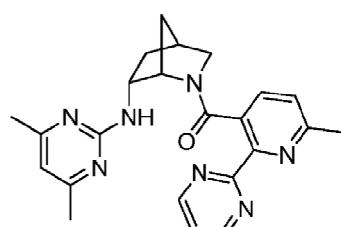
5



10

Ejemplo 414: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimethylpyrimidina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)(6-methyl-2-(pyrimidina-2-yl)pyridina-3-yl)methanona.

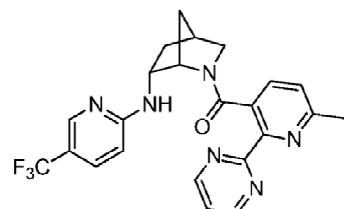
20



25

Ejemplo 415: (6-methyl-2-(pyrimidina-2-yl)pyridina-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)methanona.

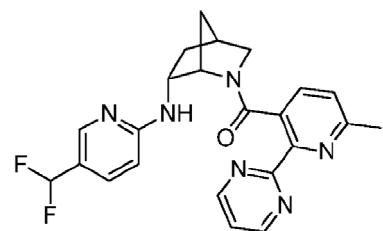
35



40

Ejemplo 416: ((1S,4S,6R)-6-((5-(difluoromethyl)pyridina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)(6-methyl-2-(pyrimidina-2-yl)pyridina-3-yl)methanona.

50

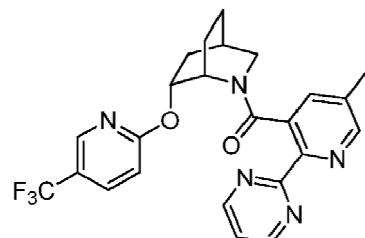


55

Ejemplo 417: (5-methyl-2-(pyrimidina-2-yl)pyridina-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)oxo)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)methanone.

60

5

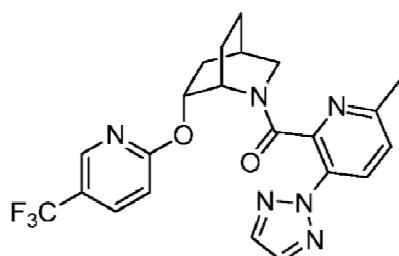


10

Ejemplo 418: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

15

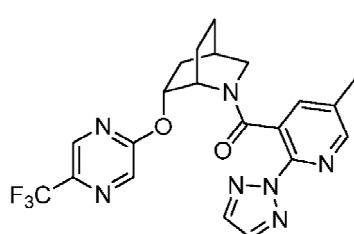
20



25

Ejemplo 419: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-3)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

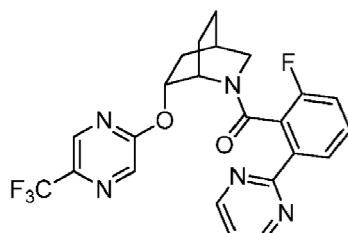
35



40

Ejemplo 420: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

50



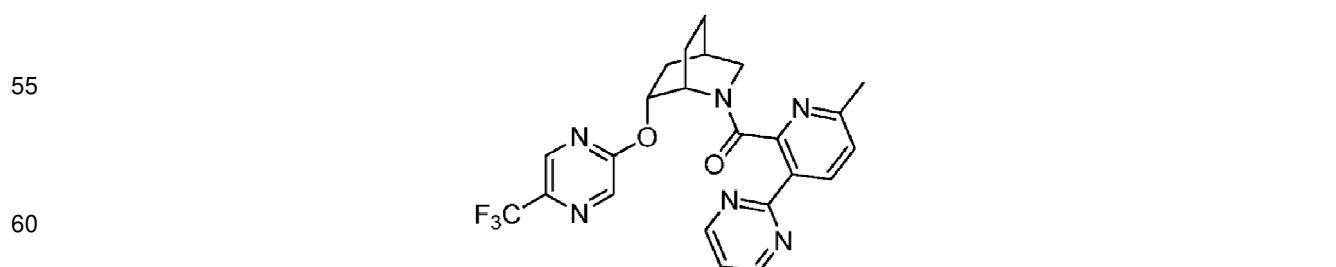
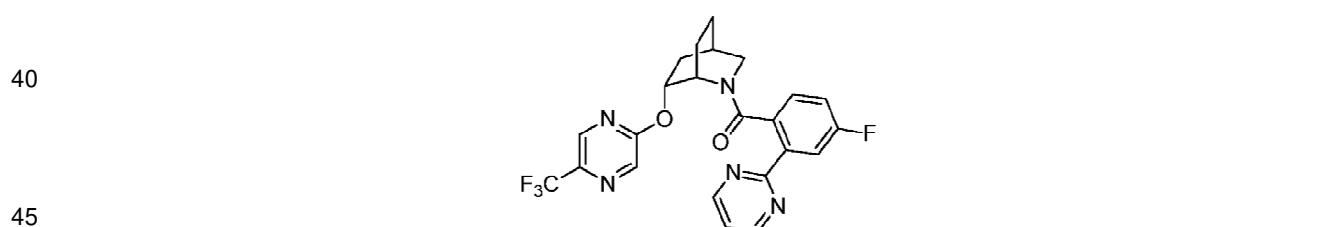
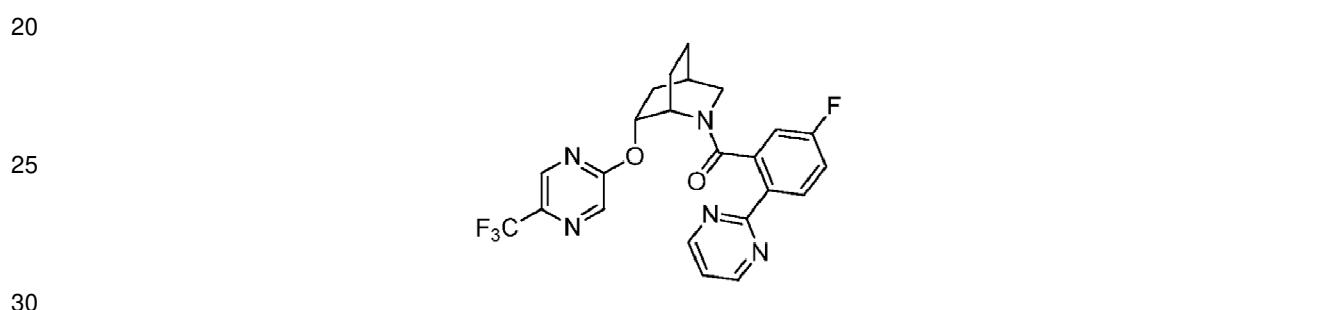
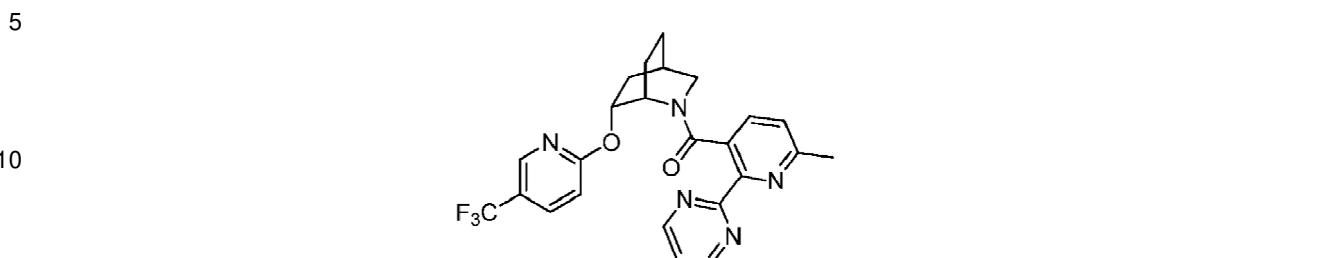
55

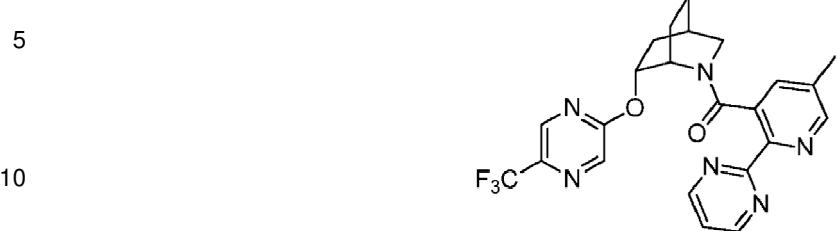
Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ , 473,2; m/z encontrado, 474,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C).  $T_a$  = 6,79 min (rotámero mayor) a 254 nm.

60

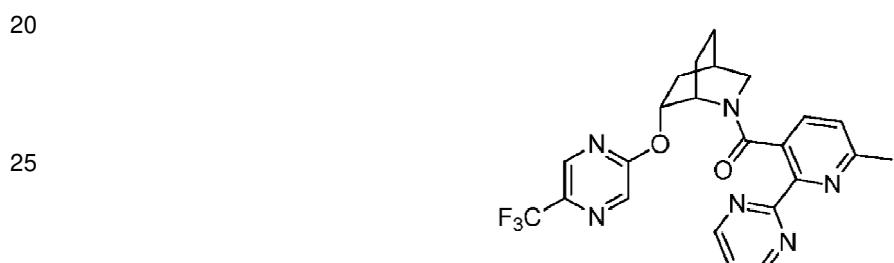
65

Ejemplo 421: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

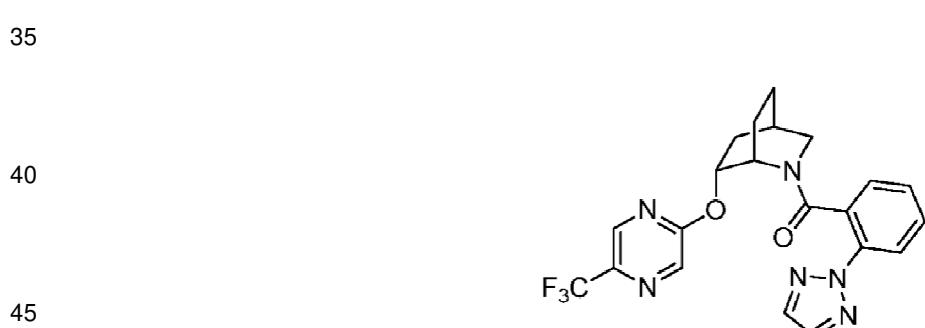




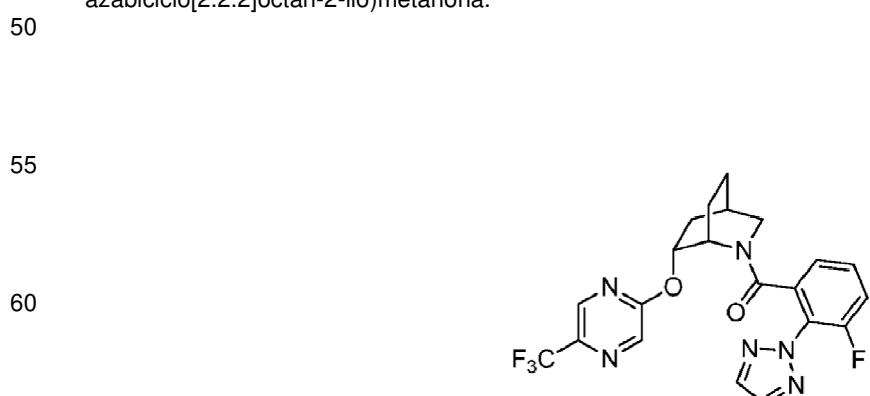
15 Ejemplo 426: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



30 Ejemplo 427: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



45 Ejemplo 428: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



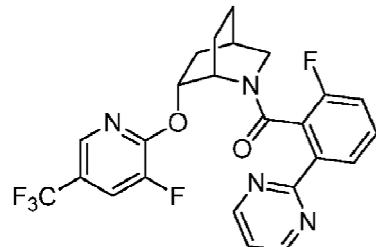
65

Ejemplo 429: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

15

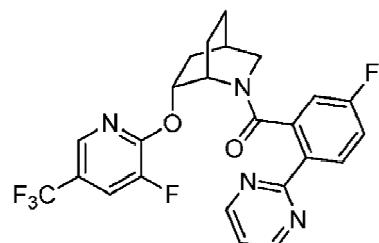


Ejemplo 430: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

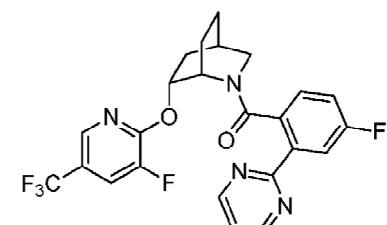
30



Ejemplo 431: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45



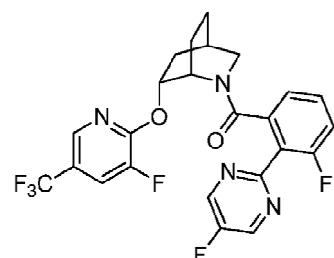
50

Ejemplo 432: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

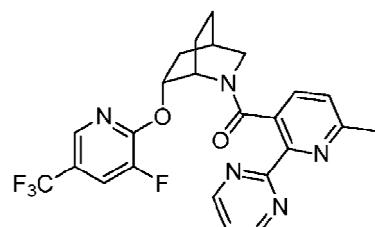
65



Ejemplo 433: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

5

10



15

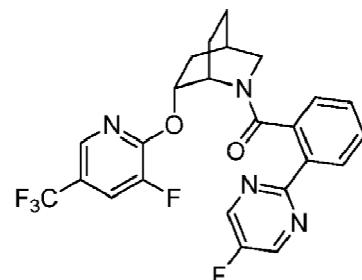
20

25

30

35

Ejemplo 434: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

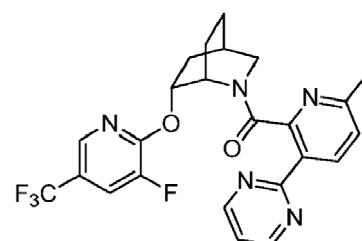


40

45

50

Ejemplo 435: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

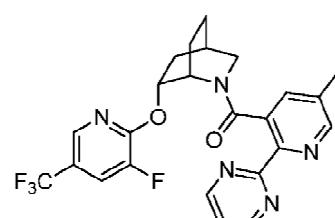


55

60

65

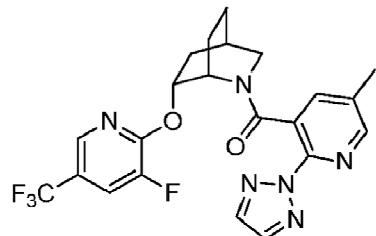
Ejemplo 436: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



Ejemplo 437: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

5

10

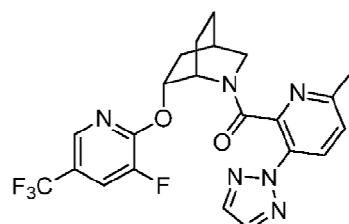


15

Ejemplo 438: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

25

30



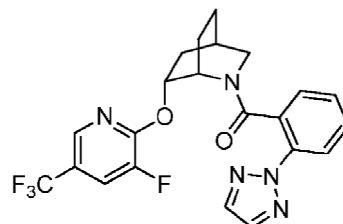
35

Ejemplo 439: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

50

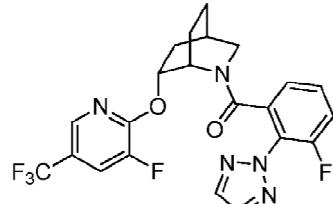


Ejemplo 440: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

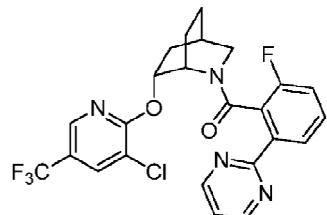
60

65



5 Ejemplo 441: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

10

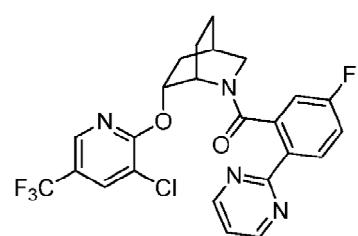


15

20 Ejemplo 442: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

25

30



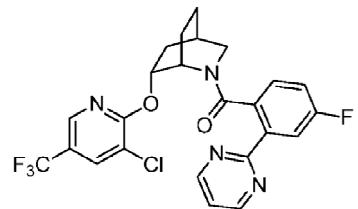
35

Ejemplo 443: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

40

45

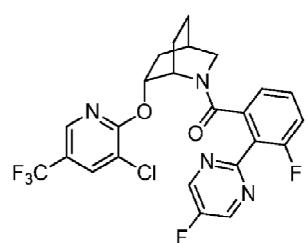
50



55 Ejemplo 444: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropyrimidin-2-ilo)fenilo)metanona.

60

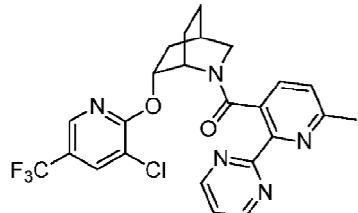
65



Ejemplo 445: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

5

10



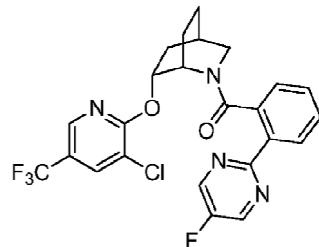
15

Ejemplo 446: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

20

25

30

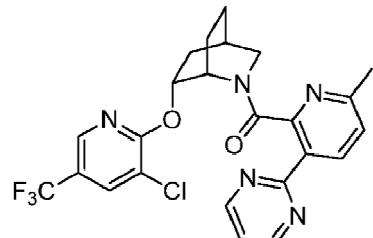


Ejemplo 447: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

35

40

45

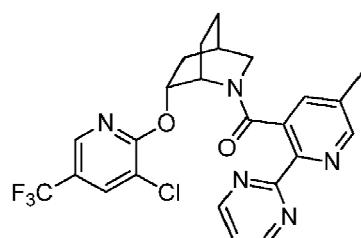


Ejemplo 448: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

55

60

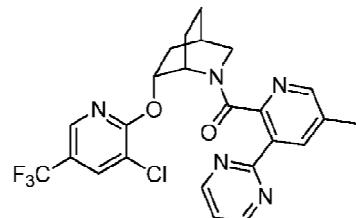
65



Ejemplo 449: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

5

10

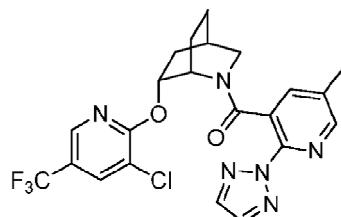


15

Ejemplo 450: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

25

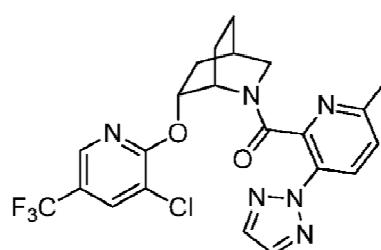
30



Ejemplo 451: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

40

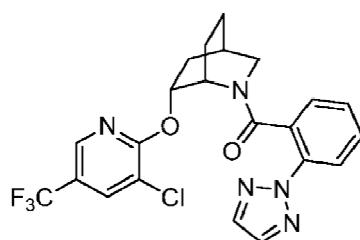
45



Ejemplo 452: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

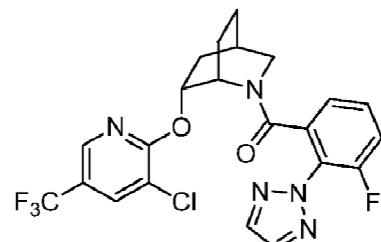


65

Ejemplo 453: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-metanona (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.

5

10



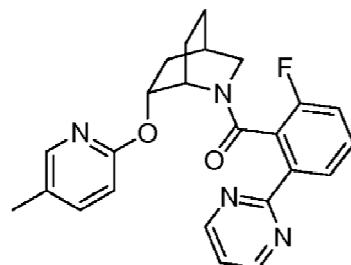
15

20

Ejemplo 454: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

25

30

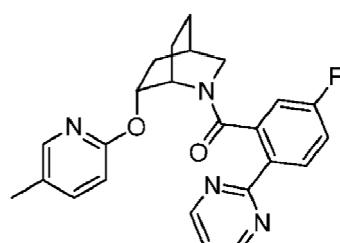


35

Ejemplo 455: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

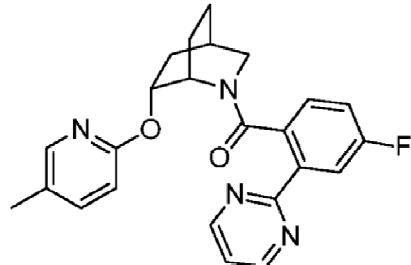


50

Ejemplo 456: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60



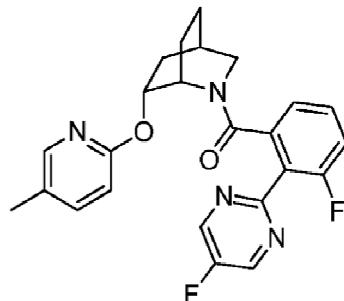
65 Ejemplo

457:

(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-

azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

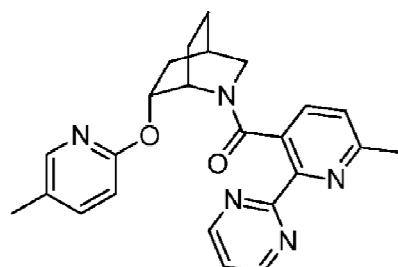


10

Ejemplo 458: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

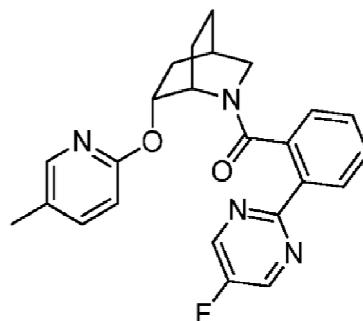


30

Ejemplo 459: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((2-ilo 5-metilpiridin)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

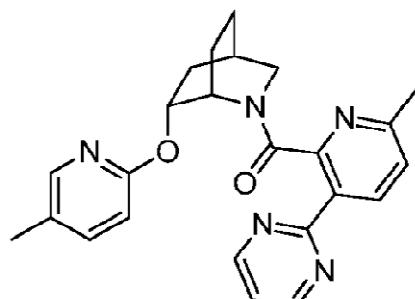


45

Ejemplo 460: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

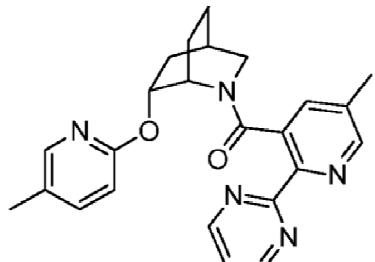


65

Ejemplo 461: (5-metilo-2-(pirimidina-2-il)piridina-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

5

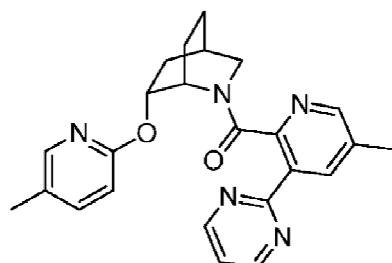
10



15

Ejemplo 462: (5-metilo-3-(pirimidina-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

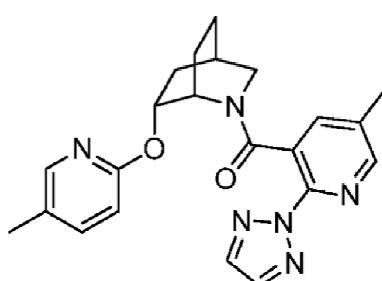
25



30

Ejemplo 463: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

40

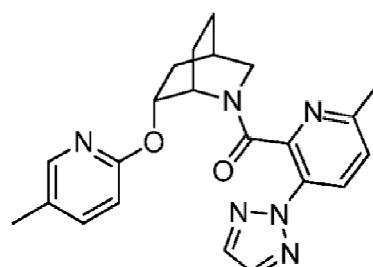


45

Ejemplo 464: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

55

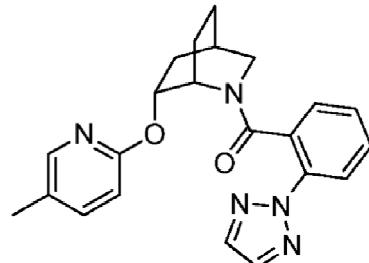
60



65

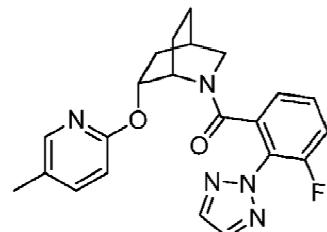
Ejemplo 465: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5



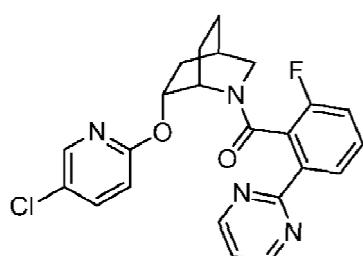
Ejemplo 466: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

25



Ejemplo 467: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

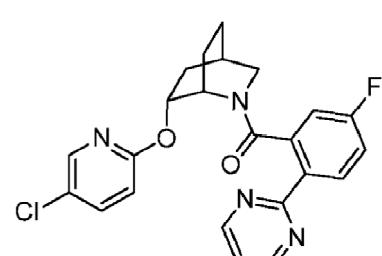
40



50

Ejemplo 468: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55



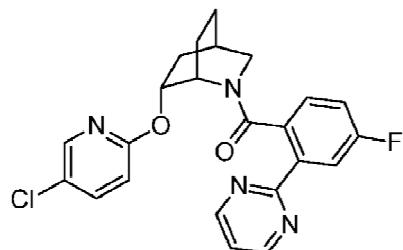
65

Ejemplo 469: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

15

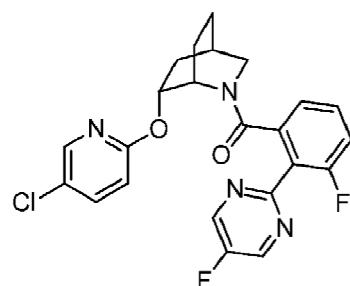


20

Ejemplo 470: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

25

30



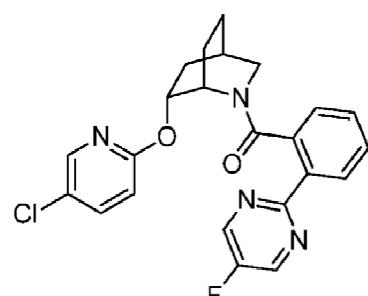
35

Ejemplo 471: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

40

45

50

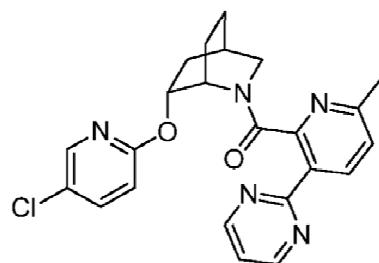


55

Ejemplo 472: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

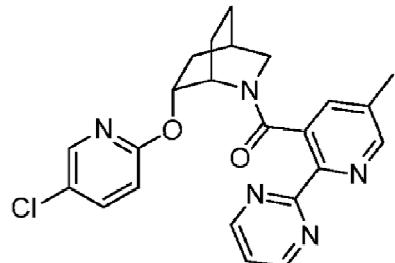
60

65



Ejemplo 473: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

5

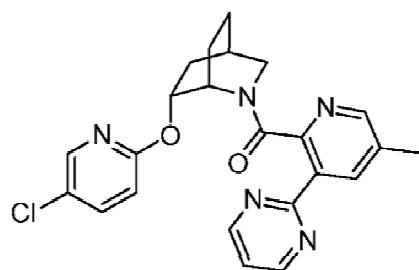


10

15

Ejemplo 474: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

20



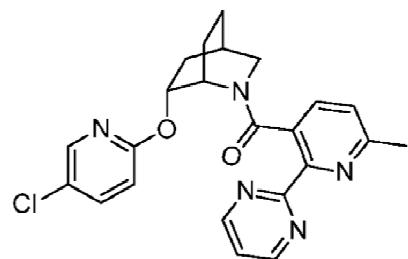
25

30

Ejemplo 475: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

40

45

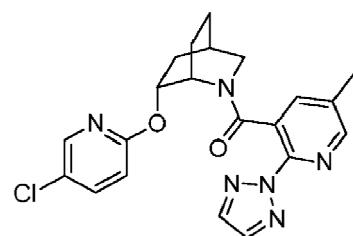


50

Ejemplo 476: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

55

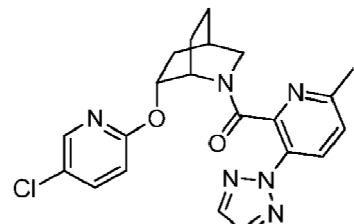
60



65

Ejemplo 477: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

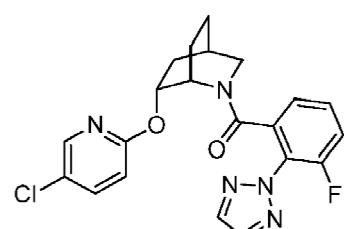
5



15

Ejemplo 478: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

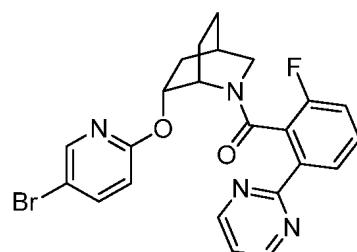
20



30

Ejemplo 479: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

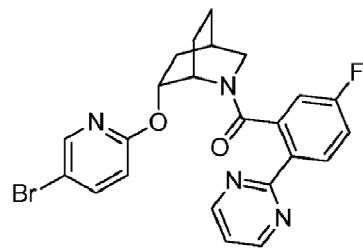
35



45

Ejemplo 480: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

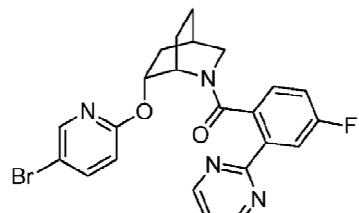
55



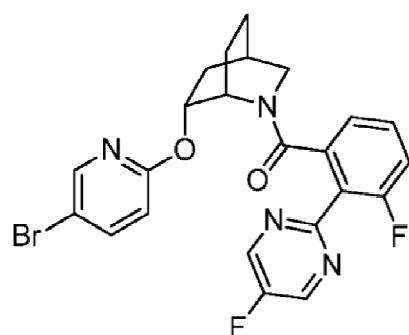
60

Ejemplo 481: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-

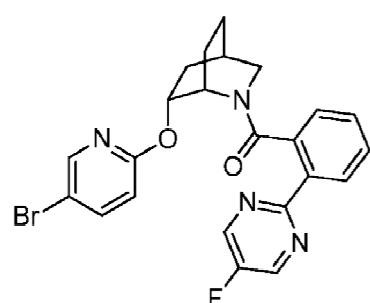
ilo)fenilo)metanona.



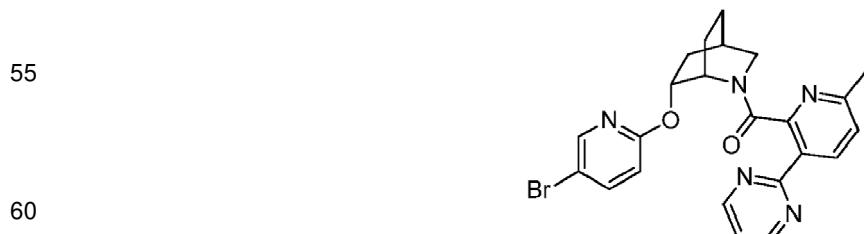
15 Ejemplo 482: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



30 Ejemplo 483: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

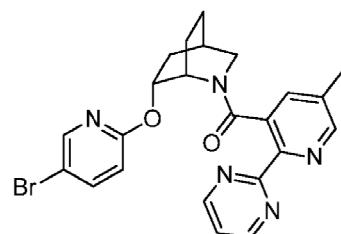


50 Ejemplo 484: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



65 Ejemplo 485: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

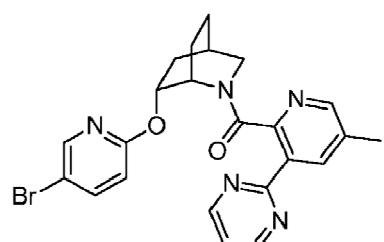
5



10

Ejemplo 486: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

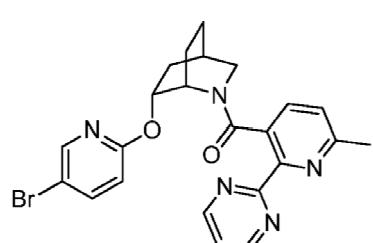
20



25

Ejemplo 487: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

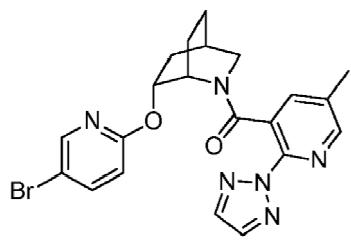
35



40

Ejemplo 488: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

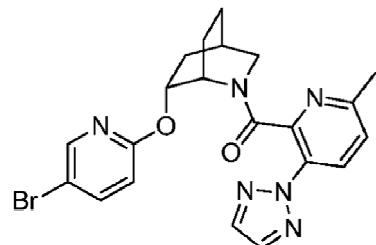
50



55

Ejemplo 489: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

5



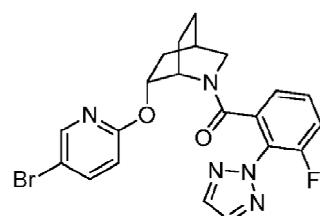
10

Ejemplo 490: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

15

20

25



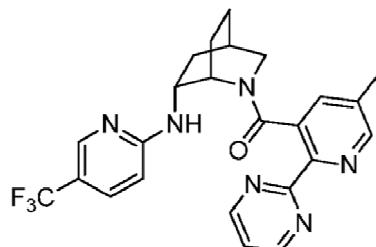
30

Ejemplo 491: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

45

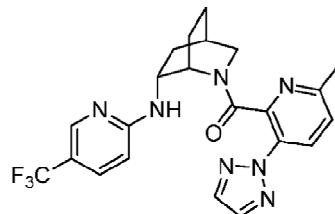


50

Ejemplo 492: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

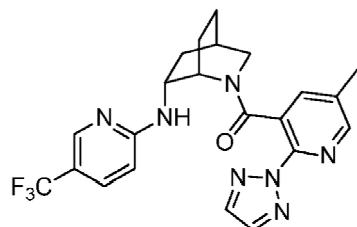
60



Ejemplo 493: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((LS,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

65

5



10

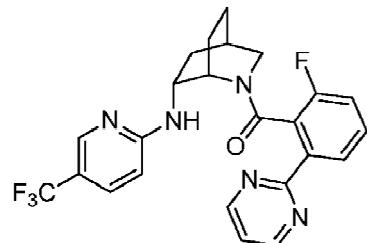
15

Ejemplo 494: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

30

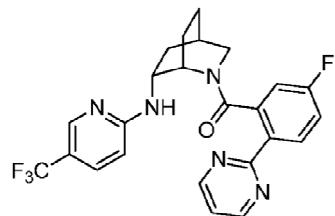


Ejemplo 495: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

45

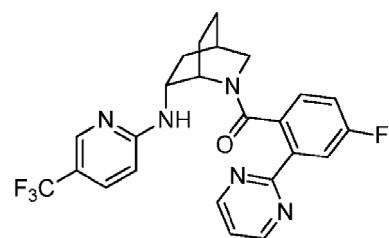


50

Ejemplo 496: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

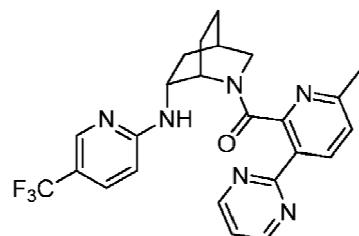


65

Ejemplo 497: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-

azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

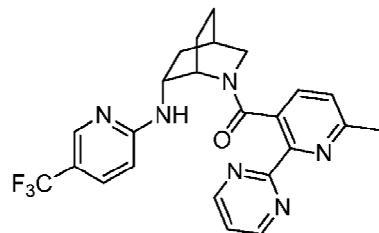
5



10

15 Ejemplo 498: (6-metilo-2-(pirimidina-2-il)piridina-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

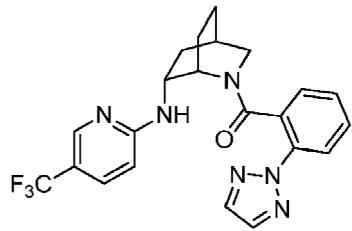
20



25

30 Ejemplo 499: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

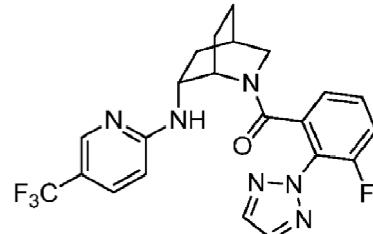
35



45

50 Ejemplo 500: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

55

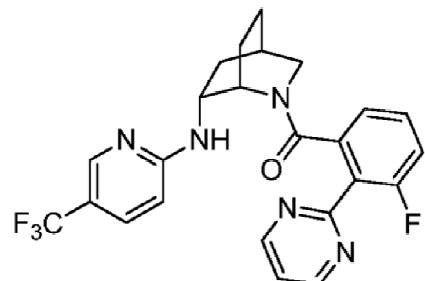


60

65 Ejemplo 501: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

65

5



10

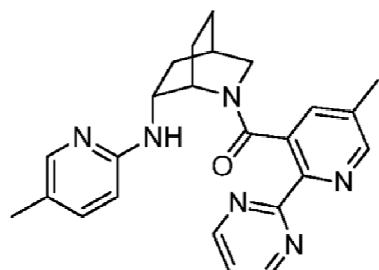
15

Ejemplo 502: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

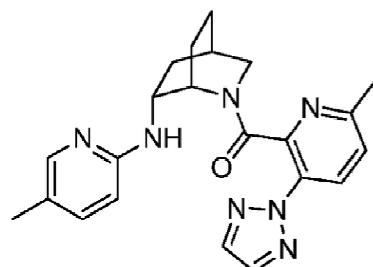
30



35

40

45

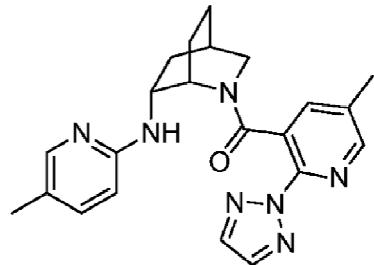


50

Ejemplo 504: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

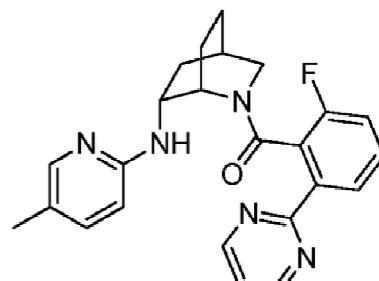


65

Ejemplo 505: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

2-ilo)metanona.

5



10

15

Ejemplo 506: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

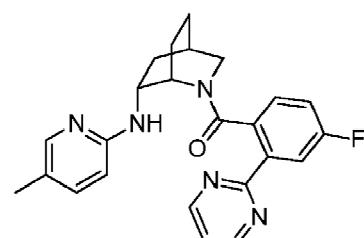
25

30

Ejemplo 507: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

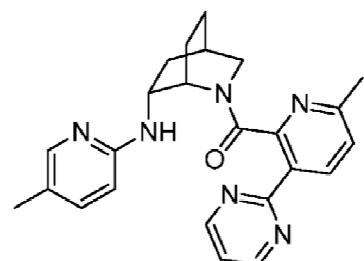


50

Ejemplo 508: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

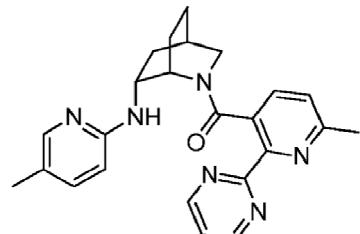
60



65

Ejemplo 509: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

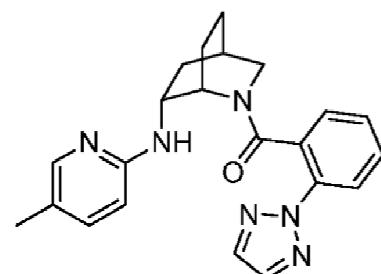


10

15

Ejemplo 510: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20



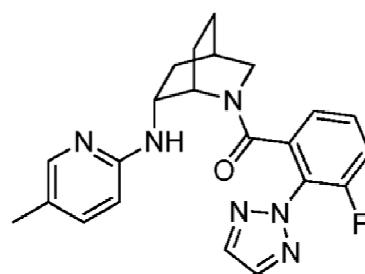
25

30

Ejemplo 511: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

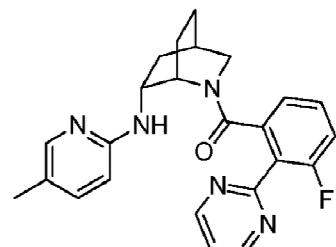


50

Ejemplo 512: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60



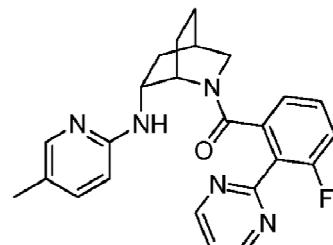
65

Ejemplo 513: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

5

10

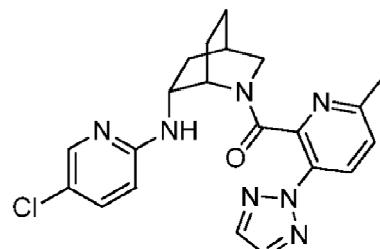
15



20

25

30

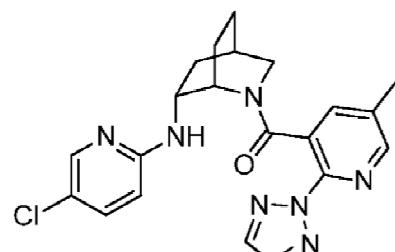


35

Ejemplo 515: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

40

45



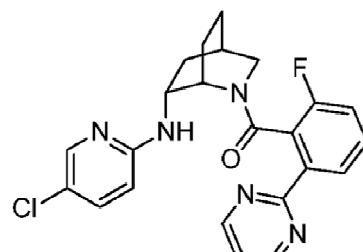
50

Ejemplo 516: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55

60

65

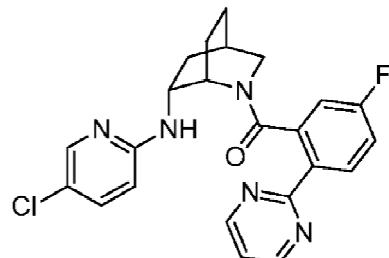


Ejemplo 517: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

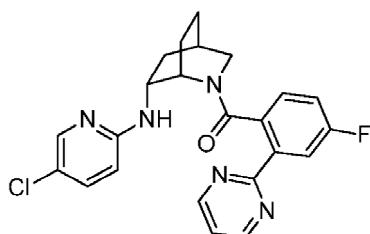
15



Ejemplo 518: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

25

30

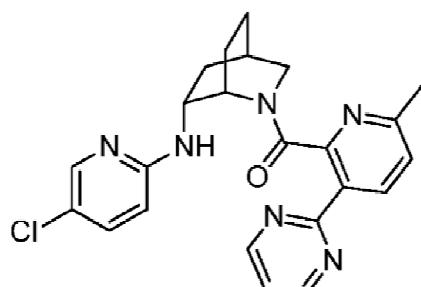


Ejemplo 519: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

40

45

50

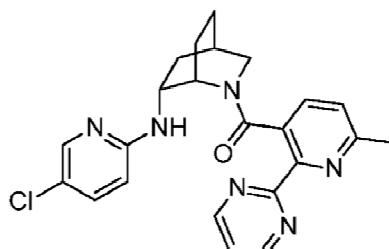


Ejemplo 520: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

55

60

65

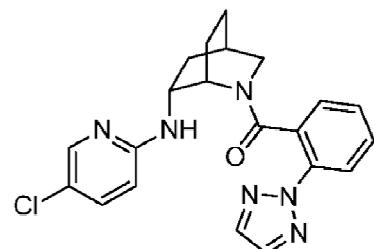


Ejemplo 521: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

10

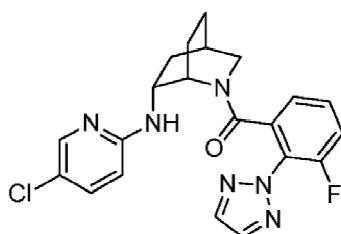
15



20

25

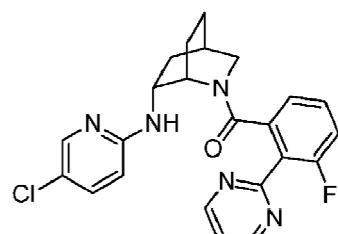
30



35

40

45



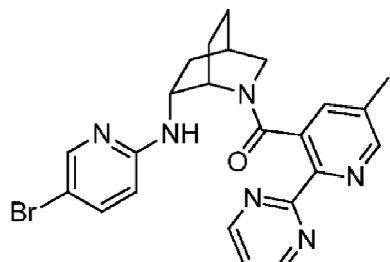
50

Ejemplo 523: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55

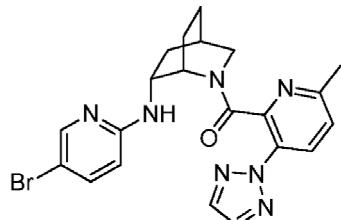
60

65



Ejemplo 525: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

5

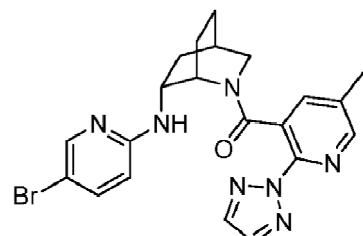


10

15

Ejemplo 526: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

20

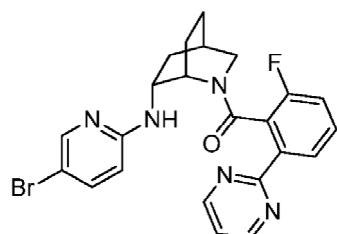


30

Ejemplo 527: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

35

40

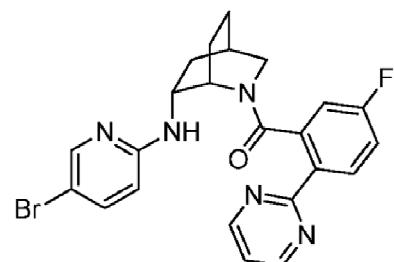


45

Ejemplo 528: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55

60

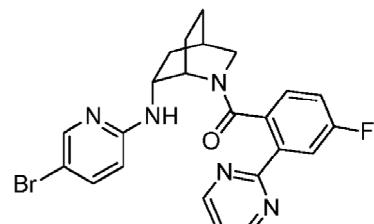


65

Ejemplo 529: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

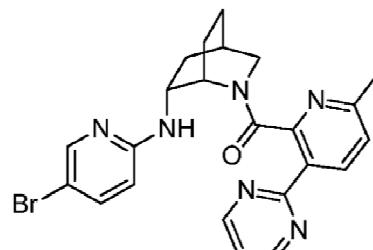


15

20

25

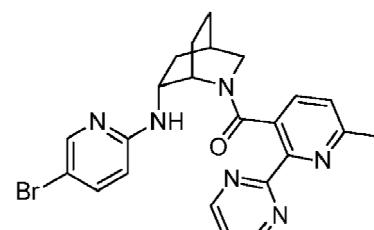
30



35

40

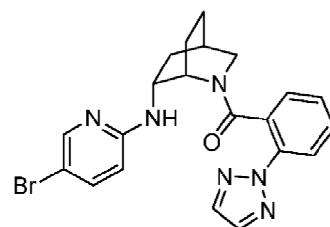
45



50

55

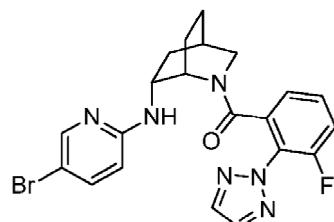
60



65

Ejemplo 533: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

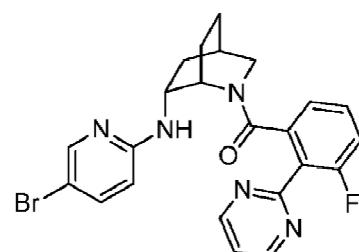
5



10

Ejemplo 534: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

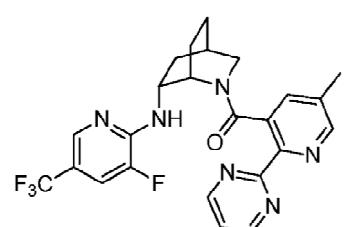
20



25

Ejemplo 535: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

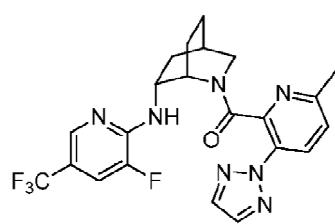
35



40

Ejemplo 536: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

50

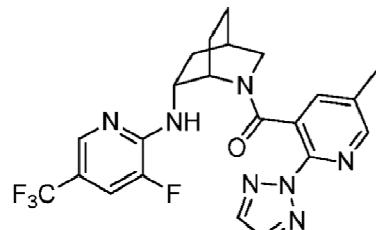


55

Ejemplo 537: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

65

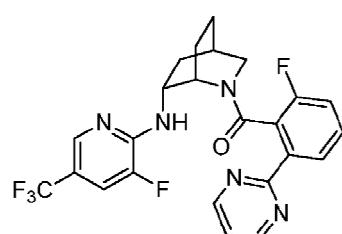
5



10

- 15 Ejemplo 538: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-fluoro-6-pyrimidinyl)acetone.

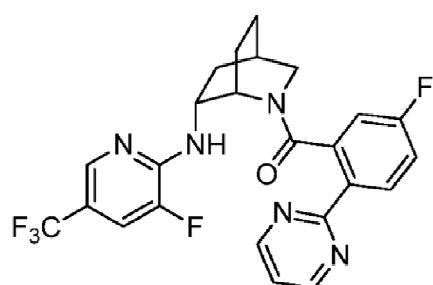
20



25

- 30 Ejemplo 539: (5-fluoro-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)acetone.

35

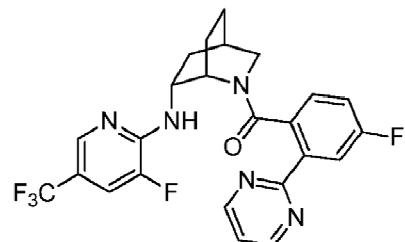


40

- 45 Ejemplo 540: (4-fluoro-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)acetone.

45

55

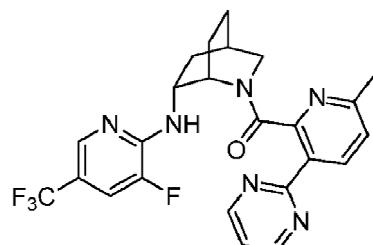


60

- 65 Ejemplo 541: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridina-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-methoxy-3-

(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

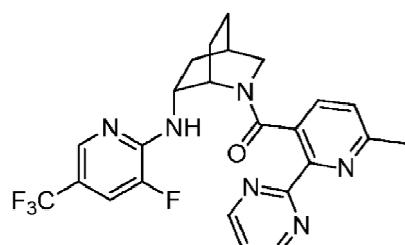
5



10

- 15 Ejemplo 542: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-methyl-2-(pirimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanona.

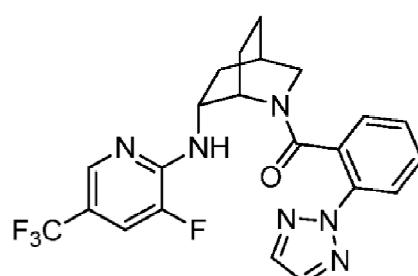
20



25

30 Ejemplo 543: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanona.

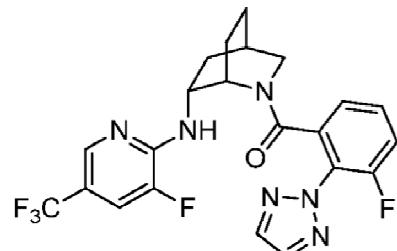
35



40

- 50 Ejemplo 544: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanona.

55

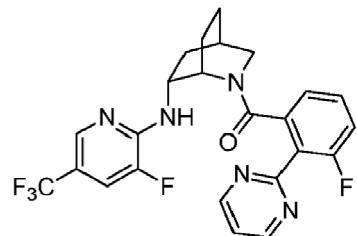


60

- 65 Ejemplo 545: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-yl)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino)-2-

azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

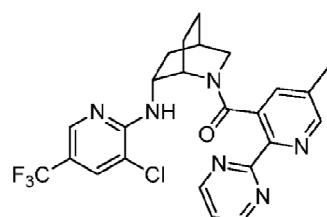
5



10

- 15 Ejemplo 546: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)(5-metilo-2-(pirimidina-2-il)piridina-3-il)metanona.

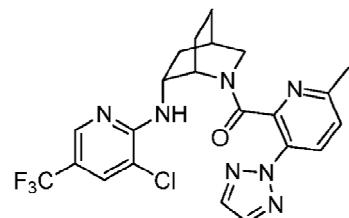
20



25

- 30 Ejemplo 547: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-il)metanona.

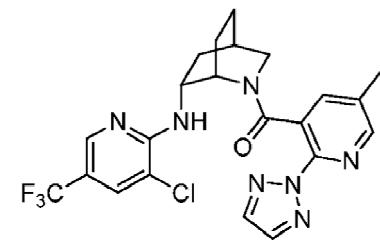
35



40

- 45 Ejemplo 548: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-3-il)metanona.

50

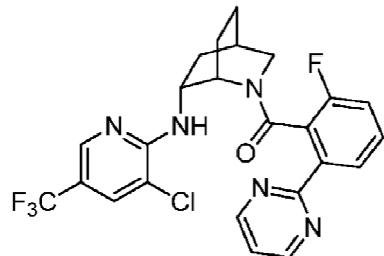


55

- 60 Ejemplo 549: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il)amino)-2-azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)fenilo)metanona.

65

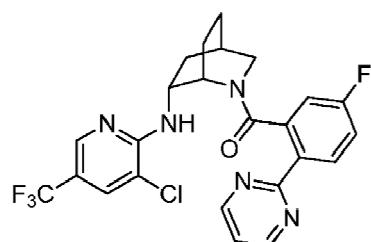
5



10

15 Ejemplo 550: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

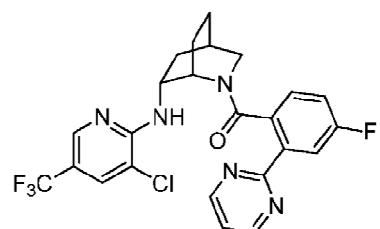
20



25

30 Ejemplo 551: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

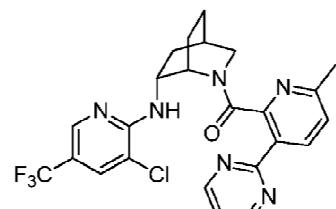
35



40

45 Ejemplo 552: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

50

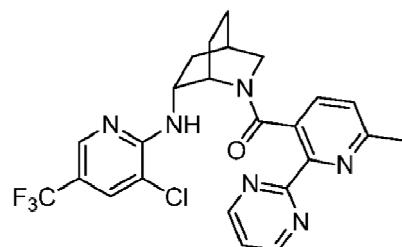


55

60 Ejemplo 553: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

65

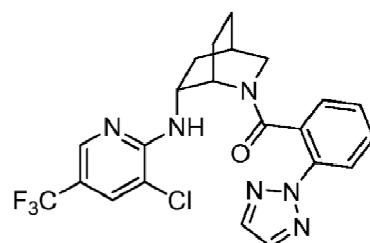
5



10

Ejemplo 554: ((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

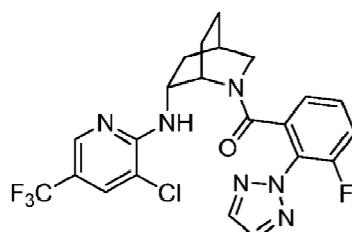
20



25

Ejemplo 555: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-)(pirimidina-2-ilo)fenilo metanona (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.

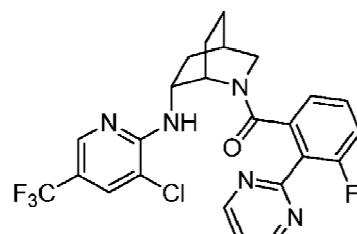
35



45

Ejemplo 556: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-)(pirimidina-2-ilo)fenilo metanona.

50

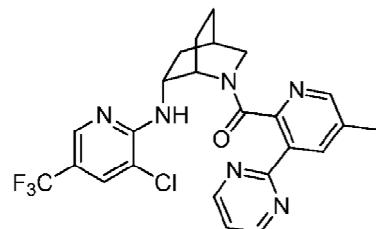


55

Ejemplo 557: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-)(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

65

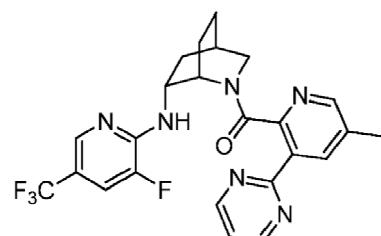
5



10

Ejemplo 558: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

20

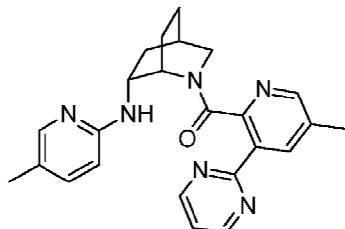


25

Ejemplo 559: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)methanona.

35

40

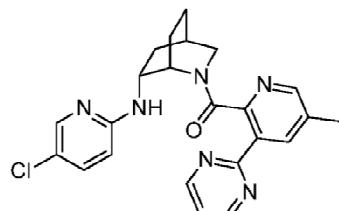


45

Ejemplo 560: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)methanona.

50

55

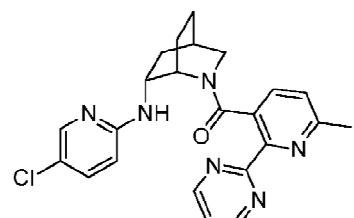


60

Ejemplo 561: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)methanona.

65

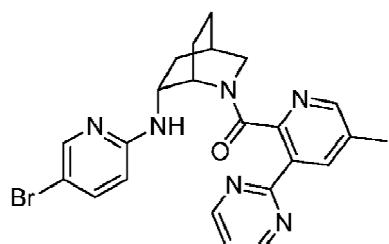
5



10

15 Ejemplo 562: ((1*S*,4*R*,6*R*)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

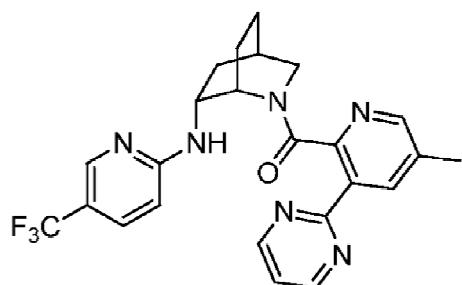
20



25

30 Ejemplo 563: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1*S*,4*R*,6*R*)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

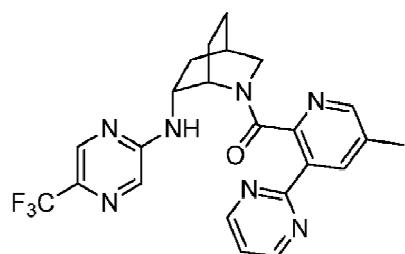


40

45 Ejemplo 564: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1*S*,4*R*,6*R*)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

50

55



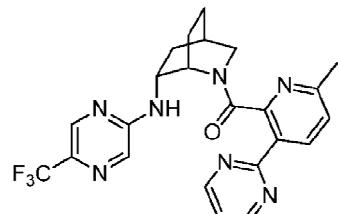
60

65 Ejemplo 565: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1*S*,4*R*,6*R*)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-

azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

10



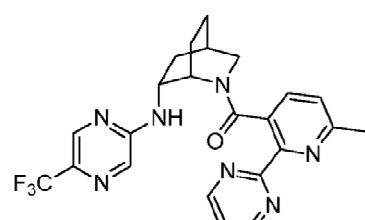
15

Ejemplo 566: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

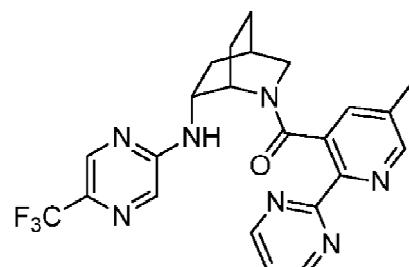
30



35

40

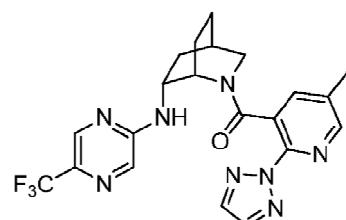
45



50

55

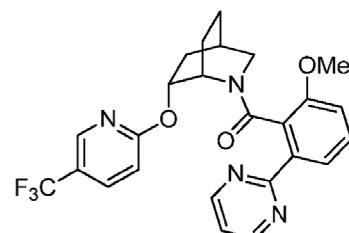
60



65

Ejemplo 569: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5



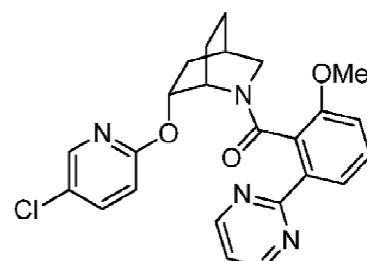
10

15 Ejemplo 570: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

20

25

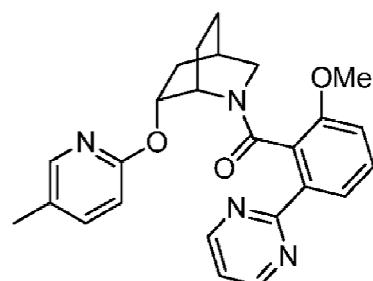
30



35 Ejemplo 571: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45



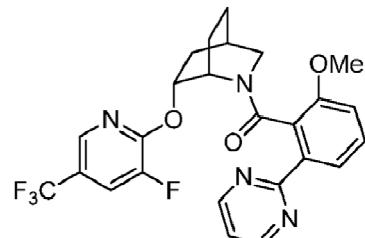
50

Ejemplo 572: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

55

60

65



Ejemplo 573: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

5

10

15

Ejemplo 574: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

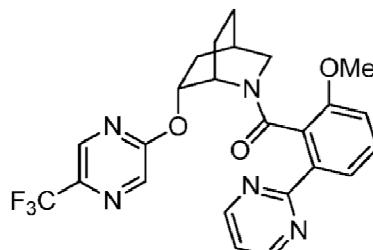
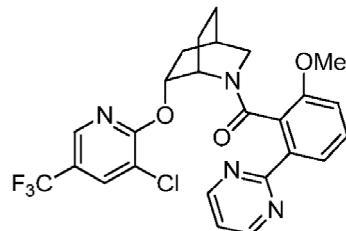
30

35

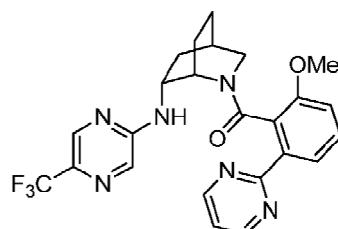
40

45

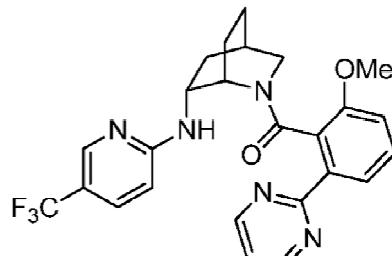
50



Ejemplo 575: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



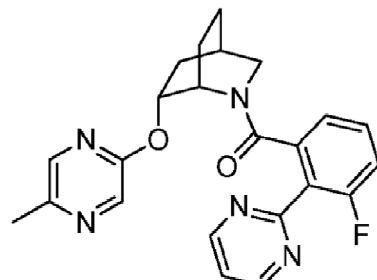
Ejemplo 576: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



65

Ejemplo 577: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

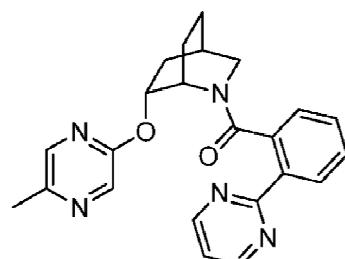


10

15

Ejemplo 578: ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

20



25

30

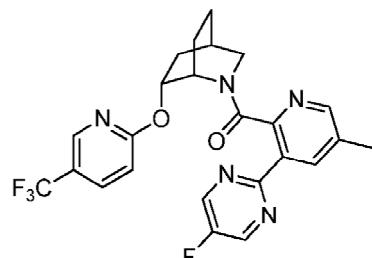
35

Ejemplo 579: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

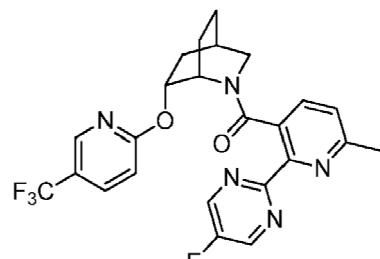
50



55

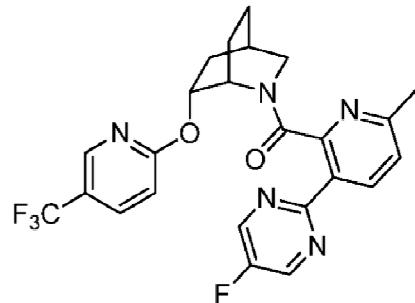
60

65



Ejemplo 581: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5



10

15

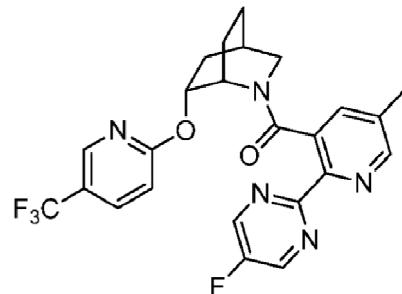
20

Ejemplo 582: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

25

30

35

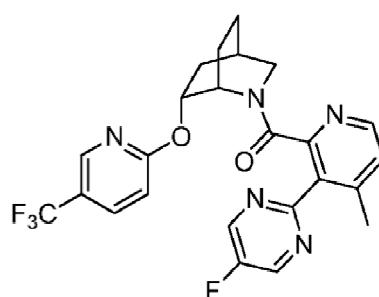


40

45

50

Ejemplo 583: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

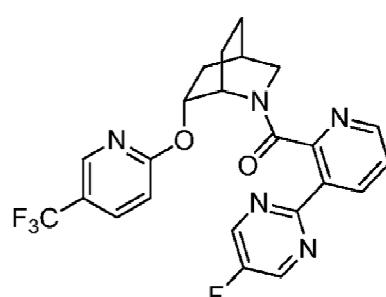


55

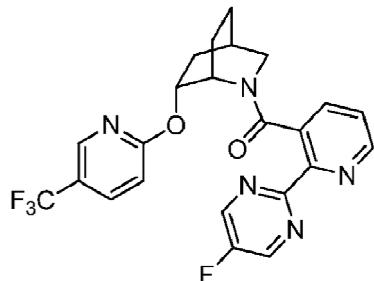
60

65

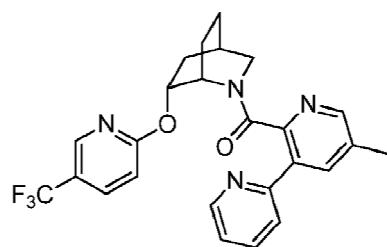
Ejemplo 584: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



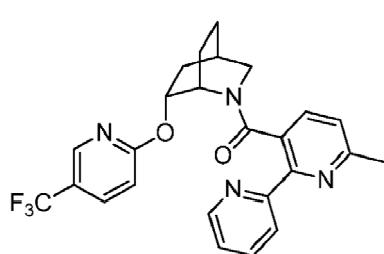
5 Ejemplo 585: (2-(5-fluoropirimidina-2-il)piridina-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



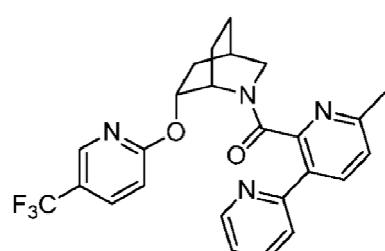
20 Ejemplo 586: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



35 Ejemplo 587: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

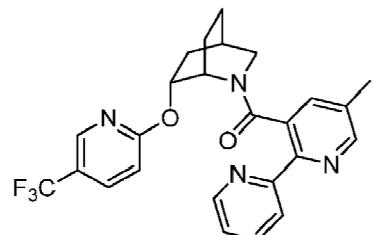


50 Ejemplo 588: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



Ejemplo 589: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5



10

15

Ejemplo 590: (4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

30

Ejemplo 591: [2,3'-bipiridina]-2'-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

45

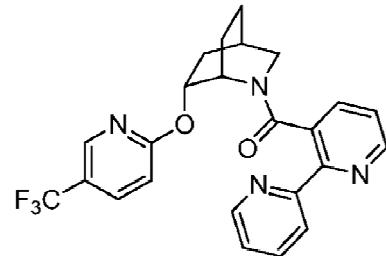
Ejemplo 592: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

50

55

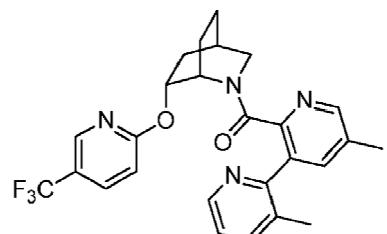
60

65



Ejemplo 593: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

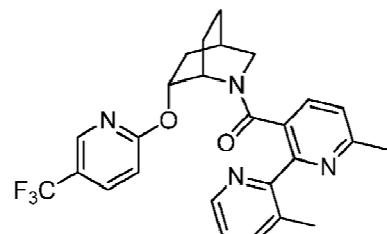


10

15

Ejemplo 594: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20



25

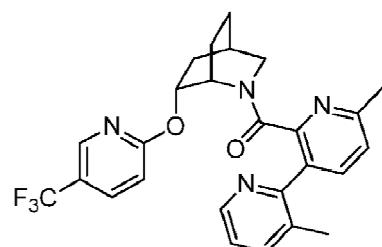
30

35

Ejemplo 595: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

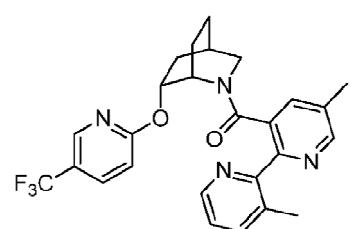


50

Ejemplo 596: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

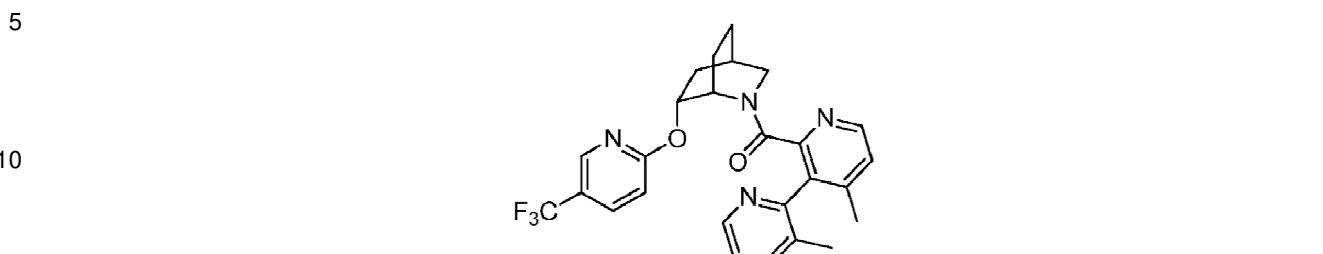
55

60

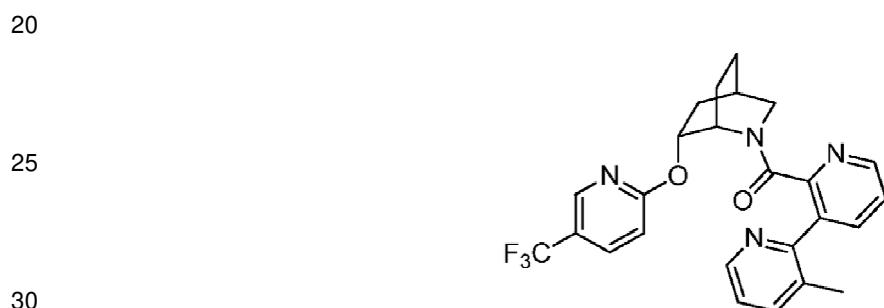


65

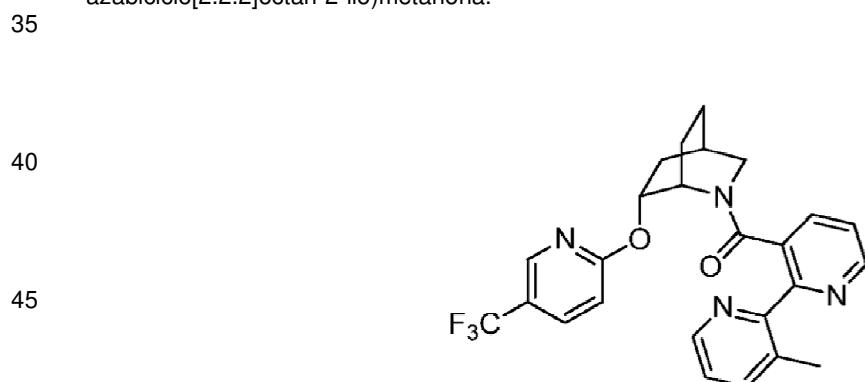
Ejemplo 597: (3,4'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



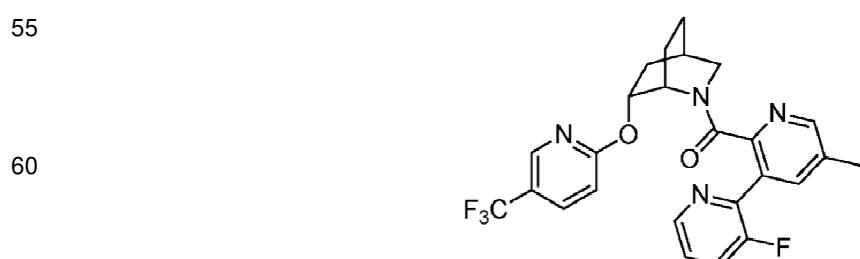
Ejemplo 598: (3-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 599: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



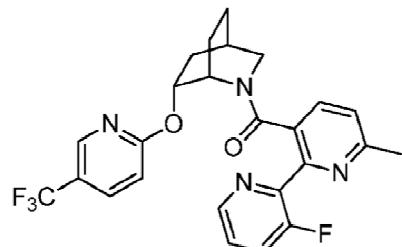
50 Ejemplo 600: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 601: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

10

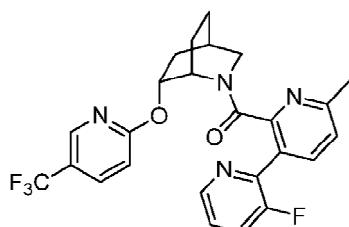


15

Ejemplo 602: (3-fluoro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

25

30

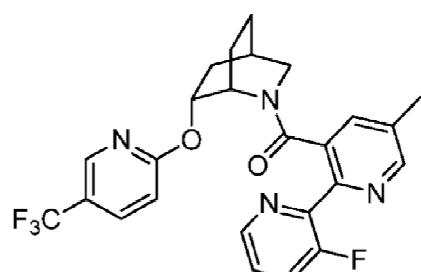


Ejemplo 603: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

50

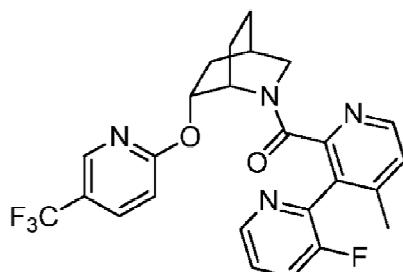


Ejemplo 604: (3-fluoro-4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

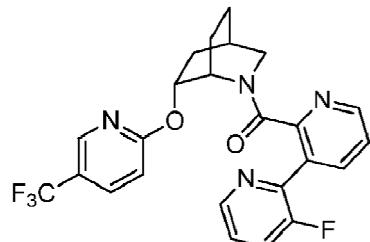
65



5

Ejemplo 605: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

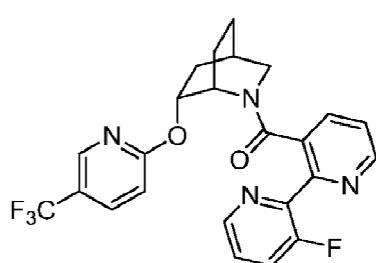
10



15

20 Ejemplo 606: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

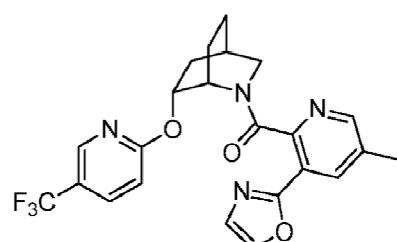
25



35

Ejemplo 607: (5-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

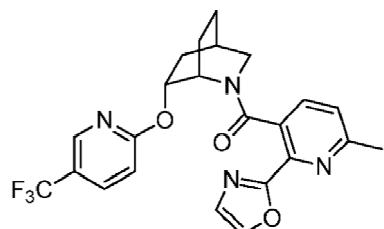
40



50

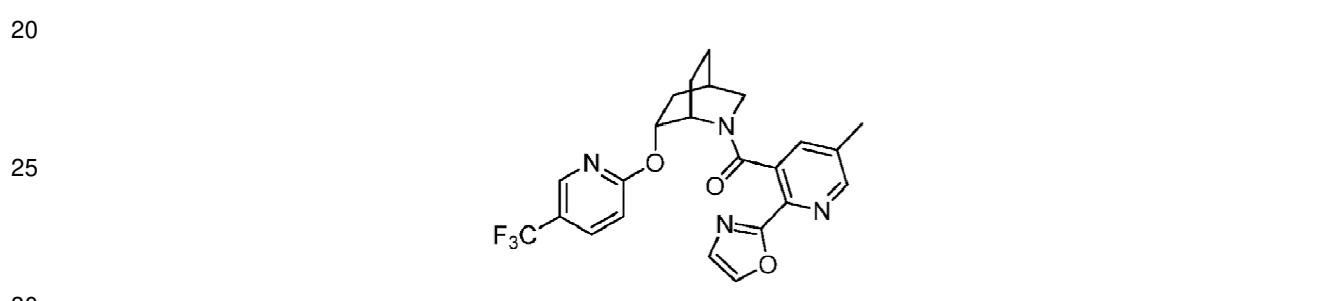
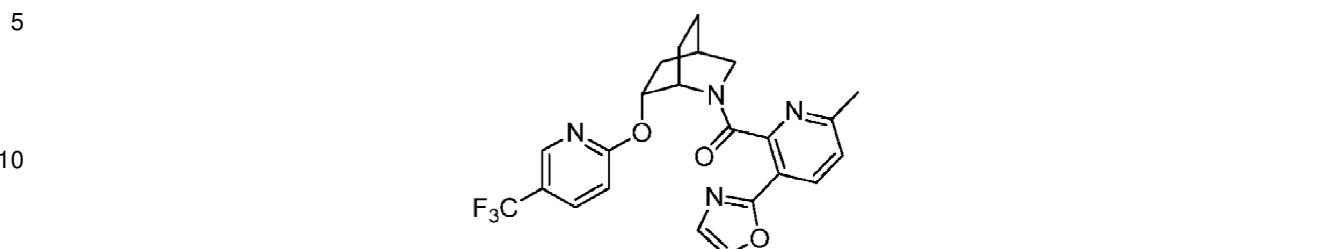
Ejemplo 608: (6-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

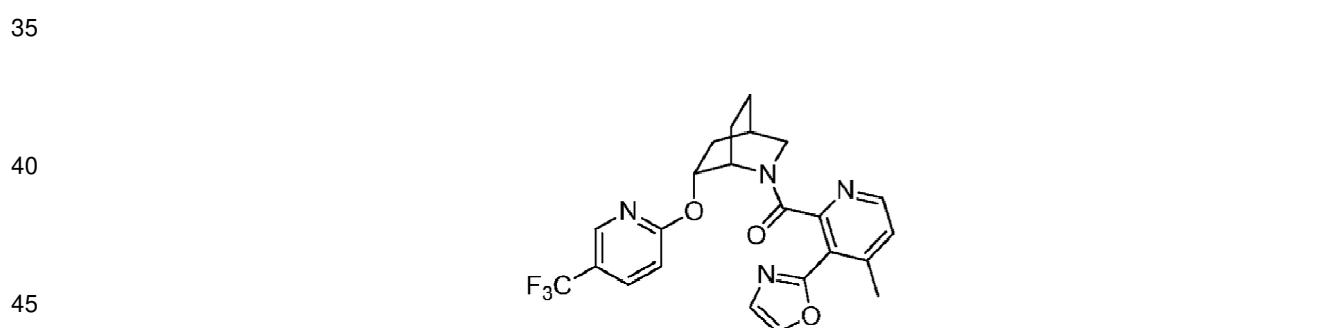


65

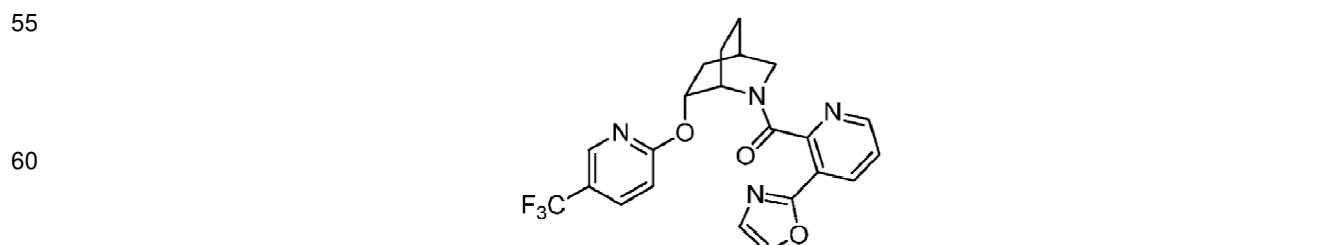
Ejemplo 609: (6-metilo-3-(oxazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



Ejemplo 611: (4-metilo-3-(oxazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

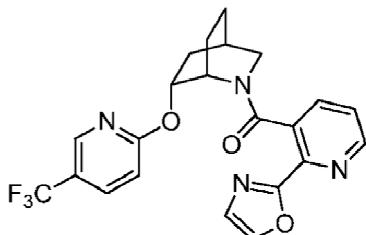


Ejemplo 612: 3-(oxazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.



Ejemplo 613: (2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

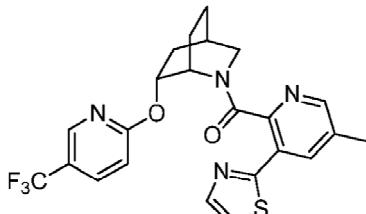


10

15

Ejemplo 614: 5-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20



25

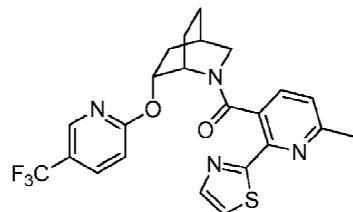
30

Ejemplo 615: (6-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

45

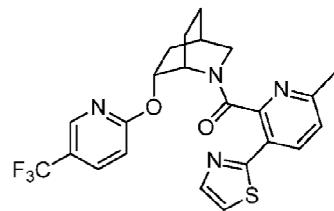


50

Ejemplo 616: (6-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

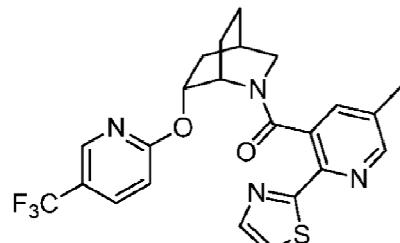


65

Ejemplo 617: (5-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-

azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

5

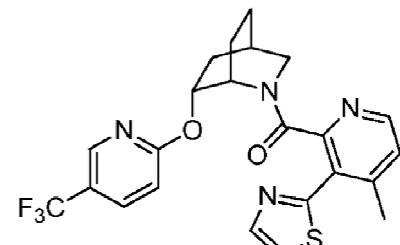


10

15

Ejemplo 618: (4-metilo-3-(tiazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

20



25

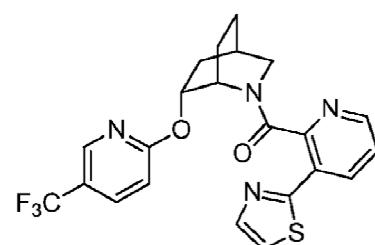
30

35

Ejemplo 619: (3-(tiazol-2-il)piridina-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabaciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

40

45

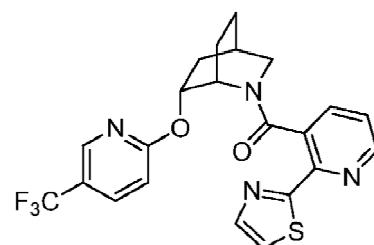


50

55

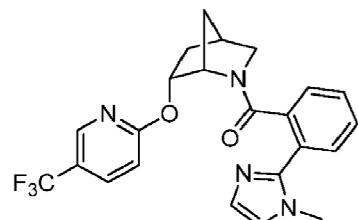
60

65



Ejemplo 621: (2-(1-metilo-1H-imidazol-2-il)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

5

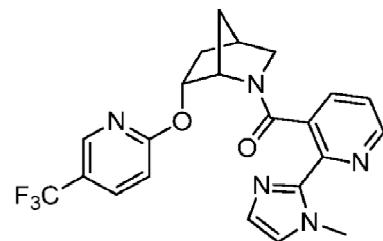


10

15

Ejemplo 622: (2-(1-metilo-1H-imidazol-2-il)piridina-3-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

20



25

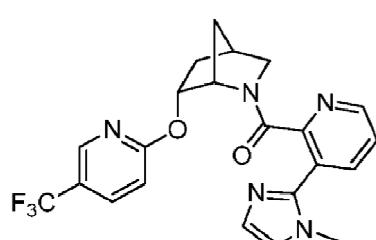
30

Ejemplo 623: (3-(1-metilo-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

40

45

50

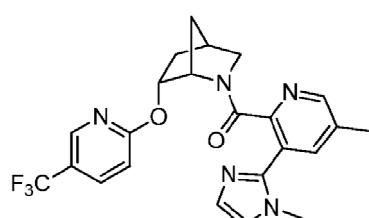


55

Ejemplo 624: (5-metilo-3-(1-metilo-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il) ((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

60

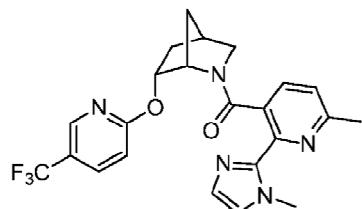
65



Ejemplo 625: (6-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-2-il)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

5

10

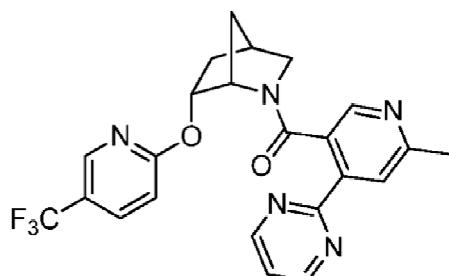


15

20

25

30

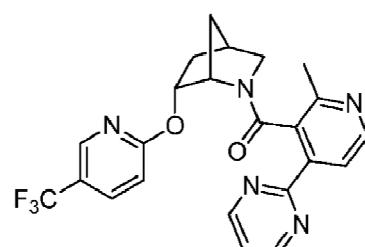


35

40

45

50

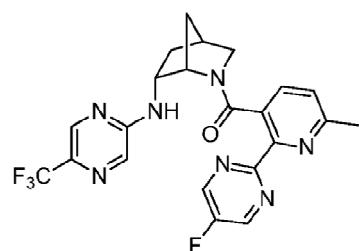


Ejemplo 628: (2-(5-fluoropirimidina-2-il)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-il)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona.

55

60

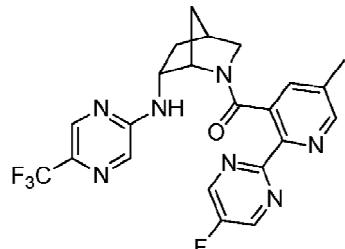
65



Ejemplo 629: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

10

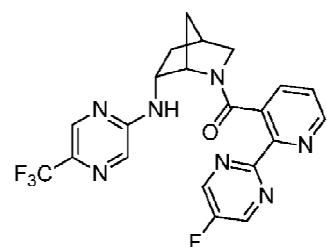


15

20 Ejemplo 630: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30

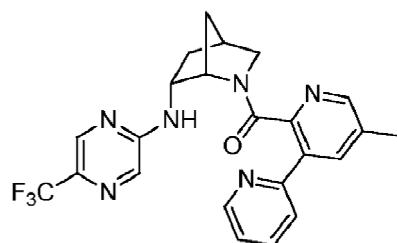


35

Ejemplo 631: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

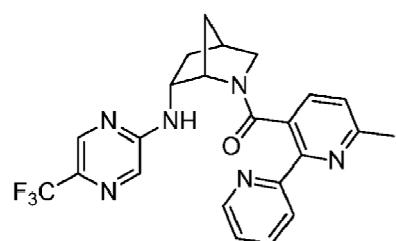


50

Ejemplo 632: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

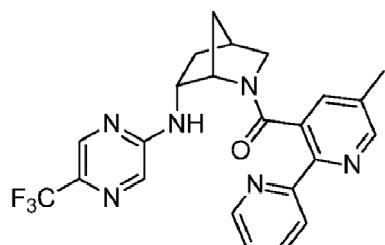
60



65

Ejemplo 633: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5



10

15

20

Ejemplo 634: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

25

30

35

Ejemplo 635: (3,5-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

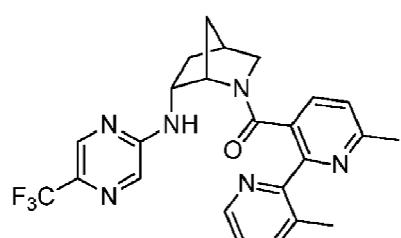
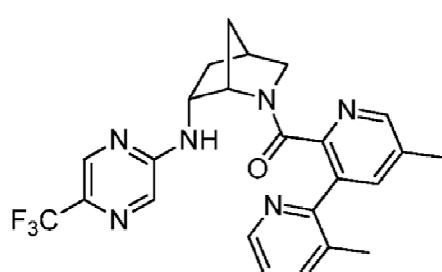
50

Ejemplo 636: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabaciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

55

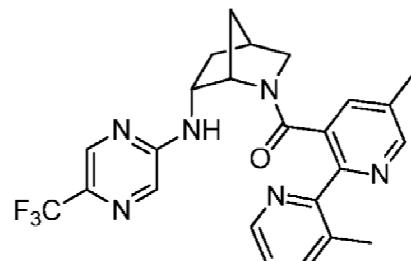
60

65



Ejemplo 637: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

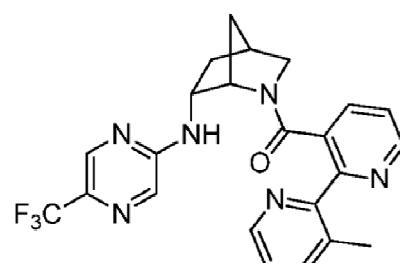


10

15

Ejemplo 638: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



25

30

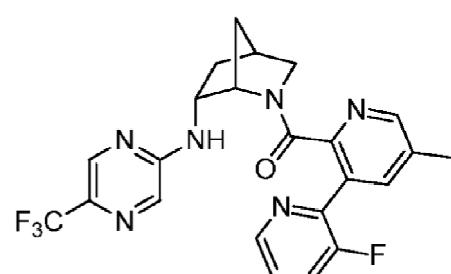
35

Ejemplo 639: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

40

45

50

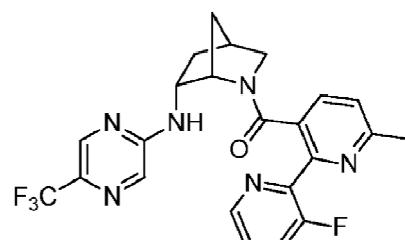


55

60

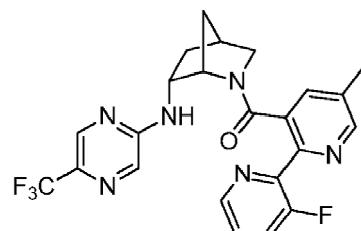
65

Ejemplo 640: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Ejemplo 641: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

5

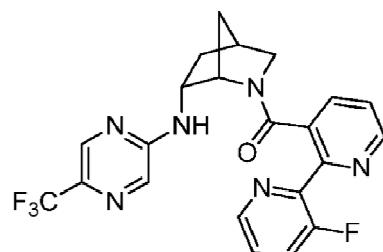


10

15

Ejemplo 642: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20



25

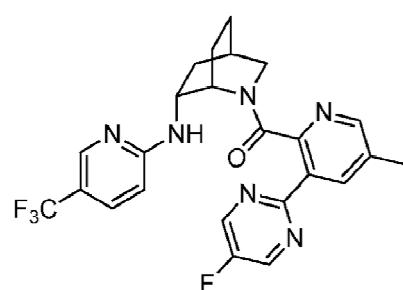
30

35

Ejemplo 643: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45



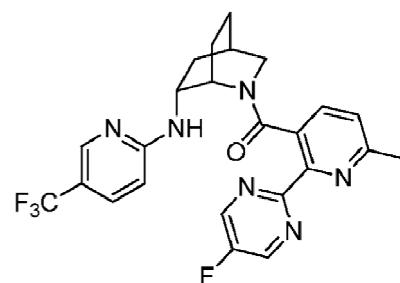
50

Ejemplo 644: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

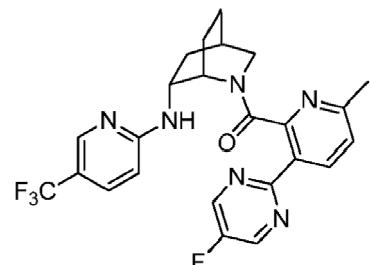
60

65



Ejemplo 645: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

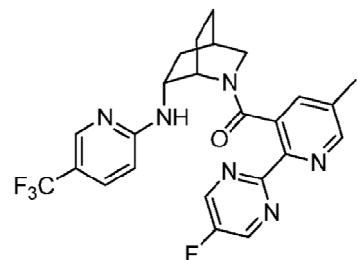


10

15

Ejemplo 646: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20



25

30

Ejemplo 647: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

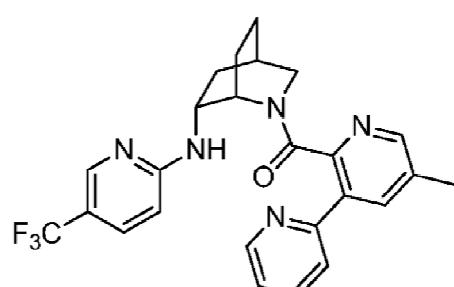
50

Ejemplo 648: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

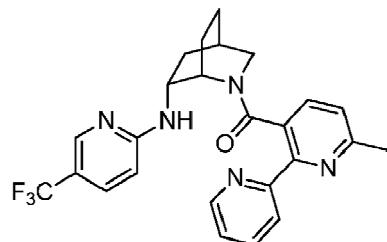
65



Ejemplo 649: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

10

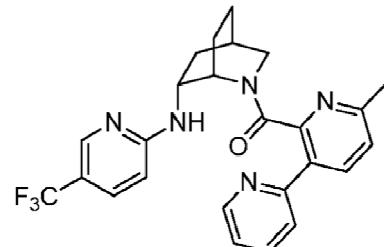


15

Ejemplo 650: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25



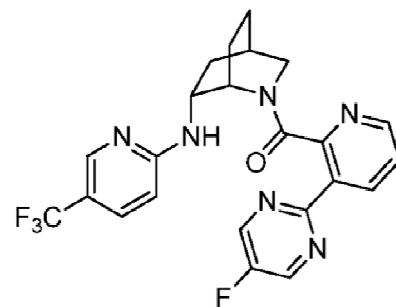
30

Ejemplo 651: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

45



50

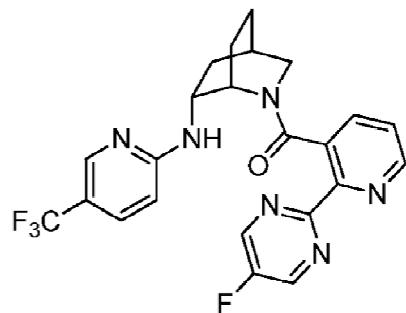
Ejemplo 652: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55

60

65

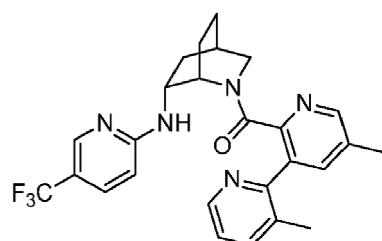
5



10

15 Ejemplo 653: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

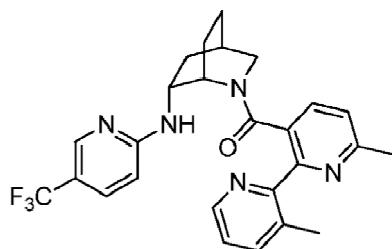
20



25

30 Ejemplo 654: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

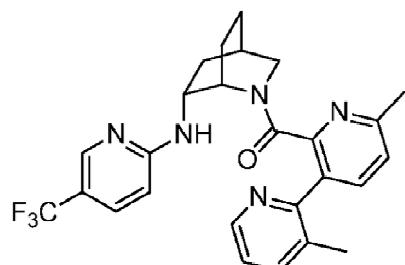
35



40

45 Ejemplo 655: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

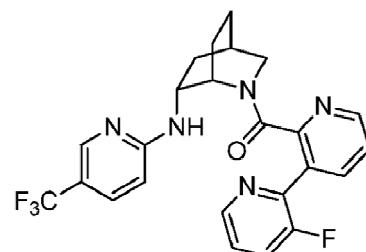
50



55

60 Ejemplo 656: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

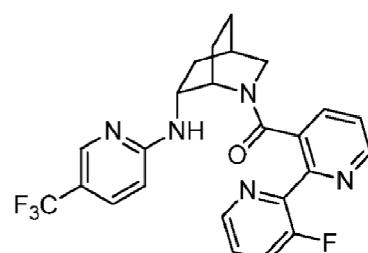
5



10

15 Ejemplo 657: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

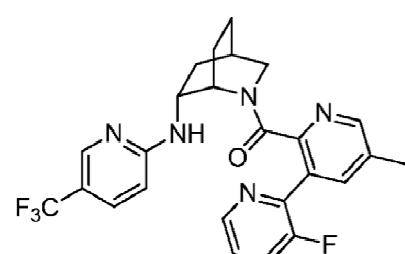
20



25

30 Ejemplo 658: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

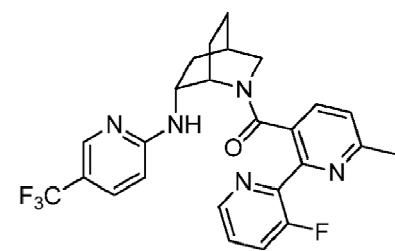
35



40

45 Ejemplo 659: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

55



60

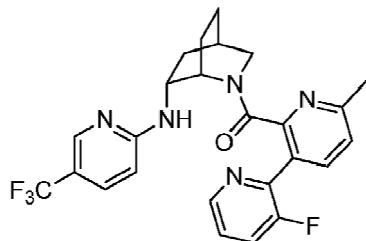
65

Ejemplo 660: (3-fluoro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

10

15



Ensayos:

20

25

25

La afinidad *in vitro* de los compuestos de la invención para la orexina 1 de rata/humana y receptores de orexina 2 humana se determinó por unión usando radioligando competitivo de [<sup>3</sup>H] (1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona)(Langmead et al, 2004) y [<sup>3</sup>H]EMPA (n-etilo-2-[96-metoxi-piridina-3-ilo)-(tolueno-2-sulfonilo)-amino]-N-piridina-3-ilmetilo acetamida), respectivamente (Langmead et al, 2004, British Journal of Pharmacology 141: 340-346; Malherbe et al, 2004, British Journal of Pharmacology 156: 1326-1341).

30

El antagonismo funcional *in vitro* de los compuestos sobre los receptores de orexina 1 y de orexina 2 humana se determinó utilizando ensayos de calcio en base a un lector de placas de imágenes fluorométrico (FLIPR).

35

35

40

40

Los datos se analizaron utilizando pc-Sandy macro y se graficaron en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedió a partir de valores por triplicado y los valores promediados se representan en Graphpad Prism. La CI50 se determinó aplicando la siguiente ecuación (GraphPad Prism 5.0, SanDiego) para un sitio de competición donde X = log (concentración) y Y = unión específica. La parte superior denota la unión total de [<sup>3</sup>H]-(1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona), parte inferior indica la unión no específica de [<sup>3</sup>H]-1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona). Graphpad Prism calcula el valor Ki de CI50 y los valores predeterminados de Kd para [<sup>3</sup>H]-1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona) y [<sup>3</sup>H]-EMPA. La Ki para cada compuesto se carga entonces en 3DX. Cada ejecución comprende compuestos individuales por triplicado. Los datos de la Tabla 1 y la Tabla 2 corresponden a las medias de entre 2-20 ejecuciones.

#### Estudios de unión de radioligando de receptor de orexina 1 de rata y humana

45

50

55

60

65

65

Células de riñón embrionarias humanas 293 (HEK293) que expresan de forma estable el receptor de orexina de rata 1 (Genebank número de acceso NM\_001525) o células de ovario chino (CHO) que expresan de forma estable receptor de orexina 1 humana (Genebank número de acceso NM\_001526) se cultivaron hasta la confluencia en DMEM (Hyclone, nº de cat SH30022), 10% de FBS, 1X Pen/Strep, piruvato sódico 1X, HEPES 10 mM, 600 µg/ml de G418 y DMEM/F12 (Gibco, Cat nº 11039), 10% de FBS, 1X Pen/Strep, 600 µg/ml de medio G418, respectivamente en placas de cultivo de tejido 150 cm<sup>2</sup>, se lavaron con 5 mM de EDTA en PBS (solución salina tamponada con fosfato 1X de HyClone Dulbecco con calcio y magnesio, Cat nº SH30264.01, denominado en lo sucesivo simplemente PBS) y raspado en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xg, 5 min a 4°C), el sobrenadante se aspiró y los sedimentos se congelaron y se almacenaron a -80°C. Las células se resuspendieron en PBS en presencia de 1 tableta de cóctel inhibidor de proteasa (Roche, Cat nº 11836145001) por 50 mL. Cada sedimento de células de una placa de 15 cm se resuspendió en 10 µL, almacenado en el hielo, y se homogeneizaron durante 45 seg antes de la adición a las reacciones. Se llevaron a cabo experimentos de unión en placas de 96 pocillos de polipropileno de competencia utilizando [<sup>3</sup>H]- (1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona) (Moraveck Corporation, actividad específica = 35,3 Ci/mmol), se diluyó a una concentración de 10 nM en PBS (4 nM final). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% (Acros Organics, Cat nº 61042-1000) y se ensayaron en un intervalo de 7 concentraciones (de 0,1 nM a 10 mM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual a o menor que 0,1%. Unión total y no específica se determinó en ausencia y presencia de 10 mM de almorexant. El volumen total de cada reacción es de 200 µL (20 µL de compuestos diluidos, 80 µL de [<sup>3</sup>H]-1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona) diluido en PBS y 100 ml de la suspensión celular). Las reacciones se realizaron durante 60 min a temperatura ambiente y se terminó por filtración a través de placas de

5 filtro GF/C (PerkinElmer, Cat nº 6005174) remojados previamente en polietilenimina al 0,3% utilizando el recogedor de células (PerkinElmer Filtermate). Las placas se lavaron 3 veces por aspiración 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas se secaron en horno a 55°C durante 60 min, se añadió fluido de centelleo, y se contó la radiactividad en un Topcount (Packard).

10 Los valores de  $Cl_{50}$  (es decir, concentración de compuesto no marcado requerido para competir por el 50% de la unión específica al radioligando) se calculó usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) con un ajuste a una curva de dosis-respuesta sigmoidal. Los valores de  $K_i$  aparentes se calcularon como  $K_i = Cl_{50}/(1+C/K_d)$ , donde C es concentración de radioligando y  $K_d = 4$  nM para receptor de orexina 1 de rata y 6 nM para el receptor de orexina 1 humana.

#### Estudios de unión de radioligandos de receptor de orexina 2 humana

15 HEK293 que expresan establemente receptor de orexina 2 humana (Genebank número de acceso NM\_001526) se cultivaron hasta la confluencia en DMEM (Hyclone, Cat nº SH30022), 10% de FBS, 1X Pen/Strep, 1X NaPyruvate, HEPES 10 mM, 600 ug/ml de medios G418 en placas de cultivo de tejidos de 150 cm<sup>2</sup>, se lavaron con 5 mM de EDTA en PBS (solución salina tamponada con fosfato 1X de HyClone Dulbecco con calcio y magnesio, Cat nº SH30264.01, denominado en lo sucesivo simplemente como PBS) y se rasparon en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 5 min a 4°C), el sobrenadante se aspiró y los sedimentos se congelaron y se almacenaron a -80°C. Las células se resuspendieron en PBS en presencia de 1 tableta de cóctel inhibidor de proteasa (Roche, Cat nº 11836145001) por 50 ml. Cada sedimento de células de una placa de 15 cm se resuspendió en 10 µL, almacenado en el hielo, y se homogeneizaron durante 45 segundos justo antes de la adición a las reacciones. Los experimentos de unión de competencia en placas de 96 pocillos de polipropileno se realizaron utilizando [<sup>3</sup>H]-EMPA (Moraveck Corporation, actividad específica = 29,6 Ci/mmol), se diluyeron a una concentración de 5 nM en PBS (2 nM de concentración final). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% (Acros Organics, Cat nº 61042-1000) y se ensayaron en un intervalo de concentración 7 (de 0,1 nM a 10 µM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual a o menor que 0,1%. La unión total y no específica se determinó en ausencia y presencia de 10 µM de almorexant. El volumen total de cada reacción es de 200 µL (20 µL de compuestos diluidos, 80 µL de [<sup>3</sup>H]-EMPA diluido en PBS y 100 µL de la suspensión celular). Las reacciones se realizaron durante 60 min

20 a temperatura ambiente y se terminaron por filtración a través de placas GF/C filtro (PerkinElmer, Cat nº 6005174) remojadas previamente en polietilenimina al 0,3% utilizando el recogedor de células (PerkinElmer Filtermate). Las placas se lavaron 3 veces por aspiración 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas se secaron en horno a 55°C durante 60 min, se añadió fluido de centelleo, y se contó la radiactividad en un Topcount (Packard).

25

30 Los valores de  $Cl_{50}$  (es decir, concentración de compuesto no marcado requerido para competir por el 50% de la unión específica al radioligando) se calcularon usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) con un ajuste a una curva de dosis-respuesta sigmoidal. Los valores de  $K_i$  aparentes se calcularon como  $K_i = Cl_{50}/(1 + C/K_d)$ , donde C es concentración de radioligando y  $K_d = 2$  nM.

#### 40 Ensayo de movilización de receptor Ca<sup>2+</sup> de orexina 1 humana

45 Las células CHO transfectadas de forma estable con el receptor de orexina 1 humana (número de acceso Genebank NM\_001526) se cultivaron hasta la confluencia en DMEM/F12, 10% de FBS, 1X pen-strep, 400 µg/ml de G418. Las células se sembraron en viewplates Packard 384 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se cargaron de tinte con el kit de ensayo de calcio BD (BD, Cat nº 640178) en HBSS (Gibco, Cat nº 14025-092) con probenecid 2,5 mM y se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> durante 45 min. Las células se pre-incubaron con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 15-30 minutos antes de estimulación de agonista (orexina A, 10 nM). Liberación de Ca<sup>2+</sup> inducida por ligando se midió utilizando un lector de placas de imágenes fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales se midieron como la intensidad del pico de fluorescencia menos la basal. La concentración de agonista que produjo una respuesta semi-máxima está representada por el valor CE<sub>50</sub>. Valores de potencia antagonistas se convirtieron en valores de pKB aparentes utilizando una corrección Cheng-Prusoff modificada. pKB aparente = - log Cl<sub>50</sub>/1+[ conc agonista /CE<sub>50</sub>].

#### 55 Ensayo de movilización de receptor Ca<sup>2+</sup> de orexina 2 humana

60 Células PFSK-1 que expresan endógenamente el receptor de orexina 2 humana se cultivaron hasta la confluencia en RPMI 1640 (Hyclone, Cat nº 30027.02), 10% de FBS, 1X pen-strep. Las células se sembraron en 384 pocillos viewplates Packard a una densidad de 5.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se cargan con colorante-kit de ensayo de calcio BD (BD, Cat nº 640178) en HBSS (Gibco, Cat nº 14025-092) con 2,5 mM de probenecid y se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> durante 45 min. Las células se pre-incubaron con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 15-30 minutos antes de estimulación de agonista (orexina B, 100 nM). Liberación de Ca<sup>2+</sup> inducida por ligando se midió utilizando un lector de placas de imágenes fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales se midieron como intensidad del pico de fluorescencia menos basal. La concentración de agonista que produjo una respuesta semi-máxima está

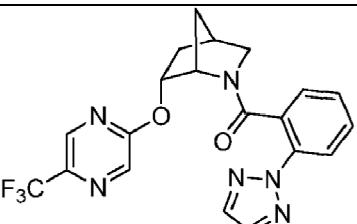
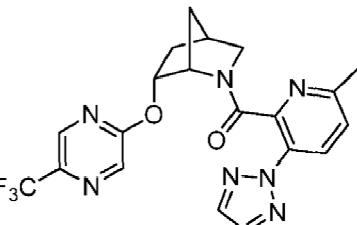
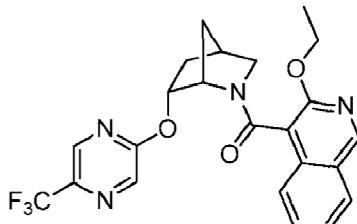
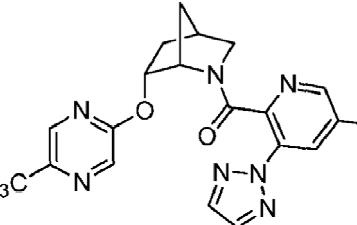
65

representada por el valor  $CE_{50}$ . valores de potencia antagonistas se convirtieron en valores de  $pK_B$  aparentes utilizando una corrección Cheng-Prusoff modificada.  $pK_B$  aparente =  $-\log \frac{Cl_{50}}{1 + [\text{conc agonista}/CE_{50}]}$ .

[1318] Los compuestos preferidos de la invención se exponen en la tabla siguiente. La actividad del receptor de orexina de ciertos compuestos de la invención también se expone en la Tabla 1 a continuación.

5

**Tabla 1**

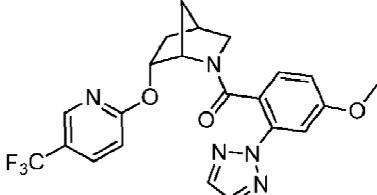
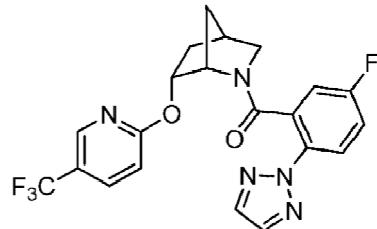
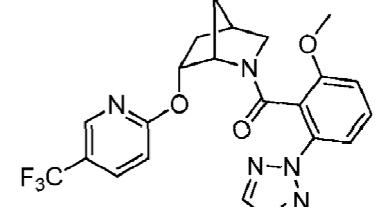
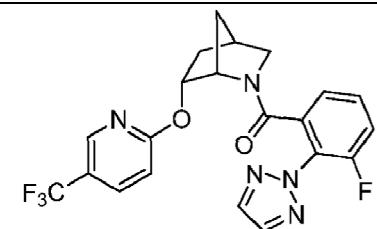
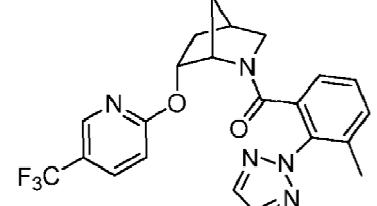
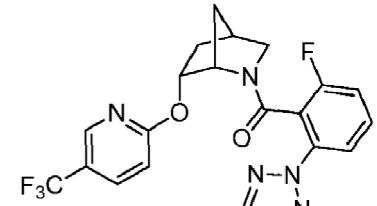
Ej. Nº	Compuesto	rOX1 $K_i$ (nM)	hOX1 $K_i$ (nM)	hOX2 $K_i$ (nM)	Nombre compuesto
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
2		200	342	10000	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
3		63	123	8900	(R/S)-(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
4		837		> 10000	(R/S)-5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

55

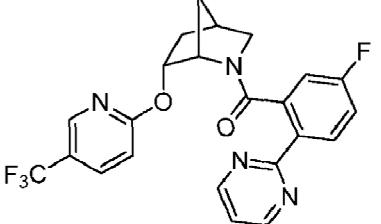
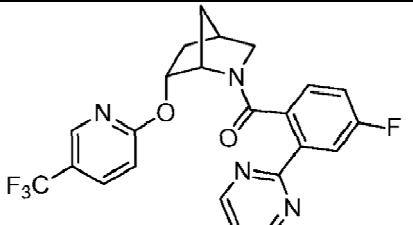
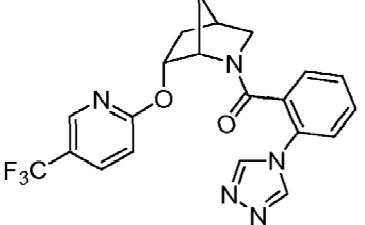
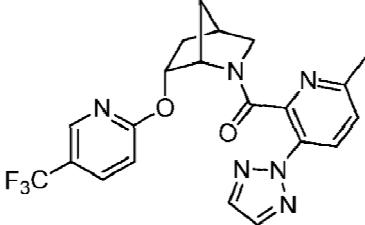
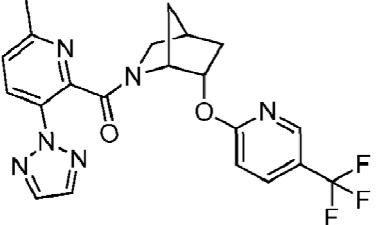
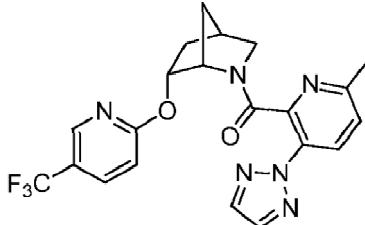
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 $K_i$ (nM)	hOX1 $K_i$ (nM)	hOX2 $K_i$ (nM)	Nombre compuesto
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
8		16	15	1450	(R/S)-(3-ethoxyisoquinolina-4-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
9		56	101	2554	(R/S)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
10		18	27	526	(R/S)-(7-ethoxiquinolina-8-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
11		11	8	1475	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
12		44	59	> 10000	(R/S)-(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

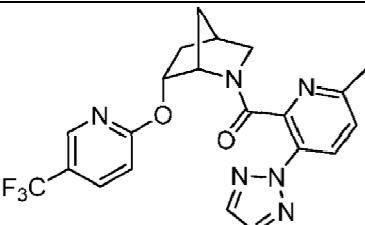
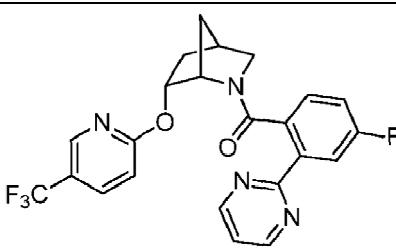
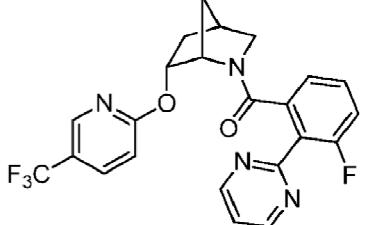
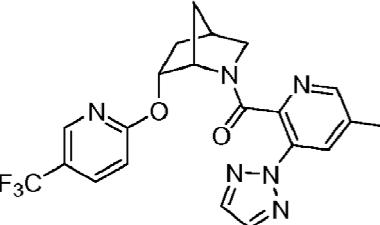
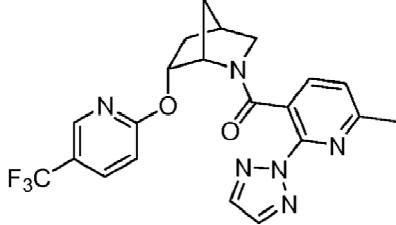
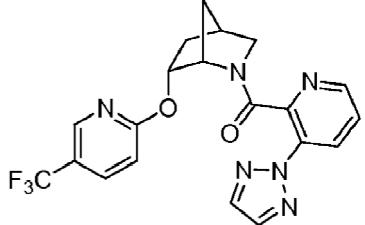
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 $K_i$ (nM)	hOX1 $K_i$ (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
13		52	109	> 10000	(R/S)-4-methoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl(6-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)acetone
14		16	21	855	(R/S)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)acetone
15		17	40	229	(R/S)-2-methoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl(6-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)acetone
16		8	7	1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)acetone
17		8	3	234	(R/S)-(3-methoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)acetone
18		25	23	1800	(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)acetone

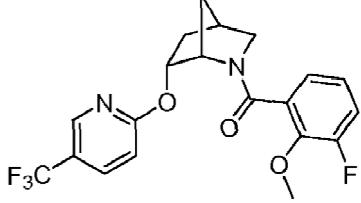
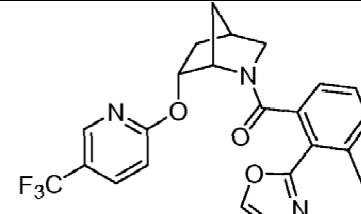
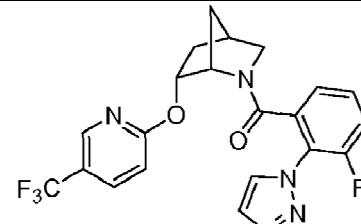
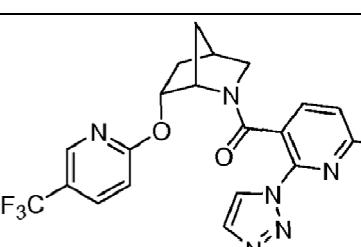
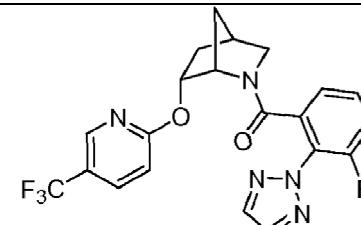
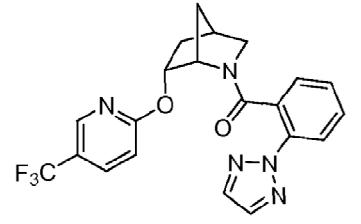
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
19		18	9	945	(R/S)-(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
20		15	15	2700	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
23		>10000		>10000	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
24		20	16	692	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

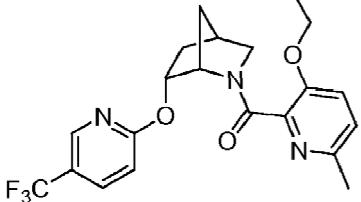
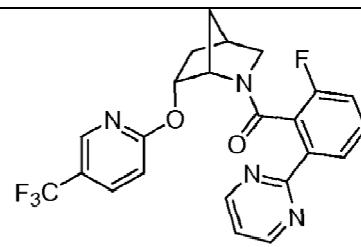
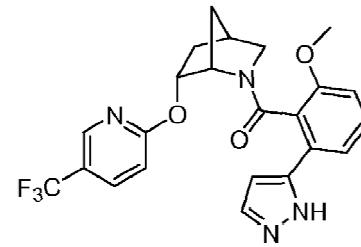
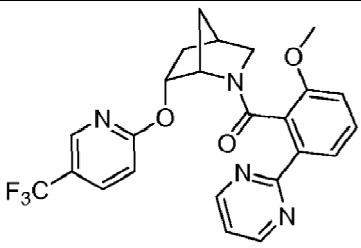
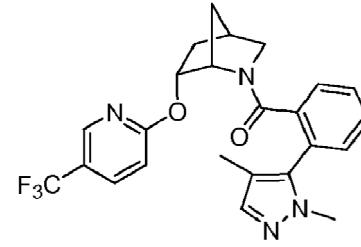
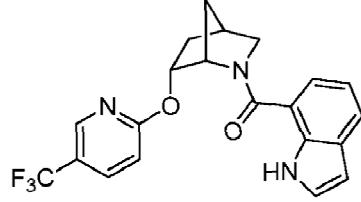
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
25		17	15	466	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
26		12	15	2100	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
27		4	4	767	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
28		32	21	1600	(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
29		55	47	> 10000	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

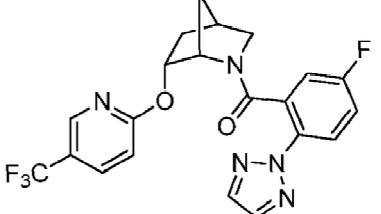
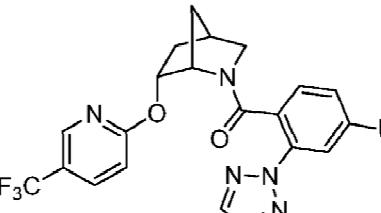
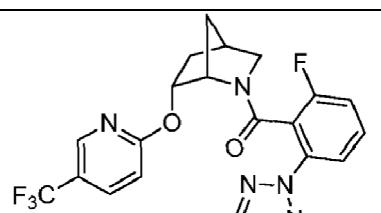
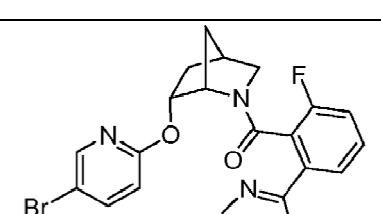
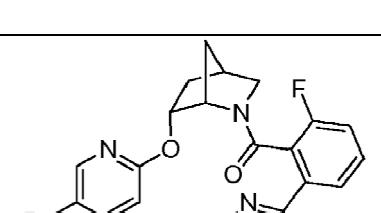
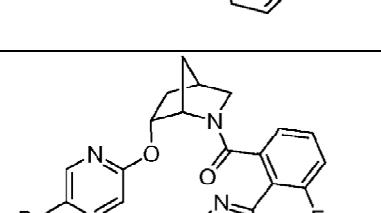
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
5					
10	31 	707		> 10000	(3-fluoro-2-metoxifenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15					
20	32 	3	4	143	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25					
30	33 	74	86	3500	(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
35					
40	34 	117	462	1100	(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45					
50	35 	8	3	542	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
55					
60	36 	5	11	322	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
65					

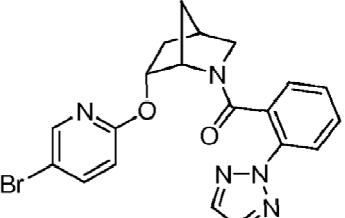
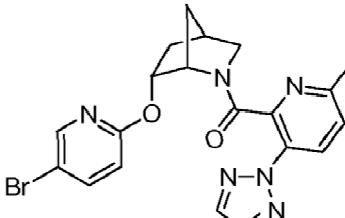
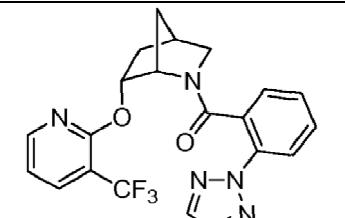
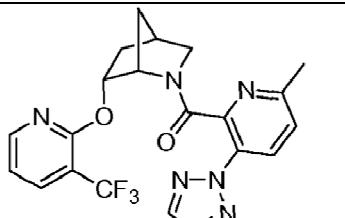
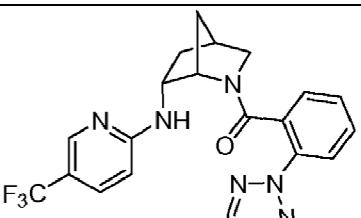
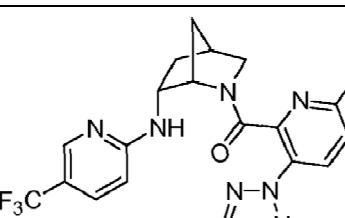
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 $K_i$ (nM)	hOX1 $K_i$ (nM)	hOX2K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto	
5						
10	37		170	265	1800	(3-ethoxy-6-methylpyridine-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)metanone
15						
20	38		8	8	690	(2-fluoro-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)metanone
25						
30	39		132	17	108	(2-methoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)metanone
35						
40	40		16	9	340	(2-methoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)metanone
45						
50	41		4399	> 10000	(2-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)metanone	
55						
60	42		184	175	5800	(1H-indol-7-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)oxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-yl)metanone
65						

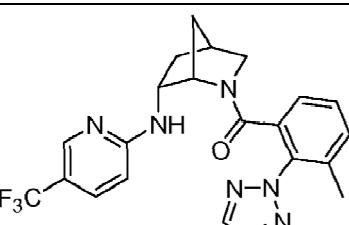
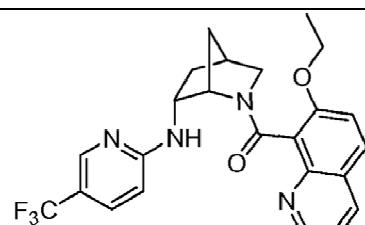
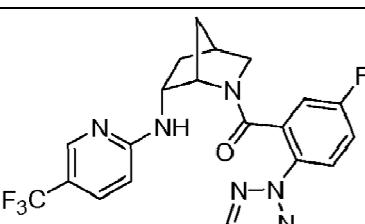
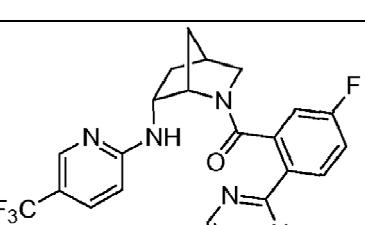
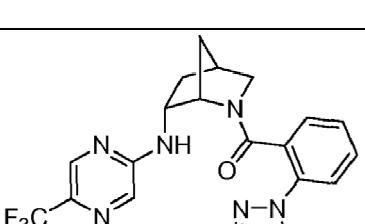
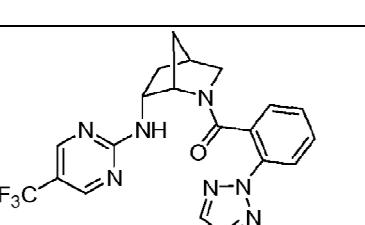
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto	
5						
10	43		16	8	557	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15						
20	44		22	42	2198	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25						
30	45		60	55	1500	(2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
35						
40	46		10	12	650	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45						
50	47		7	11	503	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
55						
60	48		3	6	972	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
65						

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto	
5	49		6	6	507	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
10	50		7	9	670	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
15	51		294		676	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
20	52		550		4000	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25	53		3	3	165	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
30	54		5	6	132	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto	
5	55		3	3	46	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
10	56		8	10	192	(7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15	57		6	5	252	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
20	58		4	2	181	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25	59		6	9	213	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
30	60					(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

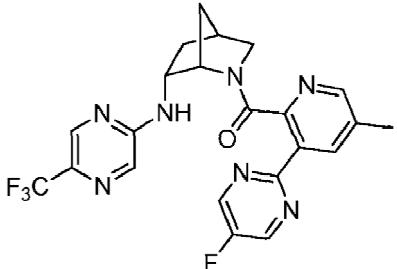
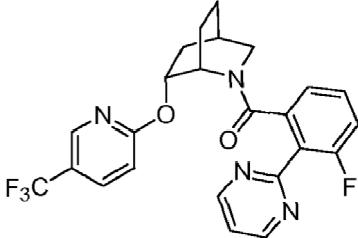
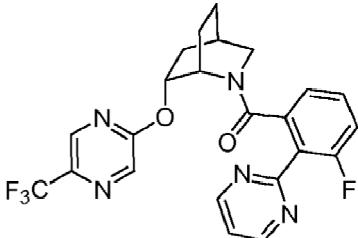
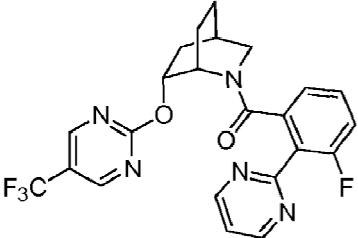
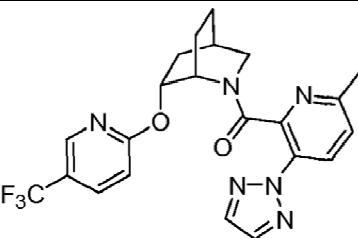
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
61					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
62					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
63					(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
64					(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
65					(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
66					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
67					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
68					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
69					(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
70					(3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
71					(4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 $K_i$ (nM)	hOX1 $K_i$ (nM)	hOX2 $K_i$ (nM)	Nombre compuesto
72					(3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.
73					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
74					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
75					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
76					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
77					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piracina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piracina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
78					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimida din-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
79					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimida din-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
80					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piracina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
81					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piramida din-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

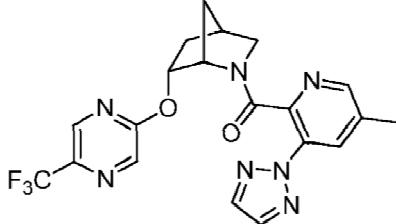
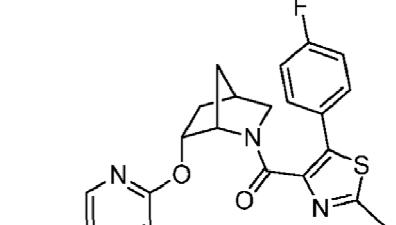
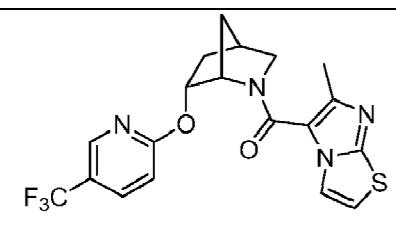
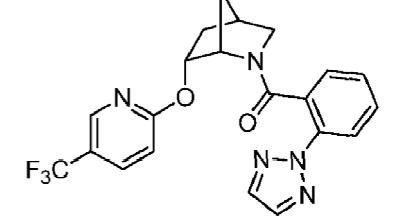
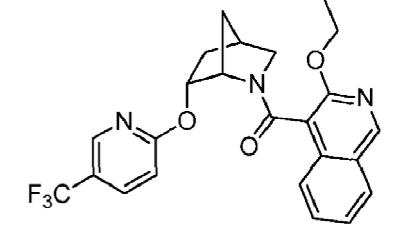
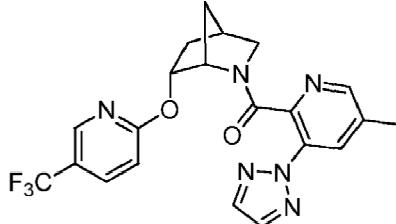
Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
82					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
83					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
84					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

Los compuestos preferidos de la invención se exponen en la tabla siguiente. La actividad del receptor de orexina de ciertos compuestos de la invención también se expone en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
2		200	342	10000	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
3		63	123	8900	(R/S)-(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

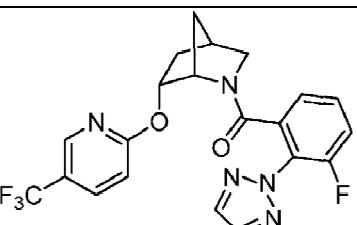
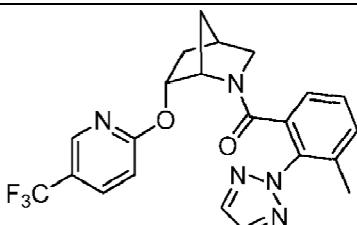
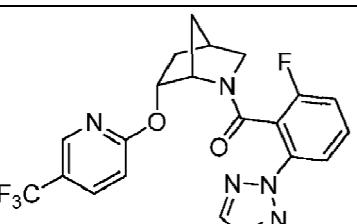
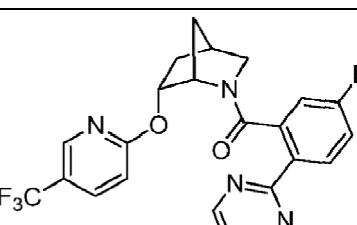
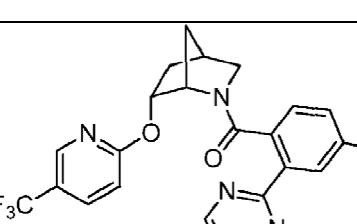
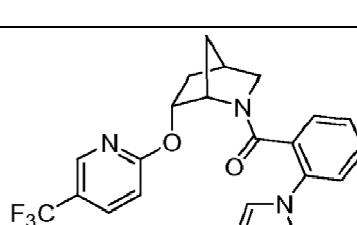
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
4		837		>10000	(R/S)-5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
5		25	18	779	(R/S)-(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
6		>10000		>10000	(R/S)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
8		16	15	1450	(R/S)-(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
9		56	102	2575	(R/S)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

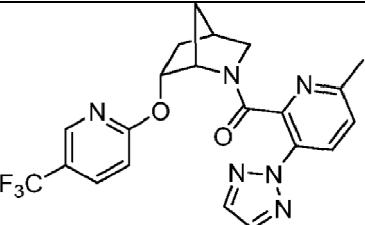
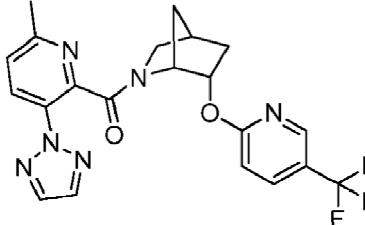
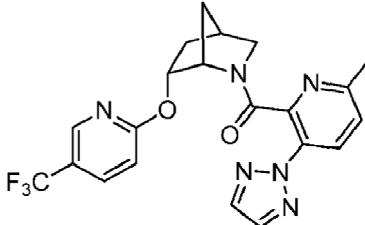
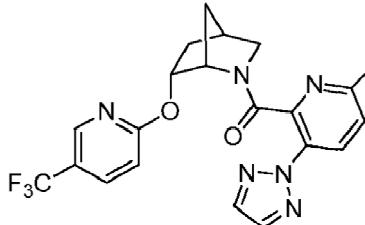
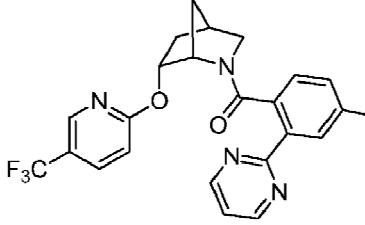
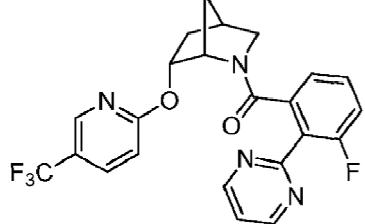
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
10		18	27	526	(R/S)-(7-ethoxyquinolina-8-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
11		11	9	1475	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
12		44	59	> 10000	(R/S)-(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
13		52	109	>10000	(R/S)-4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
14		17	23	882	(R/S)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15		17	40	229	(R/S)-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

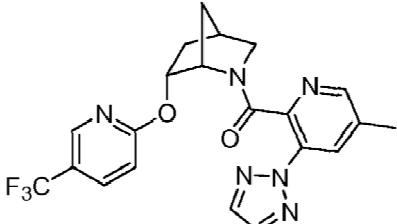
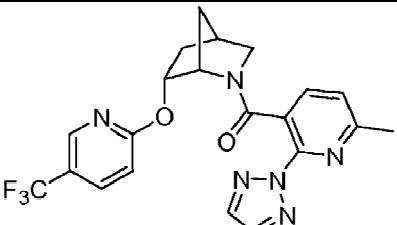
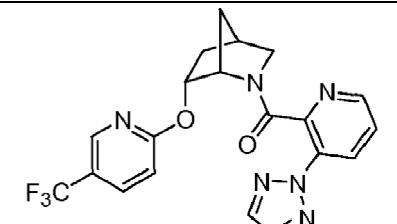
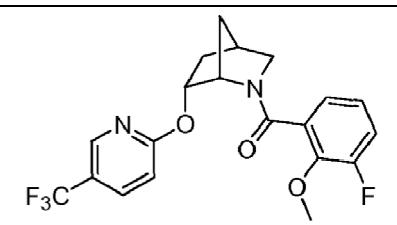
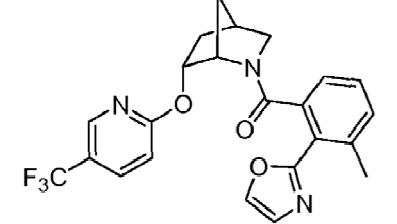
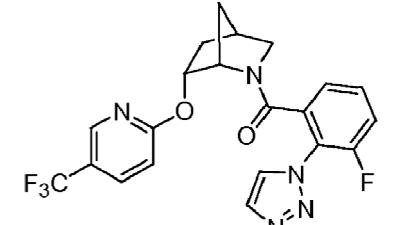
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
16		8	7	1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
17		8	3	234	(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
18		25	23	1800	(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
19		18	9	945	(R/S)-(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
20		15	15	2700	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

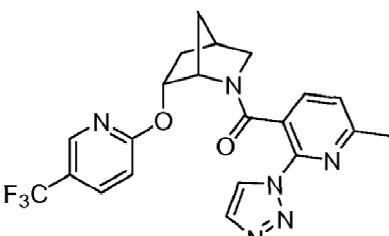
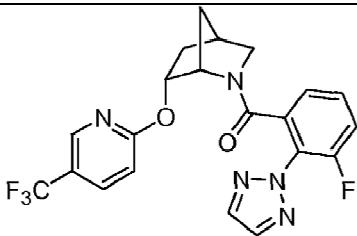
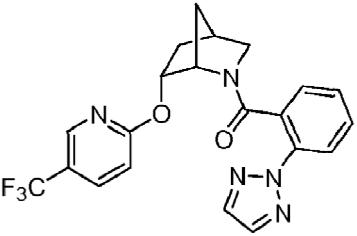
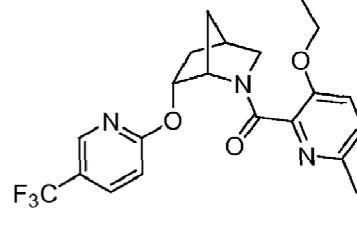
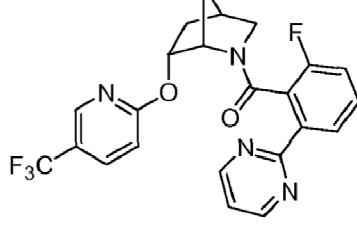
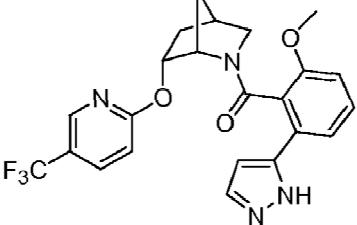
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
23		>10000		>10000	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
24		20	16	692	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25		14	15	483	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
26		12	15	2100	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
27		6	5	725	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
28		32	21	1600	(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
29		55	47	> 10000	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
31		707		> 10000	(3-fluoro-2-metoxifenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
32		3	6	149	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
33		74	86	3500	(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto	
5						
10	34		162	368	1050	(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15						
20	35		8	3	546	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25						
30	36		5	13	343	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
35						
40	37		170	265	1800	(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45						
50	38		8	8	633	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
55						
60	39		72	17	104	(2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
65						

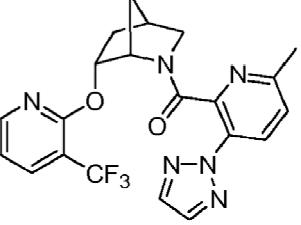
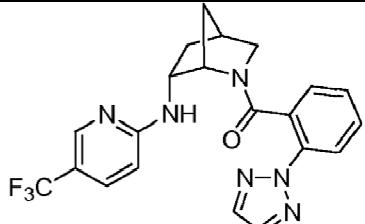
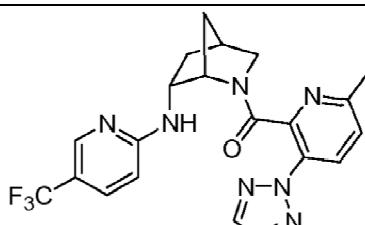
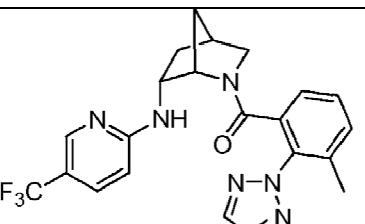
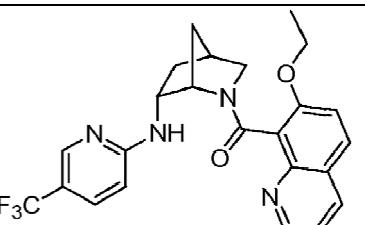
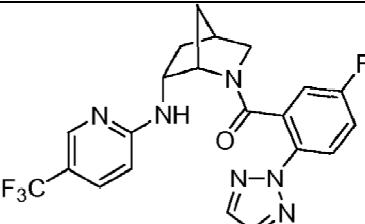
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
40		15	9	333	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
41		4400		>10000	(2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
42		184	175	5800	(1H-indol-7-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
43		24	16	550	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
44		21	39	2333	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45		60	55	1500	(2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto	
5						
10	46		10	12	650	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15						
20	47		6	9	524	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
25						
30	48		4	5	903	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
35						
40	49		6	5	443	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45						
50	50		7	10	578	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
55						
60	51		294		676	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
65						

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto	
5	52		550		4000	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
10	53		3	4	169	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15	54		6	5	126	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
20	55		3	3	46	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
25	56		8	10	192	(7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
30	57		5	5	225	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
58		5	3	193	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
59		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
60		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
61		15	19	248	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
62		28	19	569	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
66		2	5	181	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
67		7	7	264	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
68		7	8	612	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
73		8	11	575	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
74		16	16	1800	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
76		4	3	211	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
77		9	13	1700	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
80		9	7	456	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
83		8	5	289	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
85		6	6	910	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-(6-2H)-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
86		7	9	946	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]-(3-2H)-heptano-2-ilo)metanona
87		156	211	> 10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
88		45	36	>10000	(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

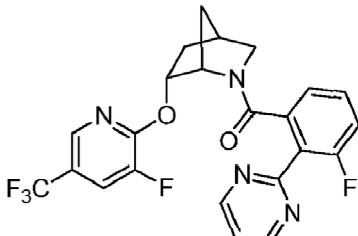
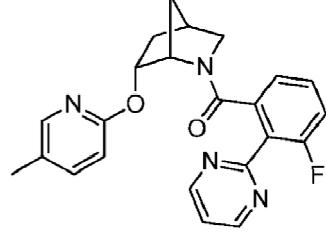
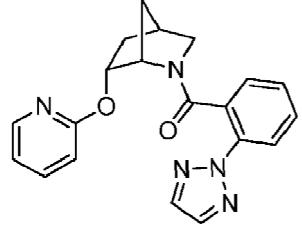
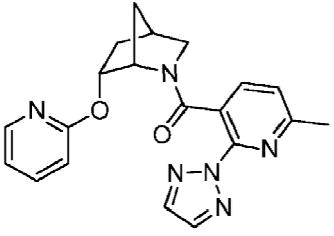
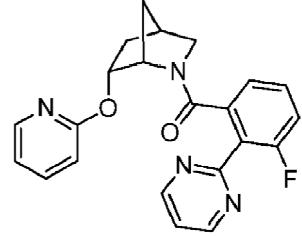
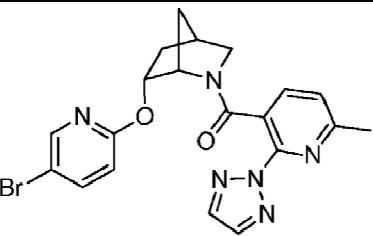
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
89		18	8	1100	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
90		15	19	2150	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
91		8	6	331	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilfenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
92		13	19	362	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
93		125	76	3100	(3-fenilpirazina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

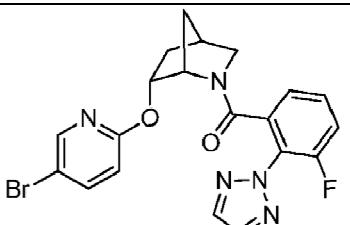
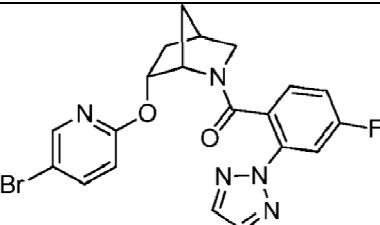
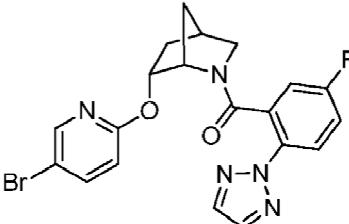
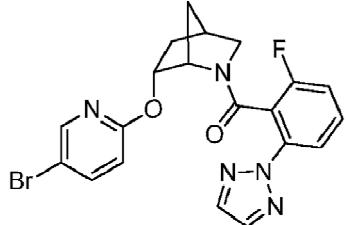
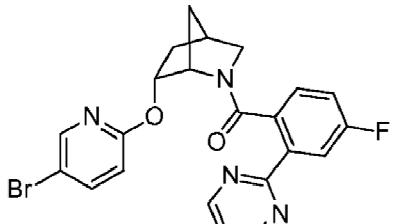
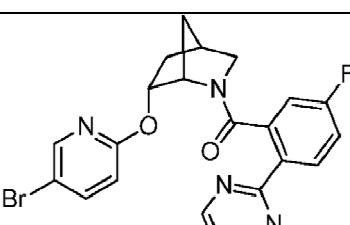
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
94		35	30	848	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
95		29	37	137	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
96		320		1700	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
97		21	15	1100	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
98		37	28	1200	((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
99		11	10	725	((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
100		13	12	1600	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
101		26	11	710	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
102		404		1600	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
103		>10000		>10000	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
104		497		5000	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
105		119	337	> 10000	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
106		3	4	436	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
107		16	26	1960	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
108		8	31	776	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
109		6	5	442	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
110		6	11	1200	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
111		5	5	458	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

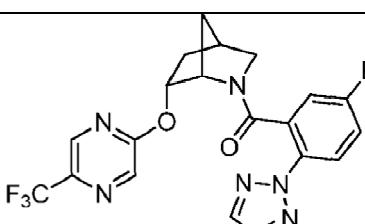
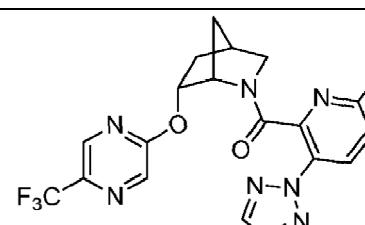
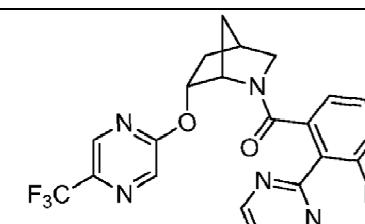
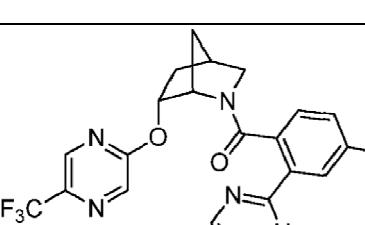
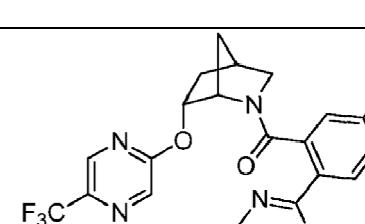
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
112		8	10	459	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
113		17	14	984	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
114		11	23	668	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
115		7	8	852	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
116		11	12	939	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
117		16	28	1600	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

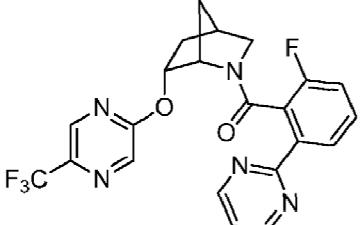
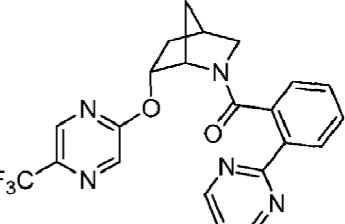
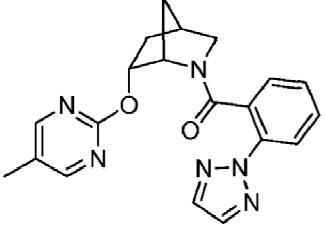
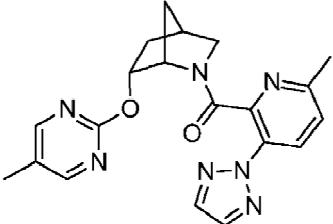
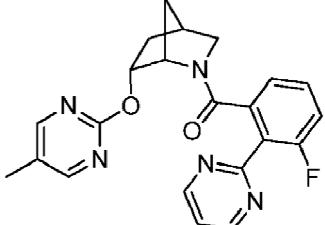
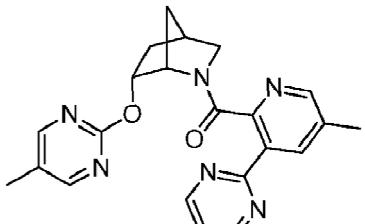
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
118		133	105	1600	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
119		262		3600	((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
120		60	111	4100	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
121		10	11	50	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
122		28	30	218	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
123		11	10	149	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
124		200	109	4500	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
125		220	88	5500	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
126		27	22	4200	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
127		116	143	>10000	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
128		69	62	3800	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

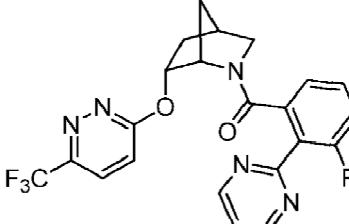
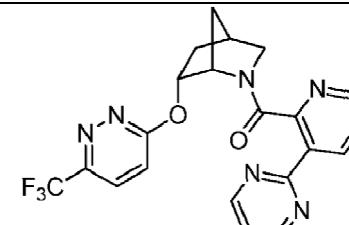
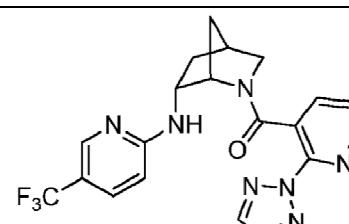
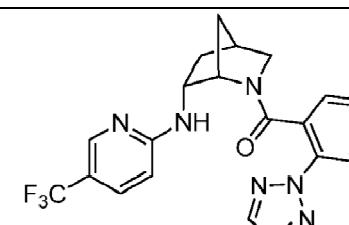
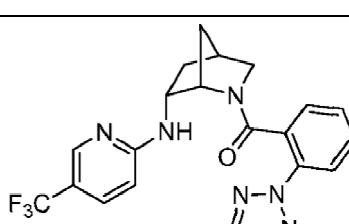
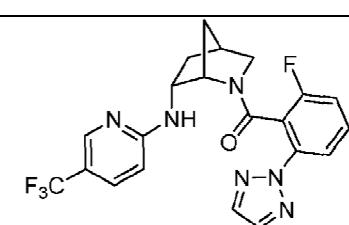
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
129		53	47	4400	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
130		29	27	3500	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
131		140	132	2200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
132		425		6800	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
133		60	102	4200	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
134		668		>10000	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

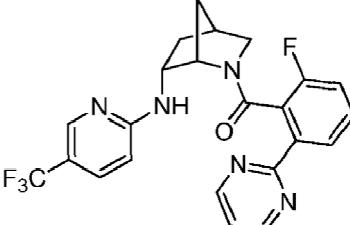
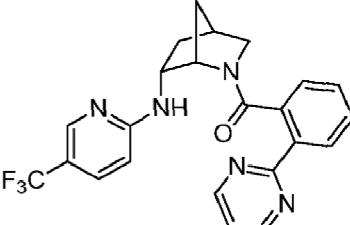
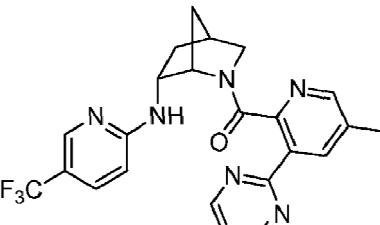
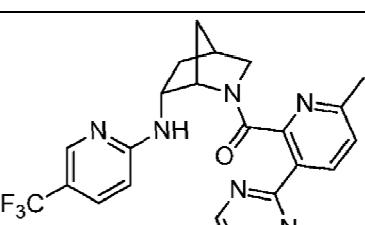
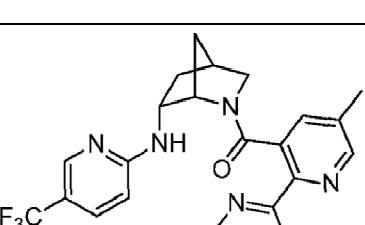
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
135		61	100	1200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-ethylpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
136		380		4700	((1S,4R,6R)-6-((5-ethylpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
137		39	65	1700	((1S,4R,6R)-6-((5-ethylpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
138		300		2700	((1S,4R,6R)-6-((5-ethylpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
139		208	150	3700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
140		330		7700	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

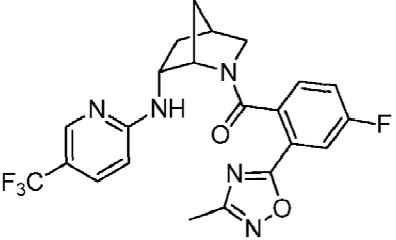
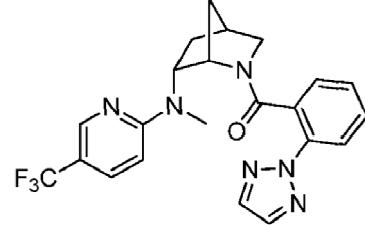
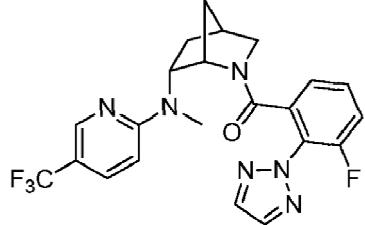
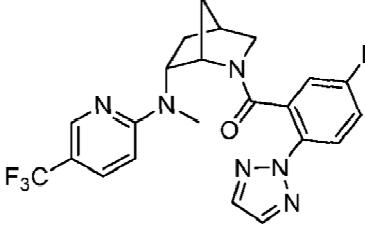
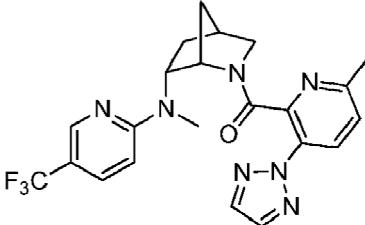
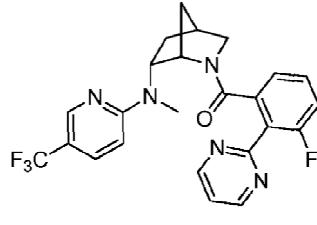
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
141		208	348	> 10000	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
142		376		7900	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
143		24	34	7300	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
144		3	3	133	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
145		17	7	934	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
146		6	3	150	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
147		5	6	190	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
148		3	5	189	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
149		14	7	4600	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
150		13	9	88	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
151		21	47	5100	(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

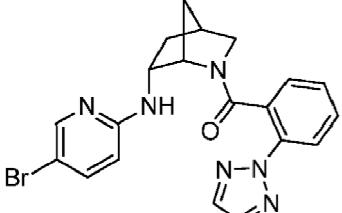
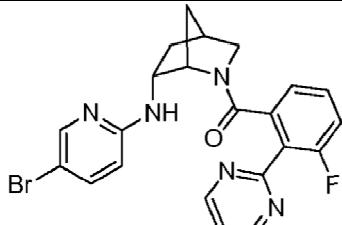
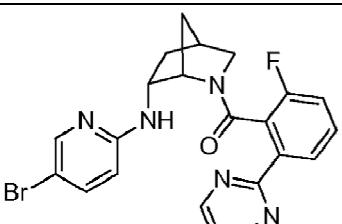
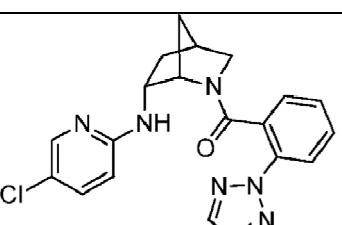
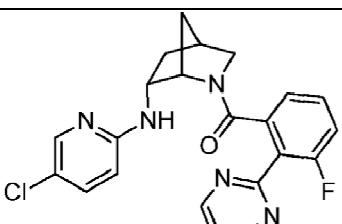
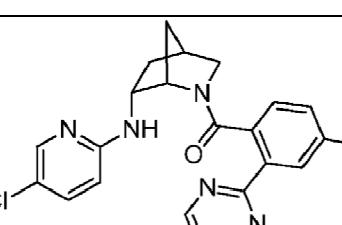
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
152		30	16	1600	(4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
153		3	3	342	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
154		4	6	329	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
155		5	3	303	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
156		7	5	274	((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
157		6	3	351	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

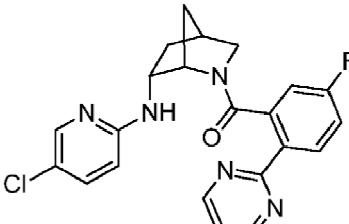
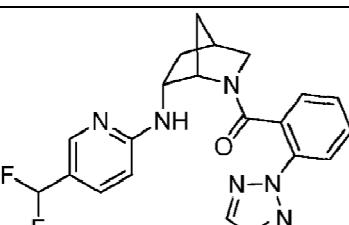
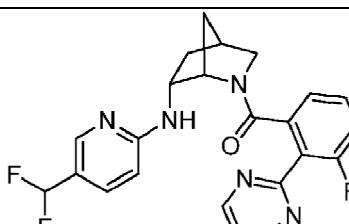
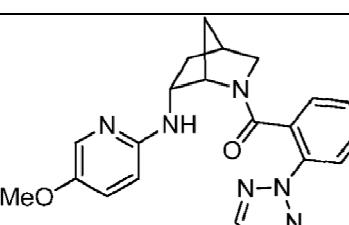
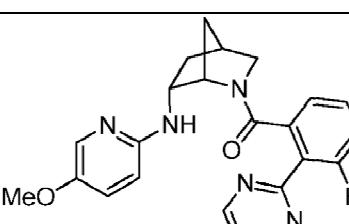
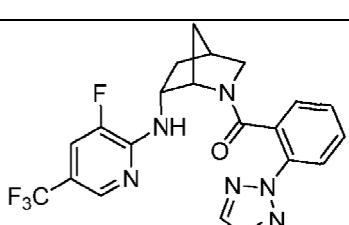
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
158		5	2	340	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
159		6	4	209	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
160		9	6	208	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
161		14	5	384	((1S,4S,6R)-6-((ciclopropilmetilo)(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
162		> 10000		> 10000	N-((1S,4R,6R)-2-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)-N-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)acetamida
163		19	12	962	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(2-metoxietilo)(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

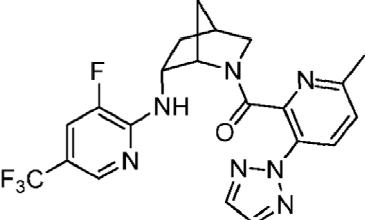
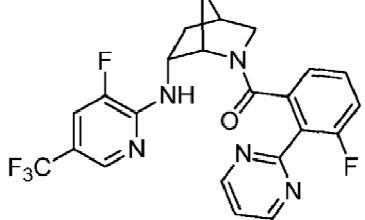
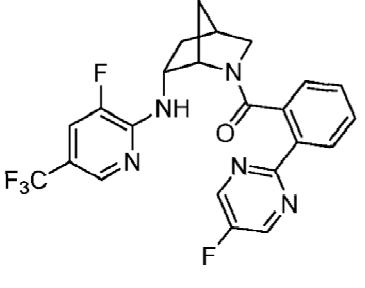
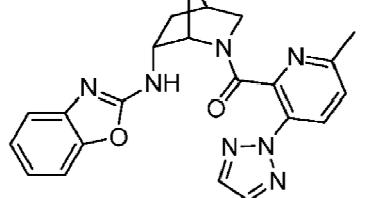
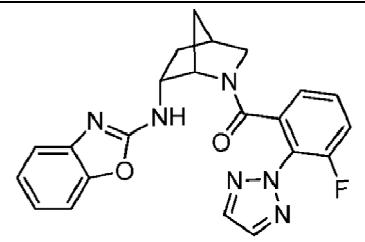
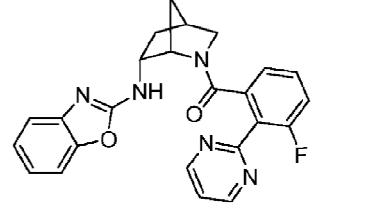
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
5					
10	166 	2	4	236	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15					
20	167 	2	6	239	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
25					
30	168 	2	4	351	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
35					
40	169 	3	4	285	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45					
50	170 	4	12	321	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
55					
60	171 	27	25	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
65					

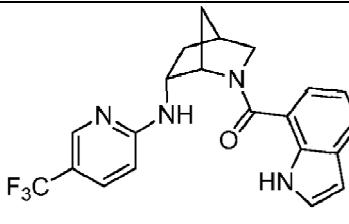
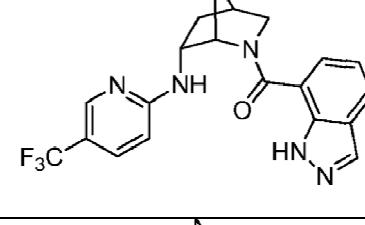
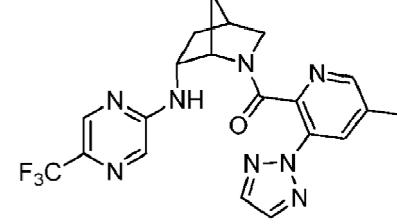
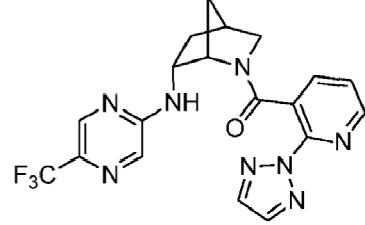
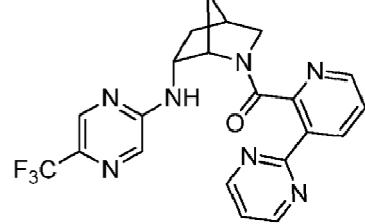
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
172		8	7	400	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pyrimidina-2-ilo)fenilo)metanona
173		55	33	264	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-difluoromethyl)pyridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
174		18	15	230	((1S,4S,6R)-6-((5-difluoromethyl)pyridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pyrimidina-2-ilo)fenilo)metanona
175		170	191	844	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-methoxy)pyridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
176		56	52	1300	(3-fluoro-2-(pyrimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-methoxy)pyridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
177		3	3	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

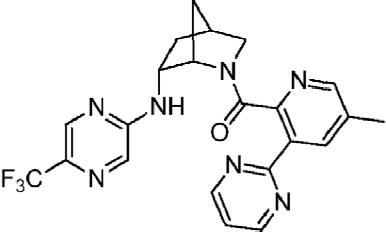
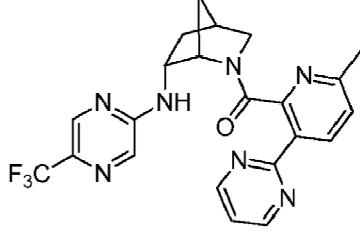
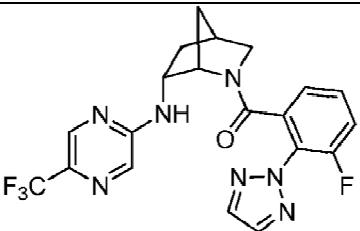
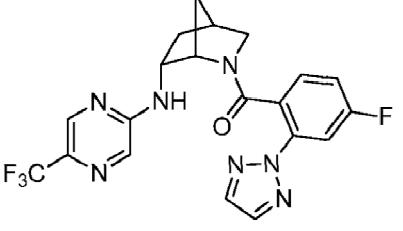
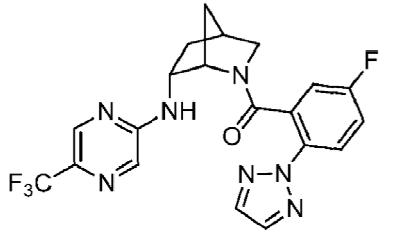
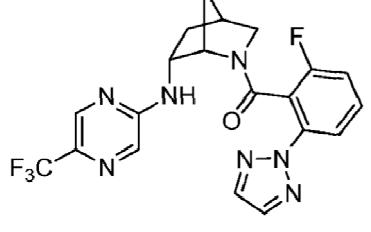
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
178		6	8	112	((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
179		5	5	217	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
180		6	5	380	((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
181		5	8	163	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
182		3	4	218	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
183		5	7	206	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

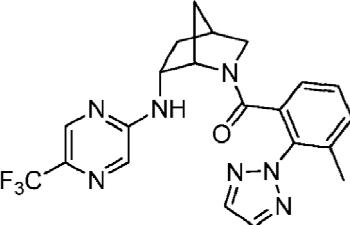
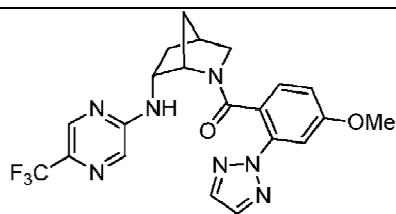
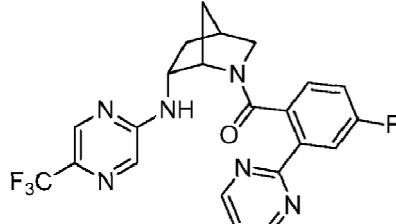
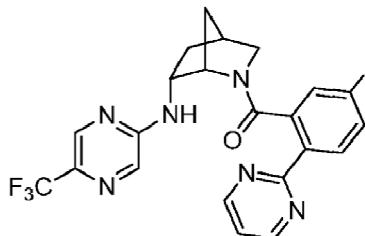
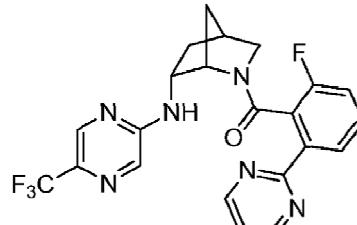
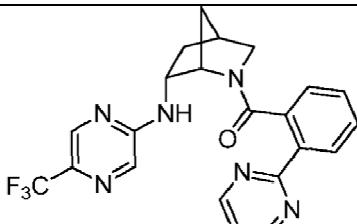
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
184		13	15	337	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
185		27	33	146	(1H-indol-7-ilo)((1s,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
186		123	151	2700	(1H-indazol-7-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
187		28	30	1600	(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
188		191	210	> 10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
189		14	11	678	(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
190		12	12	> 10000	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
191		15	13	163	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
192		8	7	249	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
193		40	sesenta y cinco	2000	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
194		8	8	241	((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
195		9	8	199	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

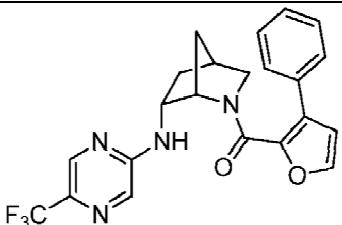
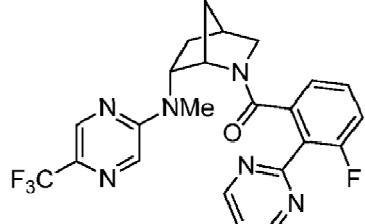
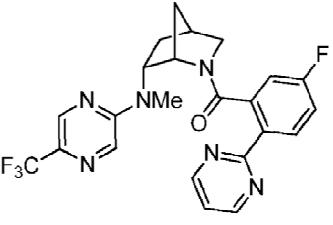
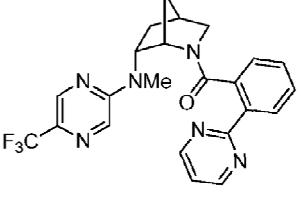
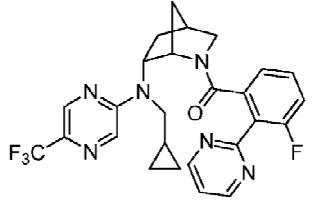
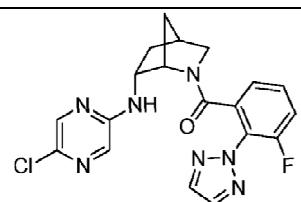
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
196		6	4	60	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
197		93	39	9700	(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
198		11	9	1375	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
199		6	8	221	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
200		7	6	240	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
201		6	6	213	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

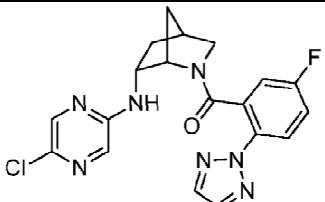
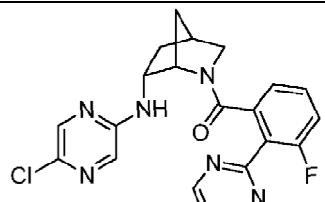
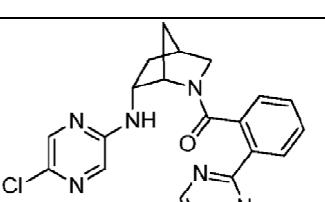
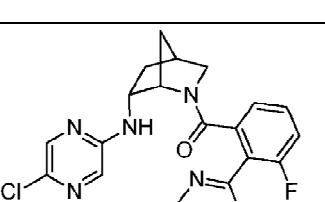
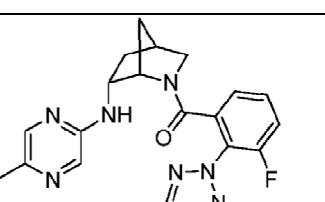
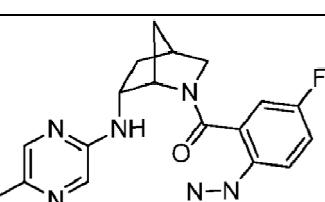
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 $K_i$ (nM)	hOX1 $K_i$ (nM)	hOX2 $K_i$ (nM)	Nombre compuesto
202		13	13	302	(5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
203		9	9	545	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
204		9	9	960	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
205		51	35	846	(3-fenilpirazina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
206		8	10	103	[1,1'-bifenilo]-2-ilo ((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

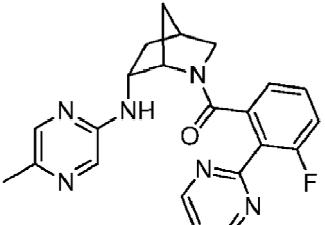
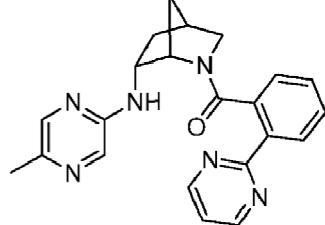
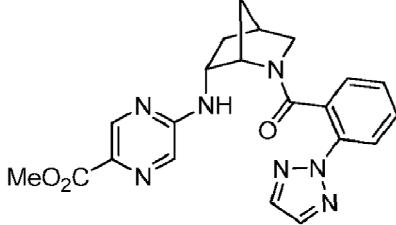
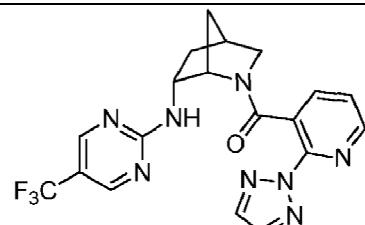
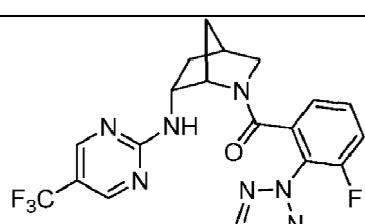
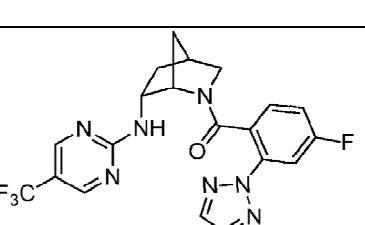
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
207		143	127	611	(3-fenilfuran-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
208		7	6	846	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
209		9	5	753	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
210		6	5	502	((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
211		31	16	1300	((1S,4S,6R)-6-((ciclopropilmetilo)(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
212		14	9	607	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
213		39	31	871	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyrazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
214		13	14	708	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyrazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pyrimidina-2-ilo)fenilo)metanona
215		12	13	435	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyrazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pyrimidina-2-ilo)fenilo)metanona
216		9	9	500	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyrazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropyrimidina-2-ilo)fenilo)metanona
217		12	29	390	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-methylpyrazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
218		31	49	490	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-methylpyrazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

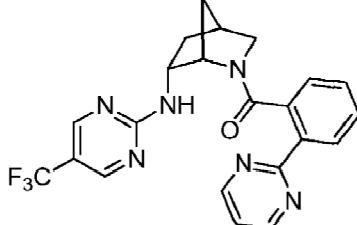
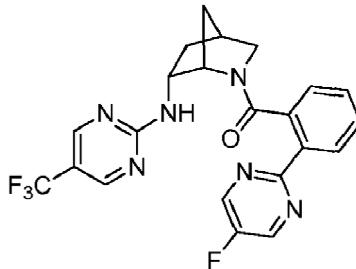
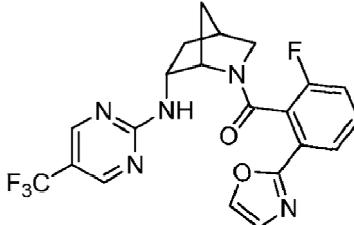
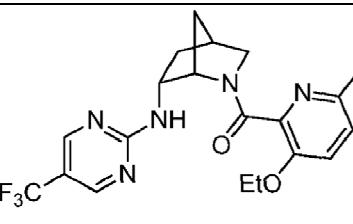
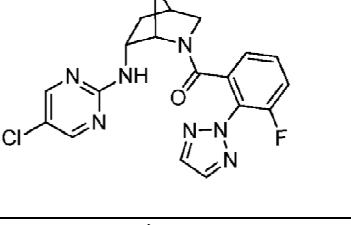
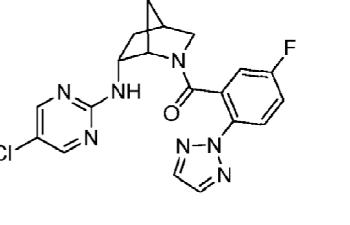
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
5					
10	219 	20	27	480	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
15					
20	220 	11	17	284	((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
25					
30	221 	2100		3000	Metilo 5-(((1S,4S,6R)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoilo)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-6-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato
35					
40	222 	261		>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((s-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
45					
50	223 	11	6	619	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidinad-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
55					
60	224 	37	33	1900	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
65					

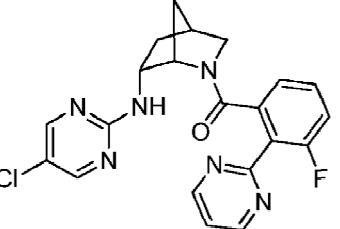
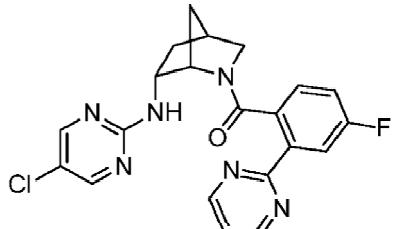
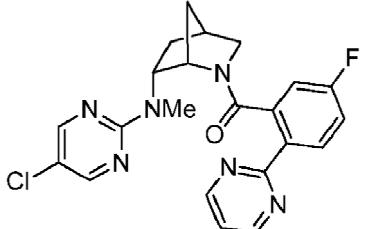
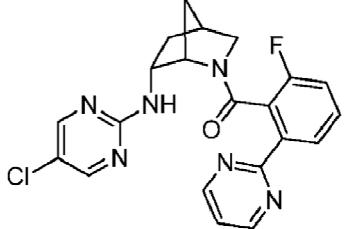
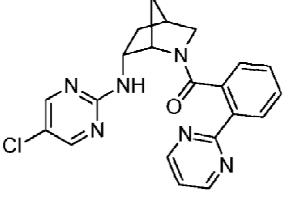
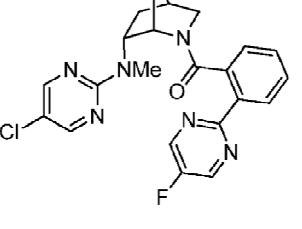
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
225		20	16	800	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
226		17	19	874	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
227		12	13	3100	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
228		11	9	544	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
229		9	11	724	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
230		4	4	470	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
231		9	12	1300	(2-(5-fluoropyrimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
232		24	25	1352	(2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
233		280		1100	(3-ethoxy-6-methylpyridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
234		17	12	827	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyrimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)phenyl)methyl ketone
235		36	41	1300	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropyrimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)phenyl)methyl ketone

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
236		10	9	1020	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
237		32	13	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
238		20	8	991	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropirimidina-2-ilo)(metilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
239		23	41	726	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
240		17	12	831	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
241		21	12	971	((1S,4S,6R)-6-((5-chloropirimidina-2-ilo)(metilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
242		89	113	2100	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
243		112	131	1800	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
244		114	143	1700	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
245		65	53	4300	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
246		194	155	843	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
247		26	31	939	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
248		11	14	467	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
249		8	15	758	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
250		22	24	1800	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
251		18	11	760	(R/S)-(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
252		13	14	312	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
253		> 10000		> 10000	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

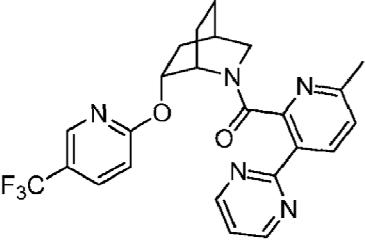
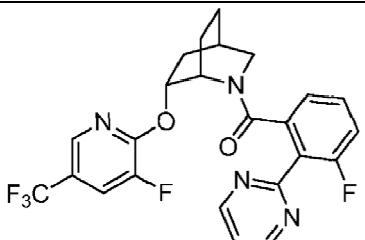
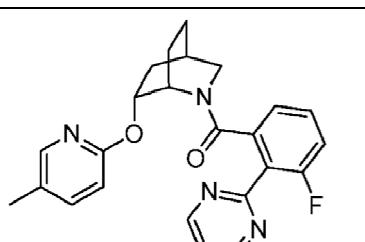
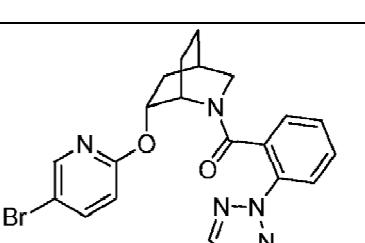
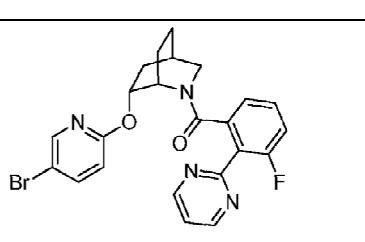
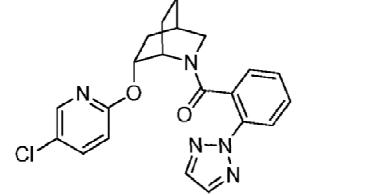
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto	
5						
10	254		12	10	307	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
15						
20	255		12	11	1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
25						
30	256		20	10	348	(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
35						
40	257		21	24	741	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
45						
50	258		26	17	2600	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
55						
60	259		16	19	865	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
65						

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
260		11	10	294	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
261		21	9	400	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
262		10	10	550	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
263		11	9	1100	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
264		10	16	> 10000	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

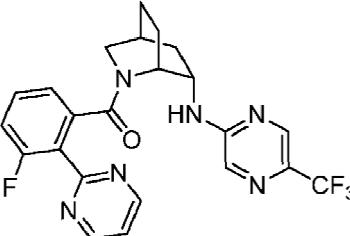
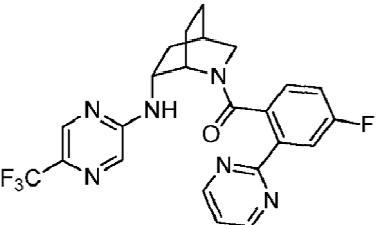
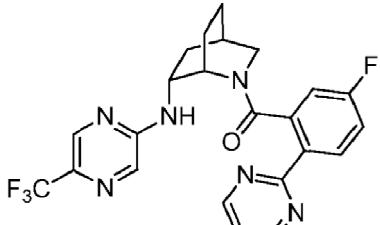
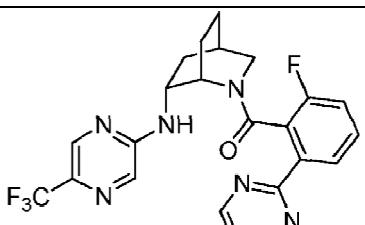
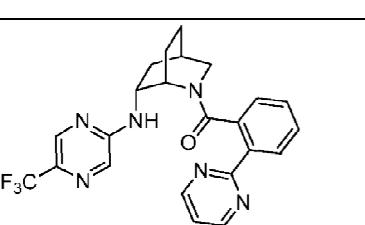
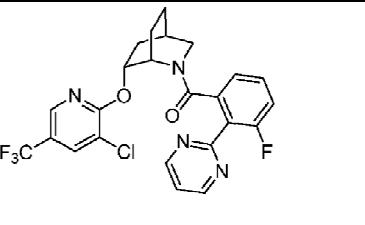
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
265		14	19	306	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
266		11	11	654	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
267		26	19	1100	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
268		5	4	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
269		4	5	363	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
270		4	3	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

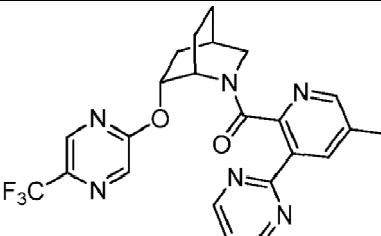
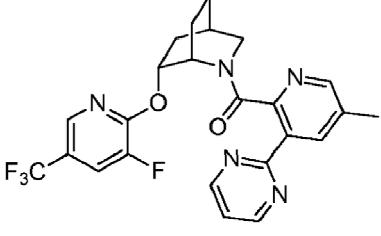
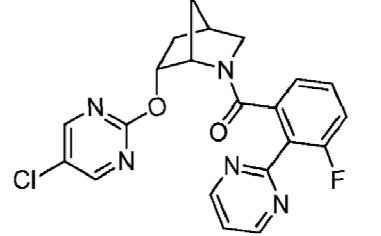
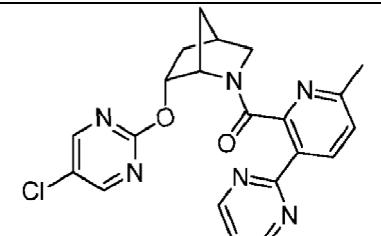
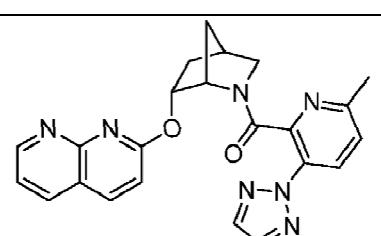
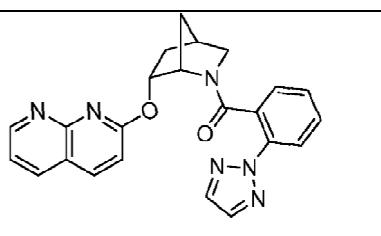
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
271		7	8	452	((1S,4R,6R)-6-((5-chloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
272		23	11	1400	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
273		44	16	3800	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
274		11	8	534	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
275		8	5	175	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
276		2700		> 10000	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
277		17	15	998	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
278		14	7	243	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
279		11	13	177	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
280		7	4	189	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
281		5	19	336	((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

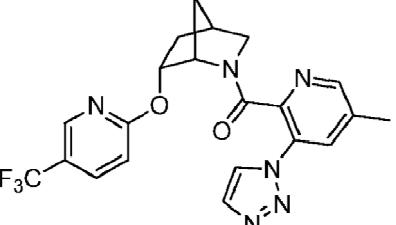
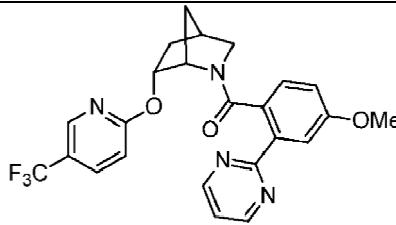
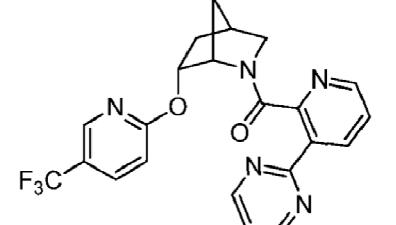
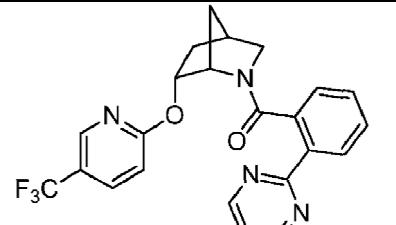
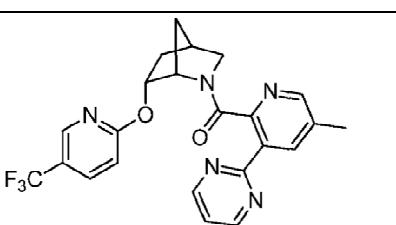
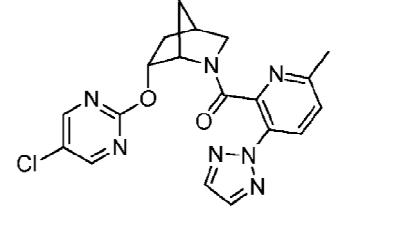
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
282		81	sesenta y cinco	> 10000	((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
283		21	27	> 10000	((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
284		45	47	5600	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
285		117	215	6000	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
286		822		3100	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
287		155	226	2700	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
288		29	39	5100	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
289		14	24	207	(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
290		97	188	> 10000	(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
291		43	82	4200	(4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
292		19	40	673	(2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
293		16	26	535	(5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
294		166	580	1400	(5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
295		19	34	5800	(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
296		8	14	474	(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
297		10	10	606	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
298		24	29	>10000	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1s,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
299					((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

(continuación)

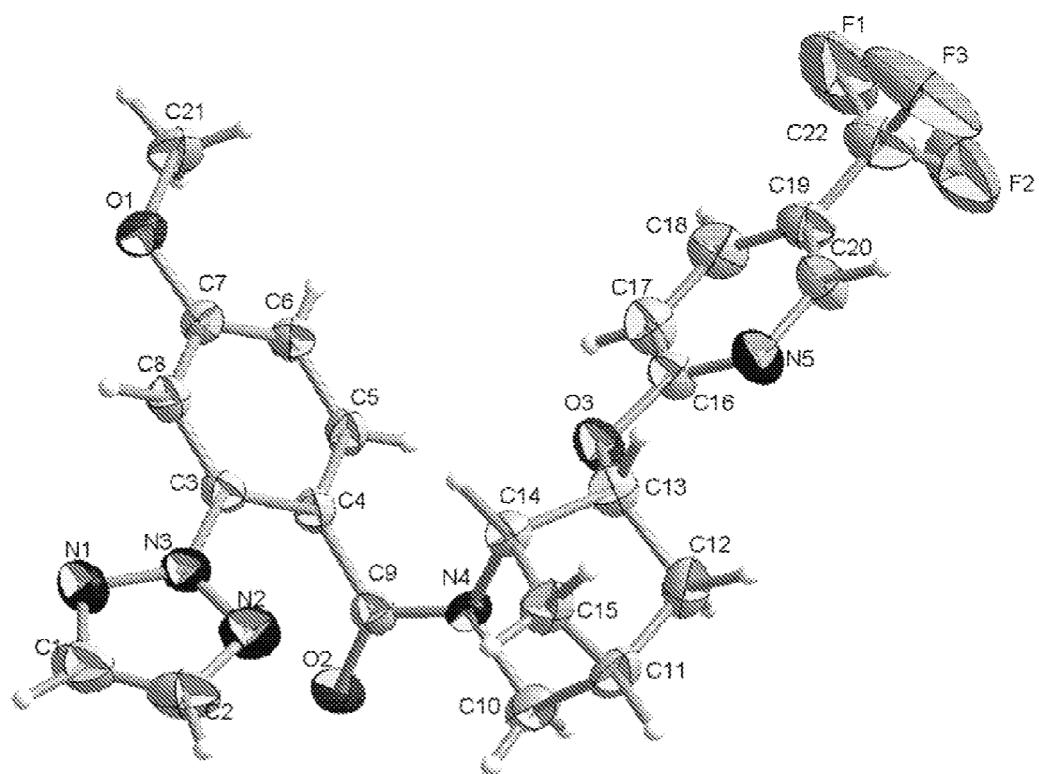
Ej. Nº	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
300		92	112	3700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
301					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
302					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

**REIVINDICACIONES**

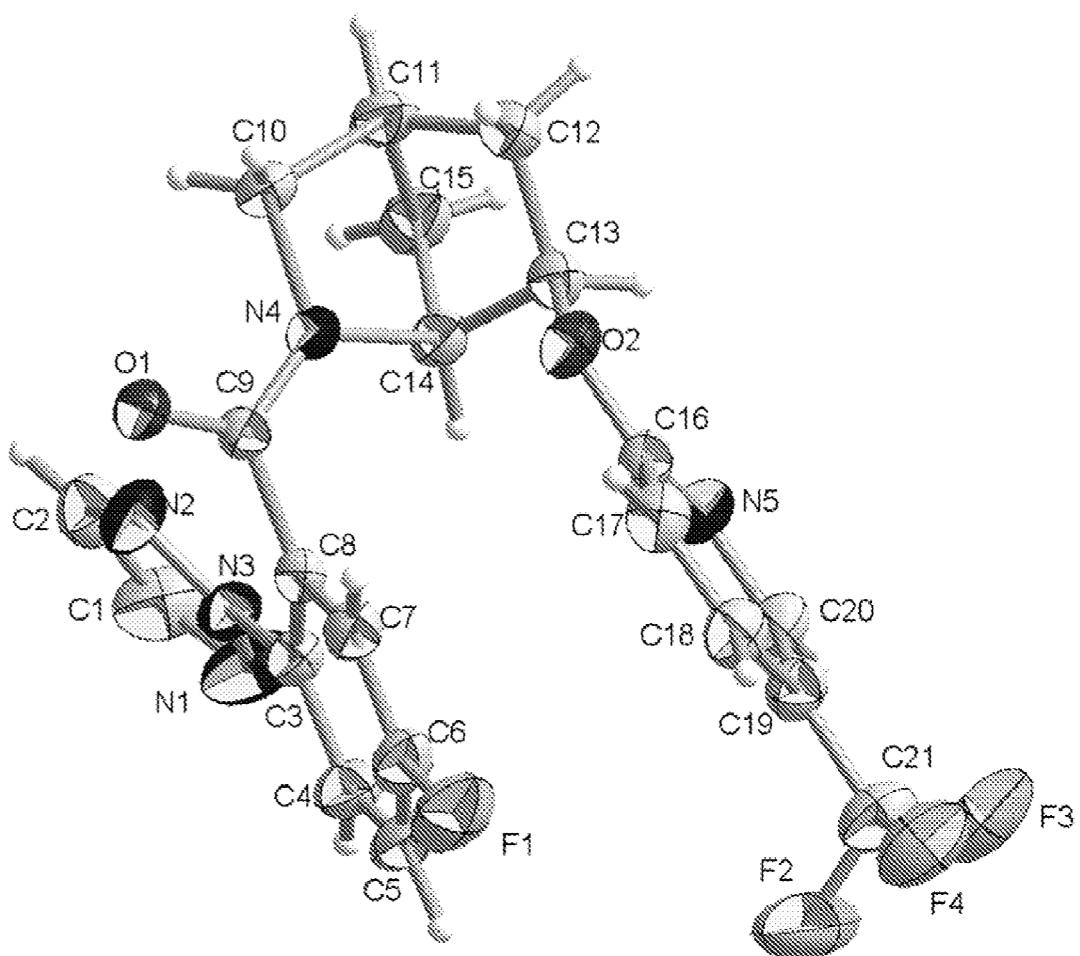
- 1.** (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia.
- 2.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.
- 3.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño, un trastorno metabólico, un trastorno neurológico, arritmias, insuficiencia cardíaca aguda, úlceras, síndrome del intestino irritable, diarrea, reflujo gastroesofágico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno de pánico, un trastorno por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.
- 4.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno de pánico, un trastorno por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.
- 5.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño.
- 6.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en donde el trastorno del sueño es un trastorno de la transición sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, jet-lag, sueño alterado, o un trastorno del sueño secundario a trastornos neurológicos.
- 7.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno metabólico.
- 8.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 7, en donde el trastorno metabólico es sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, venas varicosas, o osteoartritis
- 9.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno neurológico.
- 10.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, catatonía, ansiedad, delirio o demencia.
- 11.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para administración oral.
- 12.** La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en forma de un comprimido, una cápsula, una solución, una emulsión, o una suspensión.
- 13.** La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en forma de un comprimido.
- 14.** La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde los excipientes se seleccionan de diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes.
- 15.** La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde las cargas inertes se seleccionan de carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol y sorbitol.
- 16.** La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde los agentes disgregantes se seleccionan de almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina y ácido algínico.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde los agentes aglutinantes se seleccionan de almidón y gelatina.
- 5      18. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 en donde los agentes lubricantes se seleccionan de estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en forma de cápsula.

10



**Figura 1**



**Figura 2**