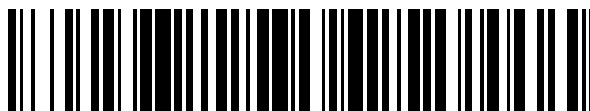


19



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-azabíciclicos 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-azabíclicos 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-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en
 10 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-azabíciclo[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 perifornical, 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. orexina-A y B generalmente se consideran ligandos iguales para el receptor de orexina-2 pero se piensa que
 30 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 estria 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 parabraquial. En otras regiones cerebrales como el rafe dorsal, el área tegmental ventral o la corteza prefrontal,
 40 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 orexina 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 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
 55 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 orexigénicas en pacientes narcolépticos humanos (Mignot et al., 2001, Am. J. Hum. Genet. 68: 686 - 699; Mignot & 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). 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
 60 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.

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, 556-559; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*, 26, 398-405; Harris et 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).

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 posttraumático, así como cambios en la prevalencia de comportamientos de ansiedad en pacientes con narcolépticos (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).

Los niveles de orexina en el fluido espinal cerebral (FEC) son menores en pacientes deprimidos o suicidas, y el nivel de orexina se correlaciona inversamente con la gravedad de la enfermedad (Brundin et al., 2007, *European Neuropsychopharmacology*, 17, 573-579; Salomon et al., 2003, *Biol Psychiatry*, 54, 96 - 104). Se ha informado de una correlación positiva entre el ARNm del receptor de orexina-1 en la amígdala y el comportamiento depresivo en la prueba de natación forzada en ratones (Arendt, 2013, *Behavioral Neuroscience*, 127, 86-94).

El sistema de orexina también interactúa con los sistemas de dopamina del cerebro. Las inyecciones intracerebroventriculares de orexina en ratones aumentan la actividad locomotora, el aseo y la estereotipia; estos efectos de comportamiento se revierten mediante la administración de antagonistas del receptor de dopamina D2 (Nakamura et al., 2000, *Brain Res.* 873: 181-187). Por lo tanto, los moduladores del receptor de orexina pueden ser útiles para tratar diversos trastornos neurológicos; por ejemplo, agonistas o reguladores al alza para tratar la catatonía, los antagonistas o los reguladores de inactividad para tratar la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la ansiedad, el delirium y las demencias.

Se han encontrado orexinas y sus receptores en el plexo mientérico y submucoso del sistema nervioso entérico, donde se ha demostrado que las orexinas aumentan la motilidad *in vitro* (Kirchgessner y Liu, 1999, *Neuron* 24: 941-951) y estimulan la secreción de ácido gástrico *in vitro* (Takahashi et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254: 623 - 627). Los efectos de la orexina en el intestino pueden ser impulsados por una proyección a través del nervio vago (van den Pol, 1999, *supra*), ya que la vagotomía o atropina previene el efecto de una inyección intracerebroventricular de orexina sobre la secreción de ácido gástrico (Takahashi et al. 1999, *supra*). Los antagonistas de receptores de orexina u otros reguladores de receptores de sistemas mediados por receptor de orexina son por lo tanto tratamientos potenciales para úlceras, síndrome de intestino irritable, diarrea y reflujo gastroesofágico.

El peso corporal también puede verse afectado por la regulación mediada por la orexina del apetito y el metabolismo. Algunos efectos de la orexina sobre el metabolismo y el apetito pueden estar mediados en el intestino, donde, como se mencionó, las orexinas alteran la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, los antagonistas de la orexina son útiles en el tratamiento del sobrepeso u obesidad y las afecciones relacionadas con el sobrepeso u obesidad, como resistencia a la insulina/diabetes de tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, espalda y dolor en las articulaciones, varices y osteoartritis. Por el contrario, es probable que los agonistas de orexina sean útiles en el tratamiento del bajo peso y las afecciones relacionadas, como la hipotensión, la bradicardia, la amenorrea y la infertilidad relacionada, y los trastornos alimentarios, como la anorexia y la bulimia.

Se ha demostrado que las orexinas administradas intracerebroventricularmente aumentan la presión arterial

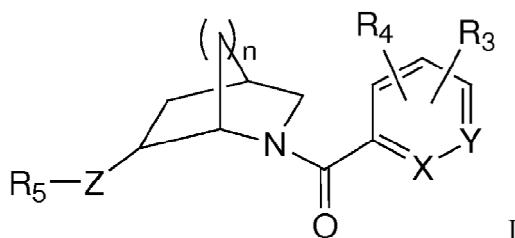
media y la frecuencia cardíaca en animales que se mueven libremente (Samson et al., 1999, Brain Res. 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, Am. J. Physiol. 277: R1780-R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen et al., 2000, Am. J. Physiol. 278: R692-R697), con resultados similares. Los agonistas 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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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 CR₁; Y es N o CR₂; R₁ 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; R₂ es H, alquilo, alcoxi o halo; Z es NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-H₂-ciclopropilo, NC(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ u O; R₃ 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; R₄ es H o alquilo; o R₃ y R₄, 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; R₅ 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.

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 C₁-C₆. En algunas

realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₄. 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 C₁-C₆. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁-C₄. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc.

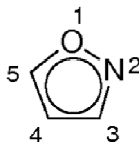
El término "anillo de arilo" representa "una estructura de anillo de hidrocarburo aromático mono o bi-cíclico. Los anillos de arilo pueden tener 6 o 10 átomos de carbono en el anillo.

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.

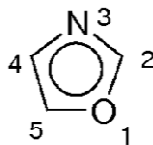
El término "isoxazolilo" representa la siguiente fracción:

El término "isoxazolilo" representa la siguiente fracción:



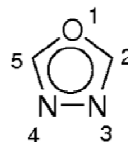
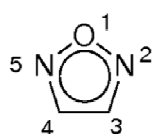
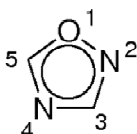
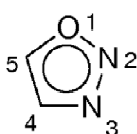
El resto de isoxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 3, 4 o 5 posiciones. Los grupos isoxazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

El término "oxazolilo" representa la siguiente fracción:



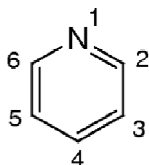
El resto oxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono.

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



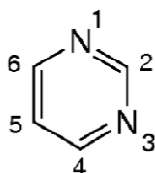
Los restos de oxadiazolilo se pueden unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno. Dentro del alcance de la invención, los grupos "oxadiazolilo" pueden estar sustituidos con un grupo alquilo o halo, preferiblemente un grupo metilo.

El término "piridilo" representa la siguiente fracción:



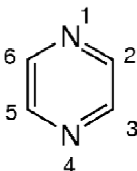
El resto piridilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones.

El término "pirimidinilo" representa la siguiente fracción:



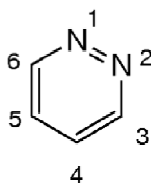
El resto pirimidinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 4, 5 o 6 posiciones. Dentro del alcance de la invención, los grupos "pirimidinilo" de la invención pueden estar sustituidos con halógeno, por ejemplo flúor, o alquilo, por ejemplo metilo.

El término "pirazinilo" representa la siguiente fracción:



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

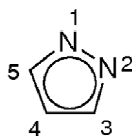
El término "piridazinilo" representa el siguiente resto:



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

El término "pirazolilo" representa el siguiente resto:

5



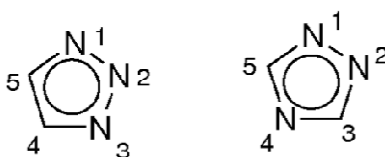
10

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



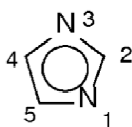
25

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

30

El término "imidazolilo" representa la siguiente fracción:

35



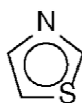
40

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

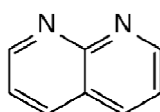


El resto tiazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos tiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

55

El término "naftiridinilo" representa la siguiente fracción:

60

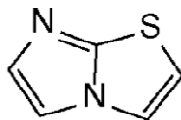


65

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:



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.

"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.

"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 ciclopentadecapropiónico, 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-hidroxibenzoílo) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico ácido, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 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 hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

"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 polietilenglicoles.

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

"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.

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 (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno 15 (^{15}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 $^2\text{H/D}$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}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, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}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}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}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-azabíclico, tales como carbonos de cabeza de puente, o carbonos de cabeza de puente del anillo 2-azabíclico, y preferiblemente comprenden uno o más átomos de deuterio unidos a carbonos no de cabeza de puente del anillo 2-azabíclico. 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^1 , R^2 o R^5) presentes en el anillo 2-azabíclico.

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.

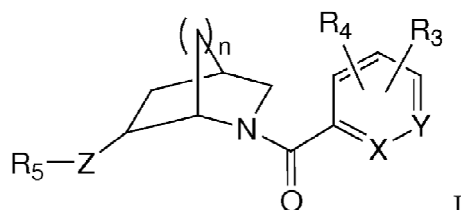
Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la consecución de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

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.

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.

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.

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



en donde

X es N o CR₁

Y es N o CR₂

R₁ 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;

R₂ es H, alquilo, alcoxi, o halo;

Z es NH, N-CH₃, N-CH₂CH₃, N-H₂-ciclopropilo, N-C(=O)CH₃, N-CH₂CH₂OCH₃ o O;

R₃ 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;

R₄ es H o alquilo;

o R₃ y R₄, 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;

R₅ 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.

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.

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, catatonía, 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.

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.

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 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.

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).

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.

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

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. 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 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, 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 alginico son agentes disgregantes 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.

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.

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 sórbico); agentes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

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 supositorio. 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/kg/minuto

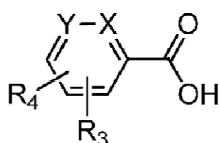
del compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que oscila de varios minutos a varios días.

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.

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.

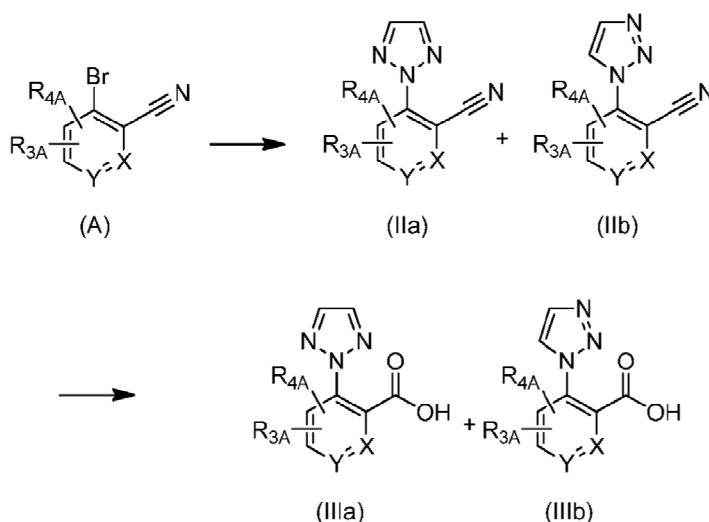
Los compuestos ejemplares de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más abajo y los ejemplos específicos que siguen. Artesanos reconocerán que, para obtener los distintos compuestos en el presente documento, los materiales de 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, 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.

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



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

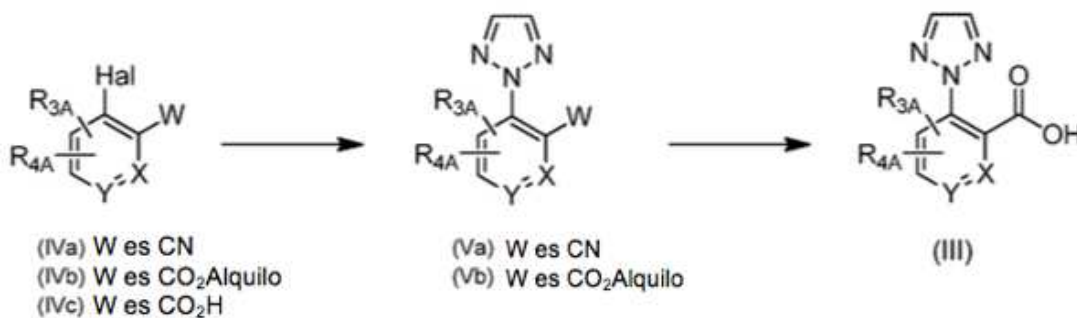
Esquema 1



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_{3A} , R_{4A} son -H, halo, -C₁₋₄alquilo, alcoxi -C₁₋₄ o R_{3A} y R_{4A} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo 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_2CO_3 en DMF o dioxano, a temperaturas que varían de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) se obtienen haciendo

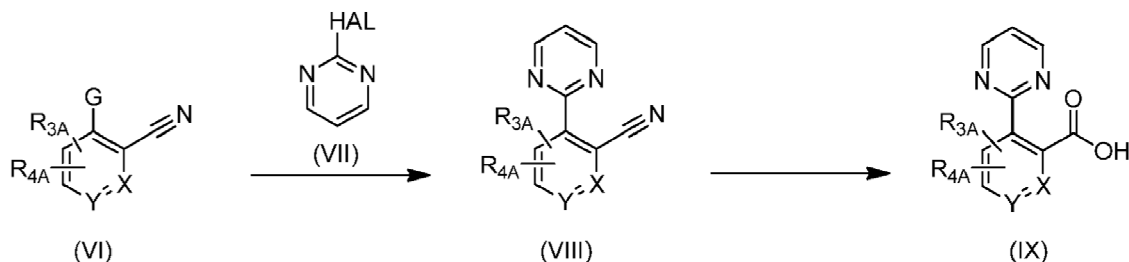
reaccionar compuestos de fórmula (II) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Un experto en la técnica reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol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

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 CO₂H, CO₂alquilo, o CN y R_{3A} y R_{4A} son -H, halo, -C₁₋₄alquilo, -C₁₋₄alkoxi o R_{3A} y R_{4A} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo 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, Cs₂CO₃ 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 K₂CO₃ 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.

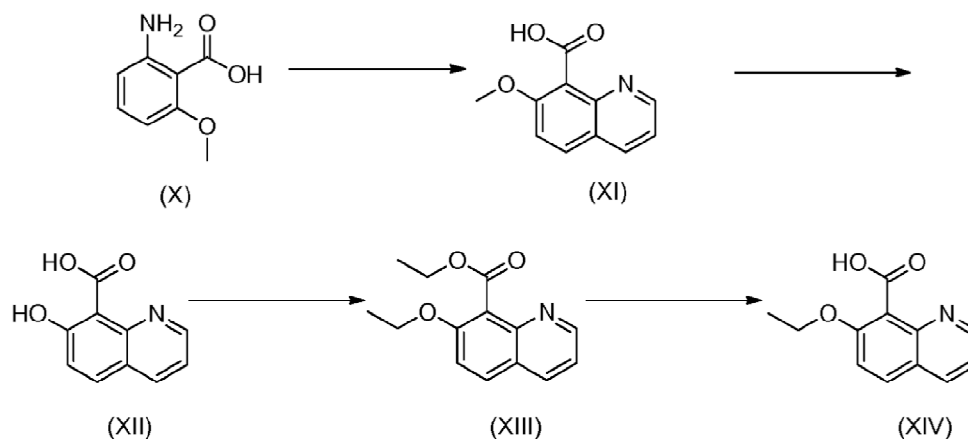
Esquema 3



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_{3A}, R_{4A} son -H, halo, -C₁₋₄alquilo, o -C₁₋₄alkoxi R_{3A} y R_{4A} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, y X e Y son como se definen en la fórmula (I) como anteriormente, G es SnBu₃, 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 Na₂CO₃ 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 H₂SO₄ en disolventes tales como H₂O en temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Se entenderá que el heterociclo en (VII) no se limita a pirimidina

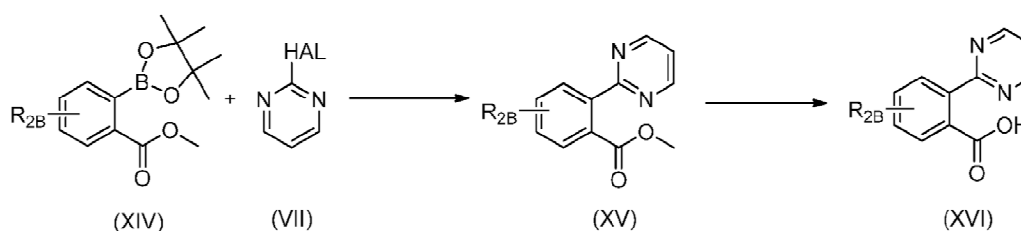
y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.

Esquema 4

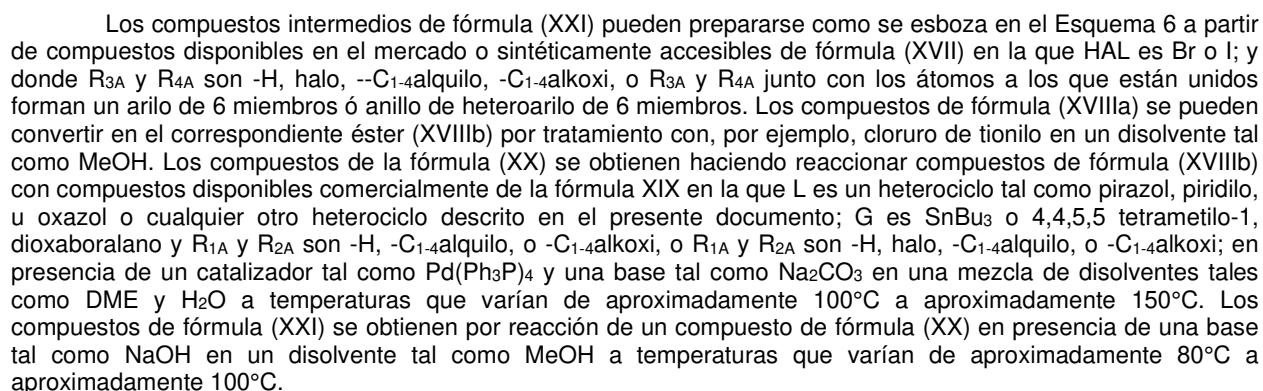


El compuesto intermedio de fórmula (XIV) se puede preparar como se describe en el Esquema 4 a partir del compuesto comercialmente disponible (X). El compuesto (XI) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (X) con acroleína disponible comercialmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano a temperaturas 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 K₂CO₃ 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.

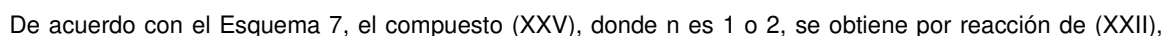
Esquema 5



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_{2B} es -H, -C₁₋₄alquilo, o -C₁₋₄alkoxi, o R_{2B} es -H, halo, -C₁₋₄alquilo, o -C₁₋₄alkoxi, 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)Cl₂ y una base tal como Na₂CO₃ 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 heterociclo en (VII) no se limita a pirimidina y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.



Esquema 7



(XXIII) en la que PG de H₂N-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 formaldehído 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 tal 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 hidrobioración/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, SO₃-piridina, condiciones de Swern [(COCl)₂, DMSO, Et₃N], 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, BH₃ seguido por H₂O₂ 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 Boc₂O, 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 reflujo 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).

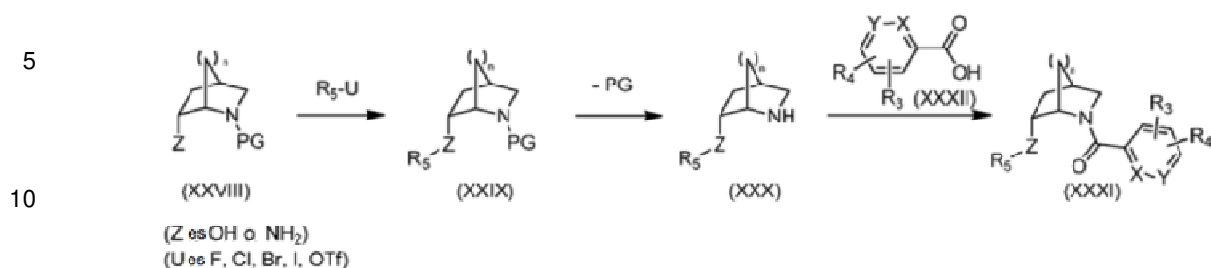
Un compuesto de fórmula (XXVIII) en el que Z es OH, se obtiene de reducción ([R]) de la cetona en un compuesto de fórmula (XXVII), con un agente reductor tal como L-Selectrida, NaBH₄ y similares, en un disolvente tal como THF, MeOH y similares, a temperaturas que varían desde aproximadamente -78°C a 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-azabicyclo[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-azabicyclo[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 LiAlH₄ 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 hidrobioración/oxidación de la olefina para instalar el grupo hidroxilo; seguido de oxidación del grupo hidroxilo usando un oxidante tal como IBX, SO₃-piridina, condiciones de Swern [(COCl)₂, DMSO, Et₃N], 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 NH₂, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH₂-Q, donde Q es OH o Bn, seguido de la reducción de la oxima correspondiente o imina con un agente reductor adecuado tal como NaBH₄ (con o sin un aditivo de sal metálica tal como NiCl₂ y similares), Raney Ni (H₂ atm), Zn (BH₄)₂, 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 NH₂-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 reflujo. La oxima intermedia se reduce con NaBH₄ en combinación con NiCl₂ en MeOH para dar un compuesto de fórmula (XXVIII) en la que Z es NH₂. Alternativamente, la imina intermedia de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH₂-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 NH₂.

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_NAr o reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal con un compuesto R₅-U; donde R₅-U es un compuesto adecuado disponible en el mercado o sintéticamente accesible sustituido con halógeno heteroarilo, donde R₅ 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_NAr con un compuesto R₅-W como se describe anteriormente, en presencia de una base, tal como NaH, K₂CO₃ 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 NH₂, por el metal mediada por acoplamiento cruzado con un compuesto R₅-W como se describe anteriormente, en presencia de un 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 Pd(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 NH₂, mediante acoplamiento S_NAr con un compuesto R₅-W como se describe anteriormente, en presencia de una base, tal como NaH, K₂CO₃ 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 K₂CO₃ 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).

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, R₃, y R₄ 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 HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT, T₃P; 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 T₃P, la base Et₃N, 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).

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.

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:**

5	Término	Acrónimo
	Ácido acético	HOAc
	Acetonitrilo	ACN
	Aparente	ap
10	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 ₂ (dtbpf)
	Ancho	br
	<i>terc</i> -Butilcarbamoilo	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
	Etanol	EtOH
30	Acetato de etilo	EtOAc, o EA
	Gramos	g
	Hertz	Hz
	Cromatografía líquida de alta presión	HPLC
35	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) ₂ /C
55	Partes por millón	ppm
	Fenilo	Ph
	Anhídrido propilfosfónico	T ₃ 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)

5	Término	Acrónimo
	Veces	X
	Trietilamina	TEA
	Ácido trifluoroacético	TFA
10	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 Na₂SO₄ o MgSO₄. 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 (SiO₂) usando cartuchos preenvasados, eluyendo con los disolventes indicados.

Quando 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 H₂O (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 H₂O (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:

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, 30 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en 20 mM NH₄OH 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

50 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 NH₄OH 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.

55 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 NH₄OH 20 mM durante 10 min y luego se mantuvo en 99 ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 80 mL/min.

60 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.

Quando 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 ¹H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de

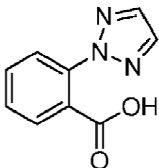
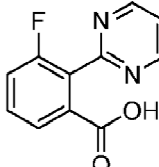
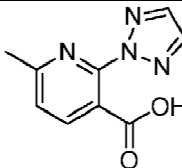
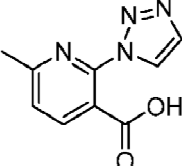
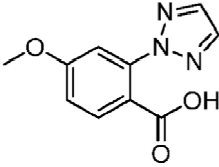
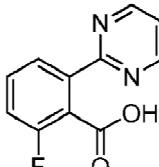
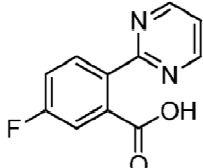
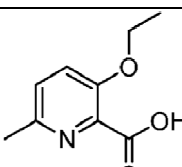
tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración). Definiciones para multiplicidad son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = ancho. Para los compuestos que están presentes como una mezcla de rotámeros la relación se representa de modo que el total es de 1, por ejemplo, 0,80: 0,20. Alternativamente, los datos de ¹H 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.

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

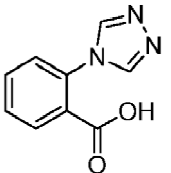
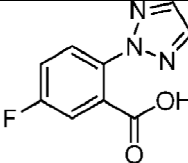
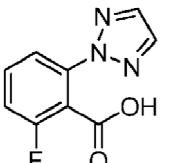
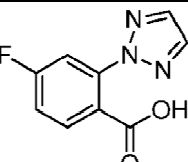
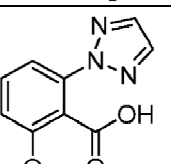
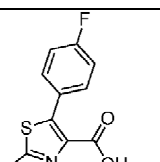
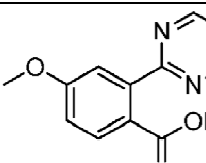
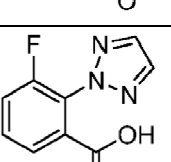
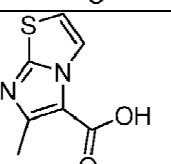
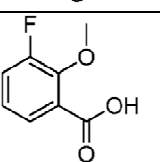
Los compuestos designados (R/S) son compuestos racémicos donde la estereoquímica relativa es como se dibuja.

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.

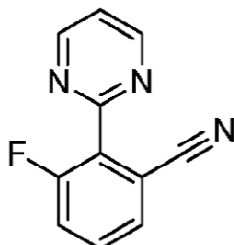
INTERMEDIOS

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

(continúa)

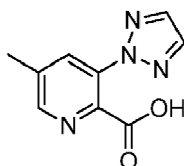
5	A-9	Ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)benzoico		Disponible comercialmente, CAS 167626-65-5
10	A-10	Ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 1
15	A-11	Ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 12
20	A-12	Ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 4
25	A-13	Ácido 2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado análogamente a AX Intermedio usando ácido 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)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-ilo)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-ilo)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)



A una solución de 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-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 Na_2CO_3 (6 g, 57,4 mmol) seguido de agua (43 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (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 MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título se precipitó resolviendo 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 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.



Etapas 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 K_2CO_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 (Na_2SO_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%) ^1H 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%).

Etapas 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 μL , 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.

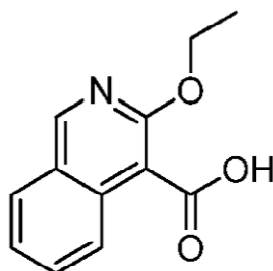


Etapas A: 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo. A 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (2,2 g, 11 mmol) en DMF (28 mL) se añadió K_2CO_3 (1,7 g, 12 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (650 mL, 11 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 36 h, se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_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 $C_9H_8N_4O_2$, 204,1; m/z encontrado 205,1 $[M+H]^+$.

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



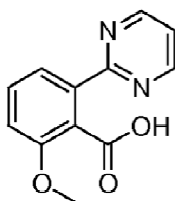
Etapa A: etilo 3-hidroxiisoquinolina-4-carboxilato. A una suspensión de acetato de 3-aminoisoquinolina-4-carboxilato (583 mg, 2,70 mmol) en 6,8 mL de H_2SO_4 5N enfriado a 0°C se añadió nitrito de sodio (223 mg, 3,24 mmol, disuelto en 1 mL de agua). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h y después se añadió $NaOH_{(ac)}$ 1 N hasta pH = 7. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, 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 $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z encontrado 218,1 $[M+H]^+$.

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 $C_{14}H_{15}NO_3$, 245,1; m/z encontrado 246,1 $[M+H]^+$. 1H 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).

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 $NaOH_{(ac)}$ 2 M (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h y después se añadió $NaOH_{(ac)}$ 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 $HCl_{(ac)}$ 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 $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z encontrado 218,1 $[M+H]^+$. 1H 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).

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

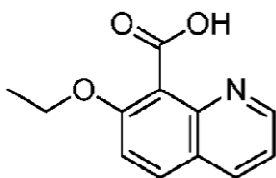
Intermedio A-24: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico



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). Na_2CO_3 (544 mg, 5,14 mmol) se añadió luego seguido de agua (4 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Después, se añadió 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 Na_2SO_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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 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).

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 Na_2SO_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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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).

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



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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

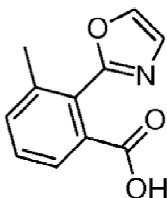
Etapa B: Ácido 7-hidroxiquinolina-8-carboxílico. El compuesto del título de la Etapa A (2,9 g, 14,1 mmol) en HBr (14 mL) se calentó a 90°C durante 1 h. Después se concentró la mezcla, se lavó con PhCH_3 y se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes.

Etapa C: Etilo 7-etoxiquinolina-8-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa B (800 mg, 3,9 mmol) y K_2CO_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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: Ácido 7-etoxiquinolina-8-carboxílico. Para el compuesto del título de la Etapa C (1,3 g, 5,4 mmol) en THF (22 mL) y H_2O (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 C₁₂H₁₁NO₃, 217,1; m/z encontrado 218,0 [M+H]⁺.

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

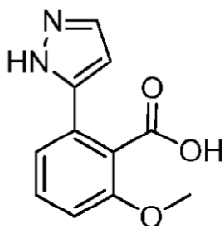


Etapa A: Etilo 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió acetato de 2-yodo-3-metilobenzoato (627 mg, 2,16 mmol) y 2-(tributylestannilo)oxazol (0,54 ml, 0,07 mmol) en DME (2,59 mL). La solución se degasificó con N₂ durante 5 minutos y luego CuI (21 mg, 0,11 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (125 mg, 0,11 mmol) se añadieron. La reacción se purgó con N₂ 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 C₁₃H₁₃NO₃, 231,1; m/z encontrado 232,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

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 MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (145 mg). MS (ESI) masa calc. para C₁₁H₉NO₃, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

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

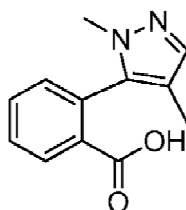


Etapa A: Etilo 2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió acetato de 2-bromo-6-metoxibenzoato (500 mg, 1,54 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (330 mg, 1,70 mmol) en DME (10 mL) y agua (2 mL). Na₂CO₃ (259 mg, 3,09 mmol) se añadió luego seguido por Pd(PPh₃)₄ (89 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se degasificó con N₂ 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 $C_{13}H_{14}N_2O_3$, 246,3; m/z encontrado 247,1 $[M+H]^+$. 1H 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, 0,9 Hz, 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).

Etapla 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 $C_{11}H_{10}N_2O_3$, 218,1; m/z encontrado 219,1 $[M+H]^+$. 1H 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

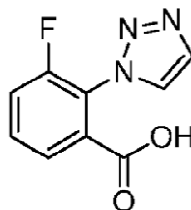


Etapla A: 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)benzoato. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-30 etapa A para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{13}H_{14}N_2O_2$, 230,1; m/z encontrado 231,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,04 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 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).

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

Etapla 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 $C_{12}H_{12}N_2O_2$, 216,1; m/z encontrado 217,1 $[M+H]^+$. 1H 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).

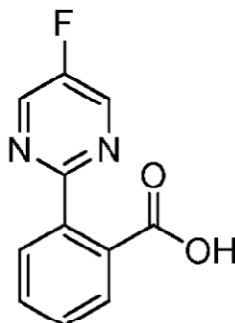
Intermedio A-33: Ácido 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzoico



A 3-fluoro-2-yodobenzoico (4,5 g, 16,9 mmol) disuelto en dioxano (33,8 mL) y H_2O (0,09 mL) se añadió Cs_2CO_3 (11,02 g, 33,8 mmol), CuI (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 H₂O 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 C₉H₆FN₃O₂, 207,0; m/z encontrado 208,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

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

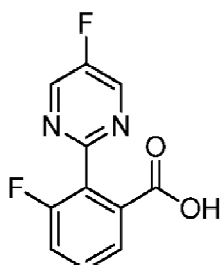


Etapa A: 5-fluoro-2-yodopirimidina. A una solución de 2-cloro-5-fluoropirimidina (4 ml, 32 mmol) en propionitrilo (33 mL) se añadió clorotrimetilsilano (12 mL, 97 mmol) y yoduro de sodio (15 g, 97 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó. El residuo se recogió en EtOAc y una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, 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%).

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 N₂. Después, el compuesto título de la etapa A (915 mg, 4,08 mmol), Na₂CO₃ (1,08 g, 10,2 mmol), agua (5 mL) y PdCl₂ (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 MgSO₄, 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 C₁₁H₆FN₃, 199,1; m/z encontrado 200,0 [M+H]⁺.

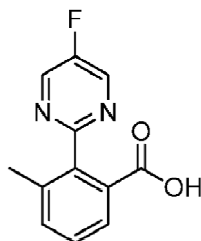
Etapa C: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico. Una solución del compuesto del título de la etapa B (1,24 g, 6,22 mmol) en H₂SO₄ (6 mL) y agua (6 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la fase acuosa se extrajo con DCM (2X). Se añadió una solución de 20 M NaOH (11 mL) a la capa acuosa hasta pH ~ 3-4. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (672 mg, 50%). MS (ESI) masa calc. para C₁₁H₇FN₂O₂, 218,1; m/z encontrado 219,1 [M+H]⁺.

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 C₁₁H₆F₂N₂O₂, 236,0; m/z encontrado 237,1 [M+H]⁺.

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



Etapa A: 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilbenzoato. Una solución de metilo 3-metilo-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato (CAS 887234-98-2) (3 g, 11 mmol) en THF (30 mL) se desgasificó con N₂. A continuación, se añadieron 2-cloro-5-fluoropirimidina (1,6 ml, 13,04 mmol), Na₂CO₃ (3,45 g, 32,6 mmol), agua (10 mL), y Pd(dppf)Cl₂ (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 MgSO₄, 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%).

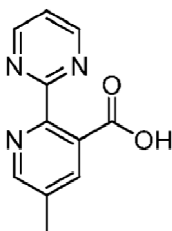
Etapa B: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilbenzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (1,46 g, 5,93 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió 1 M NaOH (12 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se diluyó con agua hasta pH = 10. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. La capa acuosa se acidificó adicionalmente con 12 M HCl_(ac) hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 83%). MS (ESI) masa calc. para C₁₂H₉FN₂O₂, 232,1; m/z encontrado 233,1 [M+H]⁺.

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

(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, CAS169772-63-8

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

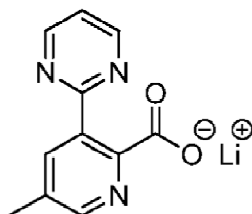


Etapa A: Se disolvió 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotinato. A un tubo sellado que contiene 2-cloro-5-metilnicotinato (CAS 65169-43-9) (745 mg, 4,01 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), LiCl (169 mg, 4,01 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió 2-(tributylestannilo)pirimidina (1,5 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 MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (494 mg, 52%). MS (ESI) masa calc. para C₁₂H₁₁N₃O₂, 229,1; m/z encontrado 229,99.

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 (ac) hasta pH = 3. La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con iPrOH al 20% en CHCl₃ (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (432 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para C₁₁H₉N₃O₂, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,90 (br. S, 2H), 8,64 (br. S, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (br. S, 1H), 2,51 (s, 3H).

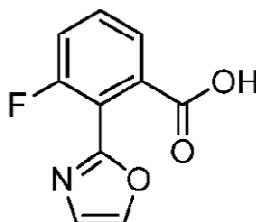
Intermedio A-47: Litio 5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolinato.



Etapa A: Se disolvió 5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)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 C₁₂H₁₁N₃O₂, 229,1; m/z encontrado 230,0 [M+H]⁺.

Etapa B: Litio 5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)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 C₁₁H₉N₃O₂, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) 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).

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



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 NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, 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%).

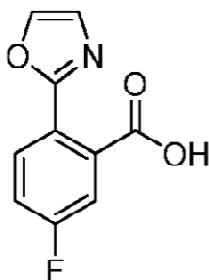
Etapa B: 2-(2-bromo-6-fluorofenilo)oxazol. A P₂O₅ (6,4 g, 22,6 mmol) se añadió ácido metanosulfónico (52 ml, 801 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió el compuesto del título de la etapa A (2,3 g, 7,54 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a 140°C durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de NaHCO₃ acuosa en hielo. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, 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 C₉H₅BrFNO, 240,95; m/z encontrado 242,0 [M+H]⁺.

Etapa C: Se disolvió 3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoato. Una solución del compuesto del título de la etapa B (2,18 g, 8,99 mmol), Pd(OAc)₂ (40 mg, 0,18 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (199 mg, 0,36 mmol), y Et₃N (3,7 ml, 27 mmol) en 1: 1 MeOH/1,4-dioxano (36 mL) se desgasificó con N₂ 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

se lavó con una solución de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , 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 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FNO}_3$, 221,1; m/z encontrado 222,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: Ácido 3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)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_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (905 mg, 58%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_3$, 207,0; m/z encontrado 208,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MP = 182°C.

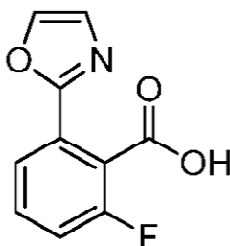
Intermedio A-49: 5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoico.



Etapa A: Metilo 5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (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_4 , 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 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FNO}_3$, 221,1; m/z encontrado 222,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

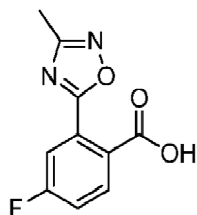
Etapa B: Ácido 5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 48, etapa D, para dar el compuesto del título (858 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_3$, 207,0; m/z encontrado 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



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 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_3$, 207,0; m/z encontrado 208,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

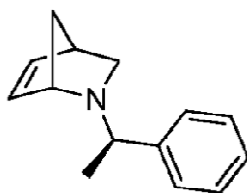


Etapa A: 5-(2-bromo-5-fluorofenilo)-3-metilo-1,2,4-oxadiazol. A una solución de cloruro de bromo-5-fluorobenzoilo (2,17 g, 9,13 mmol) en THF (18 mL) se añadió DIPEA (1,7 ml, 10 mmol). Después, se añadió oxima de acetamida (676 mg, 9,13 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, 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 C₉H₆BrFN₂O, 255,96; m/z encontrado 257,0 [M+H]⁺.

Etapa B: Ácido 4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 48, etapas C y D, para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C₁₀H₇FN₂O₃, 222,0; m/z encontrado 223,0 [M+H]⁺.

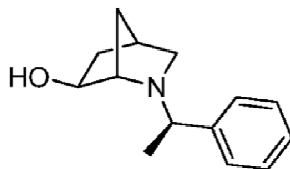
Ruta enantiopuros A (2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ol):

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



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-dibenzoilo para ácido tartárico de L-dibenzoilo. MS (ESI) masa calc. para C₁₄H₁₇N, 199,1; m/z encontrado 200,1 [M+H]⁺. ¹H 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

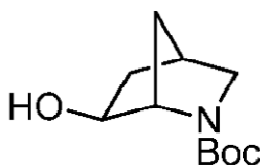


Intermedio B-2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191] en un sustrato similar. Se añadió una solución 1 M de BH₃-THF (1 M de BH₃-THF en THF, 359,3 ml, 359,3 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición a una solución agitada del compuesto intermedio B-1 (35,8 g, 179,6 mmol) en THF (359 ml) a 0°C. Tras la adición completa de BH₃-THF, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Entonces, el exceso de BH₃ se inactivó con una solución de THF-H₂O. Se añadió una solución de 3 M NaOH (132 mL) seguido de la adición gota a gota de H₂O₂ (30% p/p en H₂O, 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 K₂CO₃ (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 H₂O y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Entonces los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 MNH₃) en DCM) para dar el Intermedio B-2 como un aceite claro (20,2 g, 93,0 mmol, 52%). MS (ESI) masa calc. para C₁₄H₁₉NO, 217,2; m/z encontrado 218,1

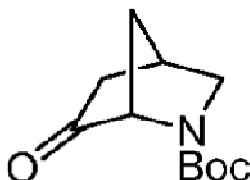
[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,1, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,28 (m, 1H),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

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



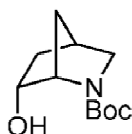
A una solución de B-2 intermedio (500 mg, 2,3 mmol) en EtOH (11,5 mL) se añadió Boc₂O (603 mg, 2,76 mmol) y 10% en peso de Pd/C Degussa húmedo (490 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 22 h. A continuación, la mezcla de reacción 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 C₁₁H₁₉NO₃, 213,1; m/z encontrado 158,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H 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).

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



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 Na₂CO₃ acuoso al 5%. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2X) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₁H₁₇NO₃, 211,1; m/z encontrado 156,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H 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).

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



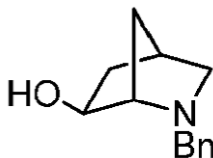
Se añadió solución AIM de L-Selectrida (1 M en THF, 19,8 ml, 19,8 mmol) a una solución del compuesto

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 H₂O₂ (30% p/p en H₂O, 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 Na₂SO₄, 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 C₁₁H₁₉NO₃, 213,1; m/z encontrado 158,1 [M+2H-*t*But. ¹H 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-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona disponibles comercialmente. El procedimiento es el siguiente:

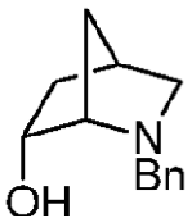
Enantiopuro Ruta B (2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ol):

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



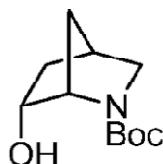
A un matraz de fondo redondo que contiene (1S, 4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona comercialmente disponible (2,0 g, 18,3 mmol), en THF (100 mL) a 0°C se añadió una solución de LiAlH₄ (1 M en THF, 40,3 mL, 40,3 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de H₂O (15 mL). Celite y Na₂CO₃ 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 Na₂CO₃ (3,2 g en 30 mL de H₂O) 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 H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (1S, 4R)-2-bencilo-2-azabicyclo[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 NH₄OH 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 C₁₃H₁₇NO, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

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



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 C₁₃H₁₇NO, 203,1; m/z 204,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Z, 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).

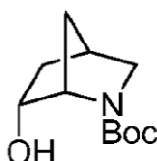
Intermedio B-5: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato



A una solución de intermedio B-7 (3,41 g, 16,8 mmol) en EtOH (168 mL) se añadió Boc_2O (5,49 g, 25,2 mmol) y 20% en peso de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (2,36 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (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 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 213,1; m/z 158,1 $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$ ^1H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ol):

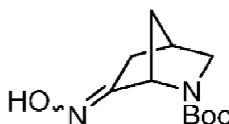
Intermedio B-8: (R/S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato



Intermedio B-8 se preparó a partir de (R/S)-terc-butilo 6-oxo-2-azabicyclo[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 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 213,1; m/z 158,1 $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$ ^1H 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).

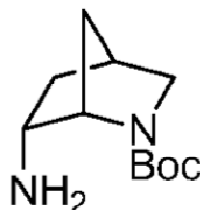
Enantiopuro Ruta (2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina):

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



A un matraz que contiene Intermedio B-4 (1,0 g, 4,7 mmol) disuelto en EtOH (20 mL) se añadió NEt_3 (2,0 mL, 14,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (789 mg, 2,40 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H_2O , y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). A continuación, los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con MgSO_4 , 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 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 226,1; m/z encontrado 171,1 $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$. ^1H 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).

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



Una mezcla de 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 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 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 H_2O 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 MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el intermedio B-10 (209 mg). A continuación, se añadió una solución 5 N NH_4OH 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 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H 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).

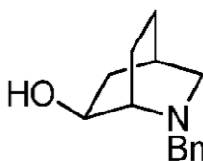
Ruta A (2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ol y 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-amina):

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



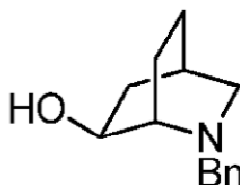
Intermedio C-1 se preparó de acuerdo con el procedimiento de S. Larsen et al. [J. A.m. Chem. Soc. 1985, 107, 1768-1769]. A una solución de fenilmetanamina (3,92 g, 27,3 mmol) en H_2O (5 mL) se añadió formaldehído acuoso (2,03 mL, 27,3 mmol, 37% en peso en H_2O). Después de 2 minutos, se añadió 1,3-ciclohexadieno (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 H_2O y se extrajo con Et_2O (2 x). La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se basificó con KOH sólido y se extrajo adicionalmente con Et_2O (2 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con 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 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



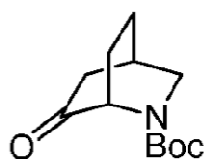
Intermedio C-2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Medicina. Chem. 1992, 35, 2184-2191] en un sustrato similar. Se añadió una solución 1 M de BH₃-THF (1 M de BH₃-THF en THF, 1,11 L, 1,11 mol) gota a gota mediante un embudo de adición a una solución agitada del compuesto intermedio C-1 (37 g, 186 mmol) en THF (250 ml) a 0°C. Tras la adición completa de BH₃-THF, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Entonces, el exceso de BH₃ se inactivó con una solución de THF-H₂O. Se añadió una solución de 4 M NaOH (100 mL) seguido de la adición gota a gota de H₂O₂ (30% p/p en H₂O, 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 K₂CO₃. 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 Na₂SO₄, 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 NH₃) 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 C₁₄H₁₉NO, 217,2; m/z encontrado 218,2 [M+H]⁺.

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



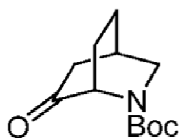
A una solución del compuesto intermedio C-2 (20,7 g, 95,3 mmol) en EtOH (477 mL) se añadió Boc₂O (27,1 g, 124 mmol) y 10% en peso de Pd/C Degussa húmedo (5 g, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 48 h. El análisis de la mezcla de reacción bruta mostró que la mayoría de la mezcla era la amina desprotegida, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-ol. Se añadió un equivalente adicional de Boc₂O (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 C₁₂H₂₁NO₃, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]⁺.

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



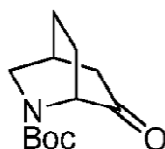
A una solución de intermedio C-3 (21,6 g, 95,0 mmol) en EtOAc (380 mL) se añadió IBX (31,9 g, 114 mmol), y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a 80°C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se volvió a disolver en EtOAc y se lavó una vez con una solución de Na₂CO₃ acuoso al 5%. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2X) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₂H₁₉NO₃, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]⁺. 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 NH₄OH 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.

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



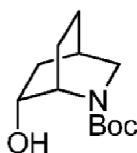
El compuesto del título se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Intermedio C-4A realizado usando una columna Chiralpak IC (5 μ m, 250 x 20 mm), fase móvil de 20% iPrOH: 80% de CO₂, y un flujo de tasa de 80 mL/min (temperatura = 35°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 250 nm. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiralpak IC (5 μ m, 150 x 4,6 mm), fase móvil de 20% iPrOH + (0,3% iPrNH₂): 80% de CO₂, 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 C₁₂H₁₉NO₃, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 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-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



El compuesto del título se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Intermedio C-4A realizado utilizando una columna Chiralpak IC (5 μ m, 250 x 20 mm), fase móvil de 20% iPrOH: 80% de CO₂, 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 Chiralpak IC (5 μ m, 150 x 4,6 mm), fase móvil de 20% iPrOH + (0,3% iPrNH₂): 80% de CO₂, 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 C₁₂H₁₉NO₃, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 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).

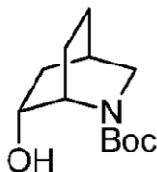
Intermedio C-5A: (R/S)-terc-butilo 6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



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 H₂O₂ (30% p/p en H₂O, 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 Na₂SO₄, 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 C₁₂H₂₁NO₃, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 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

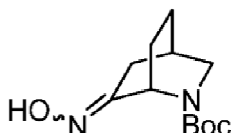
(m, 3H), 1,46 (d, J = 4,9 Hz, 9H), 1,43 - 1,37 (m, 1H).

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



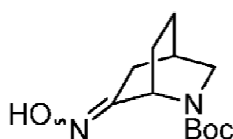
Intermedio C-5B se preparó de manera análoga al Intermedio C-5A sustituyendo Intermedio C-4A racémico para enantiopuro Intermedio C-4B. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{21}NO_3$, 227,2; m/z encontrado 172,1 $[M+2H-tBu]^+$.

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



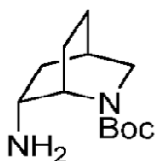
A un matraz que contiene Intermedio C-4A (324 mg, 1,44 mmol) disuelto en EtOH (5 mL) se añadió NEt_3 (1 mL, 7,2 mmol), y clorhidrato de hidroxilamina (300 mg, 4,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $70^\circ C$ durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con H_2O , y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se secaron después con $MgSO_4$, 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 $[M+2H-tBu]^+$.

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



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 $[M+H]^+$.

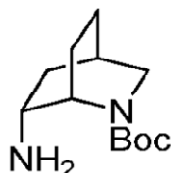
Intermedio C-7A: (R/S)-terc-butilo 6-amino-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



Una mezcla de $NiCl_2$ (373 mg, 2,88 mmol) y el intermedio C-6A (346 mg) en MeOH (12 mL) se enfrió a $-35^\circ C$ y $NaBH_4$ (1,09 g, 28,8 mmol) se añadió en porciones a la mezcla de reacción. Tras la adición completa de $NaBH_4$, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con H_2O . 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_4 , 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 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 226,2; m/z encontrado 227,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

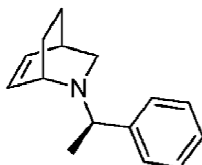
Intermedio C-7B: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-amino-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato



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 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 226,2; m/z encontrado 227,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

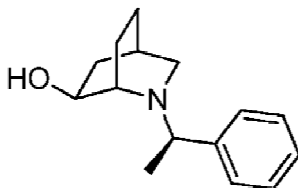
Vías alternativas (2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ol):

Intermedio C-8: (R/S)-2-((R)-1-feniletilo)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-eno



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_2O (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. Después, se añadieron formaldehído acuoso (4,06 ml, 54,6 mmol, 37% en peso en H_2O) 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_2O y la mezcla de reacción en bruto se extrajo con Et_2O (2 x). La fase acuosa se basificó con KOH, se extrajo con Et_2O (2 x), se saturó con NaCl sólido, y se extrajo una vez más con Et_2O . Los orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , 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_3) 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 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$, 213,2; M/z 214,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

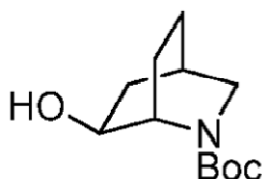
Intermedio C-9: (R/S)-2-((R)-1-feniletilo)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-ol



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 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M de $\text{BH}_3\text{-THF}$ 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 $\text{BH}_3\text{-THF}$, la mezcla de reacción se agitó a 0°C

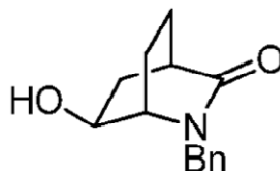
durante 2 h. Entonces, el exceso de BH_3 se inactivó con una solución de THF- H_2O . Se añadió una solución de 4 M NaOH (8 mL) seguido de la adición gota a gota de H_2O_2 (30% p/p en H_2O , 8 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 2 h. La mezcla bifásica se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadió K_2CO_3 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_2O y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Entonces los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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_3) 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 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$, 231,2; m/z encontrado 232,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



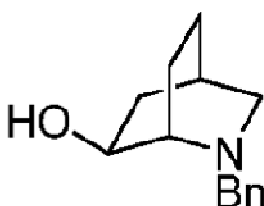
Intermedio C-10 se preparó de manera análoga al Intermedio C-3 sustituyendo el intermedio racemato de C-2 para Intermedio C-9 esclémico. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 227,2; m/z encontrado 172,2 $[\text{M}+2\text{H-tBu}]^+$. Intermedio C-10 se puede llevar adelante 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.

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



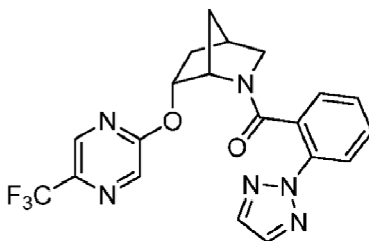
Intermedio C-11 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento en US3674793. Una mezcla de éster metílico de ácido 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (268,0 g, 1,72 mol) y bencilamina (170,0 g, 1,58 mol) en etanol (1,3 L) se calentó a reflujo durante 20 h y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo 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_4 , 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 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 231,1; m/z encontrado 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

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



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 C₁₄H₁₉NO, 217,2; m/z 218,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆). 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 quiral SFC como se describió anteriormente. El compuesto de acuerdo con la invención se divulga en el Ejemplo 27, otros Ejemplos se divulgan adicionalmente por referencia.

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

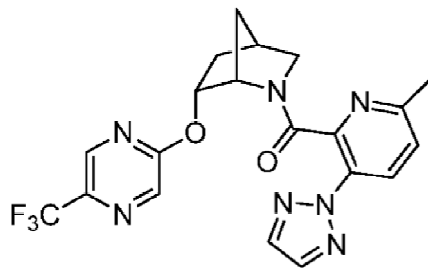


Etapas A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-8 (100 mg, 0,469 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (28 mg, 0,70 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (0,087 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 NH₄Cl y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₆H₂₀F₃N₃O₃, 359,1; m/z encontrado 304,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H 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).

Etapas B: (R/S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₁H₁₂F₃N₃O, 259,1; m/z encontrado 260,1 [M+H]⁺.

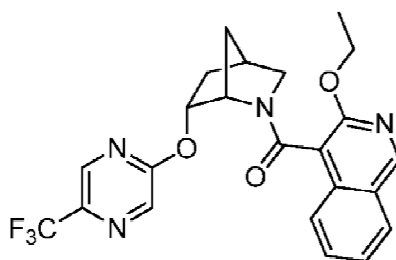
Etapas C: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (43 mg) y el intermedio A-1 (24 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,4 mL, 2,32 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol). 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 C₂₀H₁₇F₃N₆O₂, 430,1; m/z encontrado 431,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



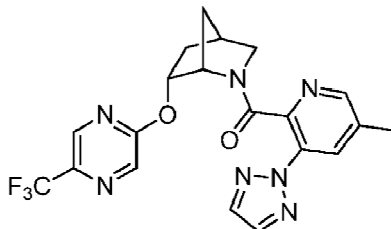
Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario A-1 con intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$, 445,1; m/z encontrado 446,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), rotámero mayor) reportó δ 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).

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



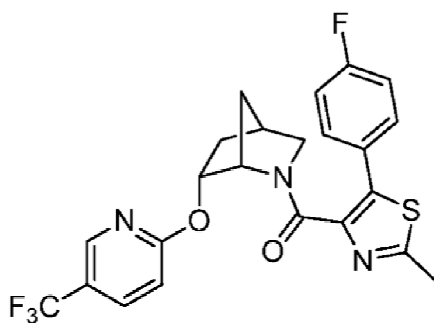
Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-21. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$, 458,2; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,72 (d, J = 0,8 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).

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$, 445,1; m/z encontrado 446,1 $[M+H]^+$. 1H 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).

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

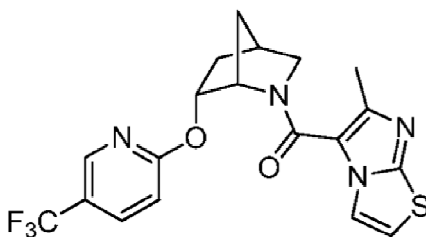


Etapa A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedio B-8 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (56 mg, 1,41 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (340 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 NH₄Cl, se diluyó con H₂O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₇H₂₁F₃N₂O₃, 358,2; m/z encontrado 359,2 [M+H]⁺. ¹H 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).

Etapa B: (R/S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₂H₁₃F₃N₂O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]⁺.

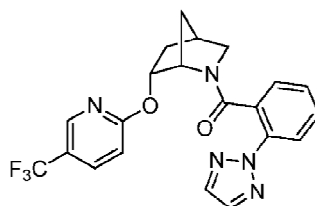
Etapa C: (R/S)-(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Para el compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-14 (24 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol). Tras completarse, la reacción se diluyó con H₂O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₂₃H₁₉F₄N₃O₂S, 477,1 m/z 478,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

Ejemplo 6: (R/S)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



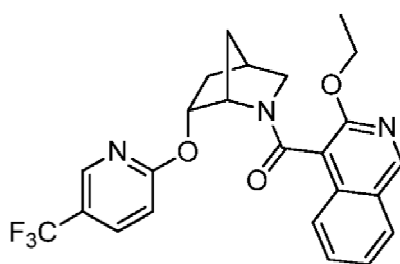
Preparado análogamente al Ejemplo 5 sustituyendo el intermedio A-14 con intermedio A-17. MS (ESI) masa calc. para C₁₉H₁₇F₃N₄O₂S, 422,1; m/z encontrado 423,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,08 (s ancho, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 6,68 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,53 - 6,41 (m, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 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).

Ejemplo 7: (R/S)-(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



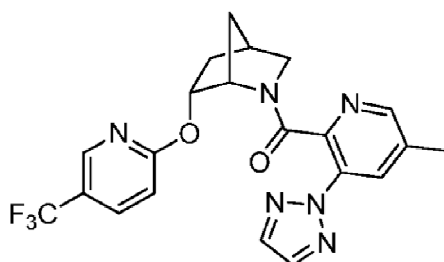
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-1. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,2; m/z encontrado 430,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 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-etoxiisquinolina-4-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

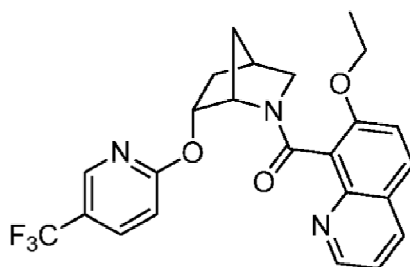
Ejemplo 9: (R/S)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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 $[M+H]^+$. 1H 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,

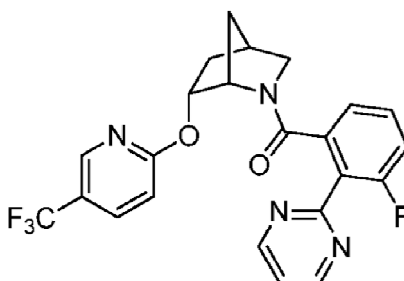
2H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,0, 1,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 3H).

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



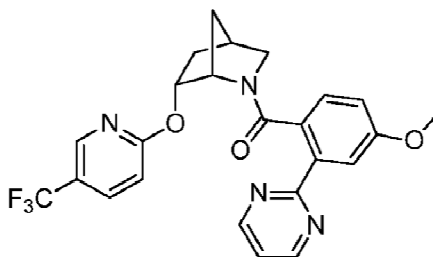
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-25. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$, 457,2; m/z encontrado 458,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 11: (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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámetro 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).

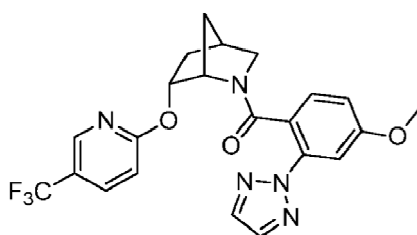
Ejemplo 12: (R/S)-(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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). T₃P (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 NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO₃, salmuera saturada, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (9,3 mg). MS (ESI) masa calc. para C₂₄H₂₁F₃N₄O₃, 470,2; m/z encontrado 471,2 [M+H]⁺. ¹H 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).

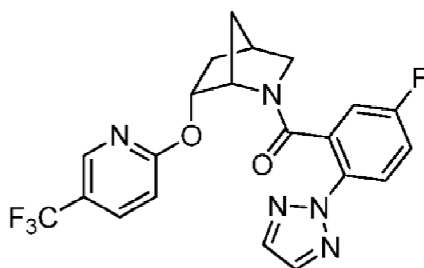
Ejemplo 13: (R/S)-4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando intermedio A-5. MS (ESI) masa calc. para C₂₂H₂₀F₃N₅O₃, 459,1; m/z encontrado 460,2 [M+H]⁺. ¹H 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).

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

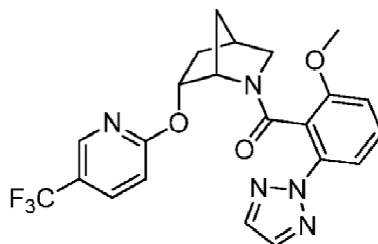
Ejemplo 14: (R/S)-5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₁₇F₄N₅O₂, 447,1; m/z encontrado 448,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

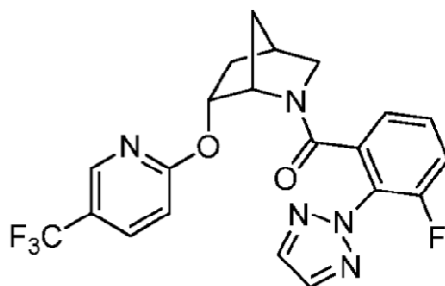
Un ORTEP del Ejemplo 14 se representa en la Figura 2.

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



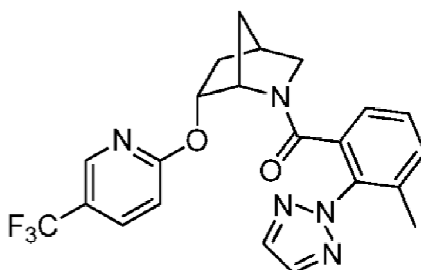
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-13. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$, 459,2; m/z encontrado 460,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero importante informado) δ 8,00-7,95 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 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).

Ejemplo 16: (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



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

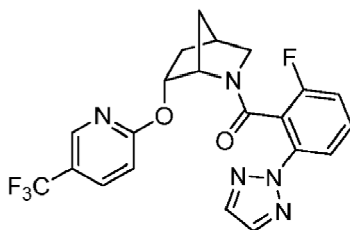
Ejemplo 17: (R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

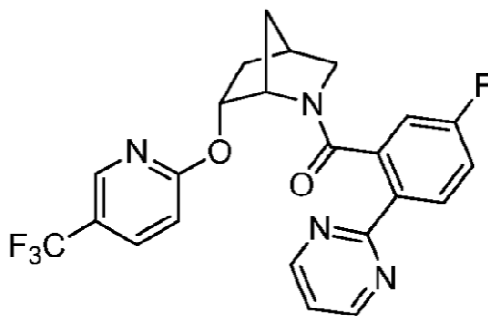
Ejemplo 18: (R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



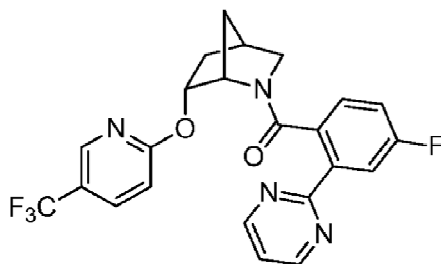
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado 448,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 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).

Ejemplo 19: (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



Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-7. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z 459,2 $[M+H]^+$. 1H 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).

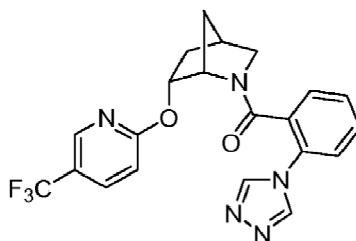
Ejemplo 20: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z 459,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de

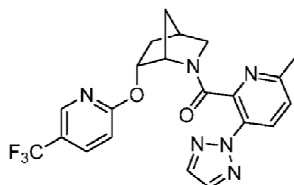
rotámeros (0,84: 0,16), rotámero mayor informado) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 1H), 6,63-6,55 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,9 (m, 1H), 3,65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

Ejemplo 21: (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



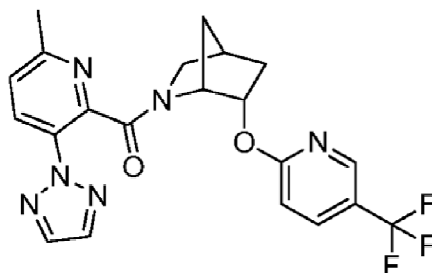
Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,1 m/z 430,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,84: 0,16), rotámero mayor reportado) δ 8,44 (s, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,80 (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).

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z encontrado 445,1 $[M+H]^+$. 1H 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).

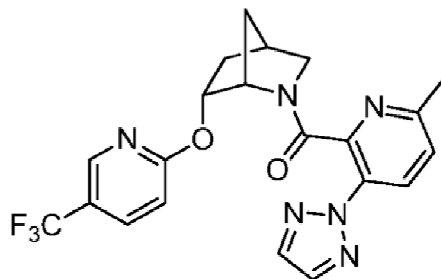
Ejemplo 23: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R, 4S, 6S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



El compuesto del título, configuración absoluta confirmada por el Ejemplo 25, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna Chiralpak IC (5 μ m 250 x 21 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% CO_2 , y una velocidad de flujo de 40 mL/min (temperatura =

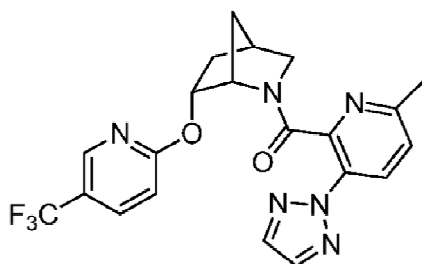
40°C). La elución se monitorizó siguiendo la absorbancia a 270 nm. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiralpak IC (5µm 250 x 4,6 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% de CO₂, y una tasa de flujo de 2 mL/min durante 45 minutos (temperatura = 40°C). La elución se 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 C₂₁H₁₉F₃N₆O₂, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]⁺. datos de ¹H RMN está 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



El compuesto del título, configuración absoluta confirmada por el Ejemplo 25, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna Chiralpak IC (5µm 250 x 21 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% CO₂, 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 Chiralpak IC (5µm 250 x 4,6 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% de CO₂, 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 C₂₁H₁₉F₃N₆O₂, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]⁺. Datos de ¹H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



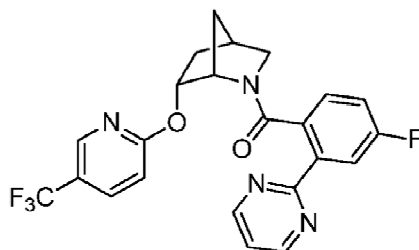
Etapas A: (1S, 4R, 6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (422 mg, 1,98 mmol) disuelto en DMF (8 mL) se añadió NaH (119 mg, 2,97 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (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 NH₄Cl, se diluyó con H₂O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₇H₂₁F₃N₂O₃, 358,2; m/z encontrado 359,2 [M+H]⁺ ¹H 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-azabicyclo[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). Después 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 $[M+H]^+$.

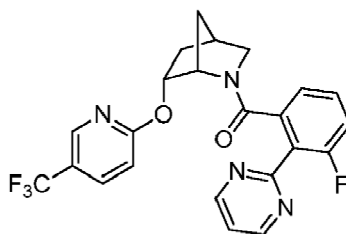
Etapa C: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S, 4R, 6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona al compuesto del título de la etapa B (100 mg) y el intermedio A-20 (84 mg, 0,37 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (0,3 ml, 1,74 mmol) y HATU (142 mg, 0,37 mmol). Tras completarse, la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con $MgSO_4$, 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 (5 μm 250 x 4,6 mm), fase móvil de 20% de EtOH: 80% de CO_2 , 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 $[M+H]^+$. datos 1H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



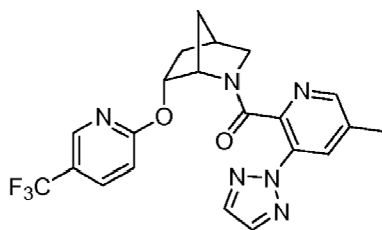
Preparado análogamente con el Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z 459,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 8,8 0 (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



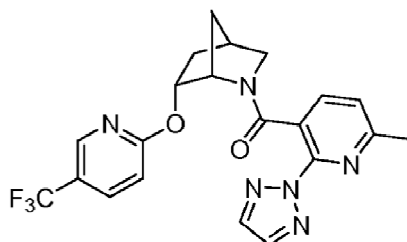
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z 459,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 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).

Ejemplo 28: (5-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



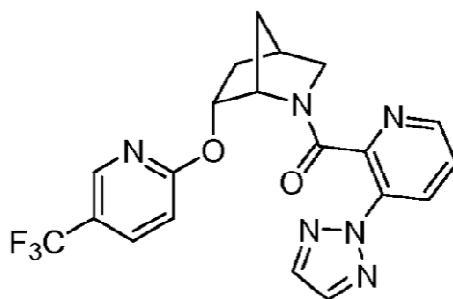
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2 m/z 445,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 7,98-7,92 (m, 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).

Ejemplo 29: (6-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



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

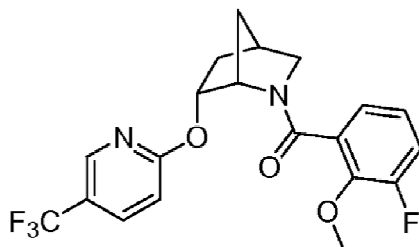
Ejemplo 30: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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 $[M+H]^+$. 1H 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

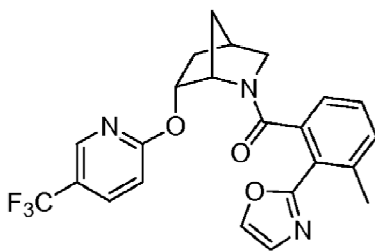
- 2,19 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 3H).

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



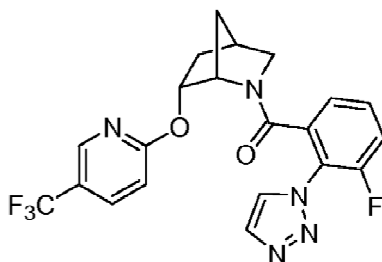
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-18. MS (ESI) masa calc. $C_{20}H_{18}F_4N_2O_3$, 410,1 m/z 411,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,01-7,97 (m, 1H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

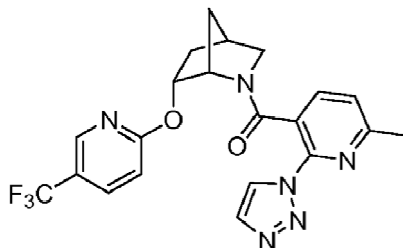
Ejemplo 33: (3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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

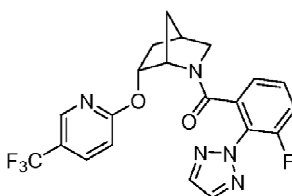
masa calc. $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1 m/z 448,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,76: 0,24), rotámero mayor informado) δ 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (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).

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



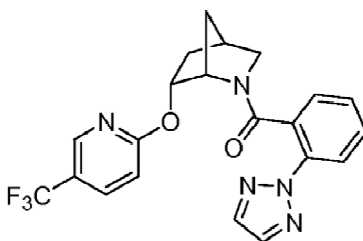
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-4. MS (ESI) masa calc. $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2 m/z 445,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,44 (d, $J = 1,2$ 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).

Ejemplo 35: (3-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



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

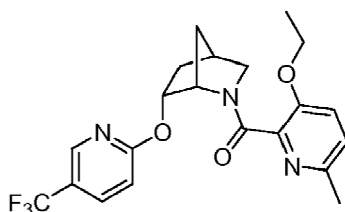
Ejemplo 36: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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

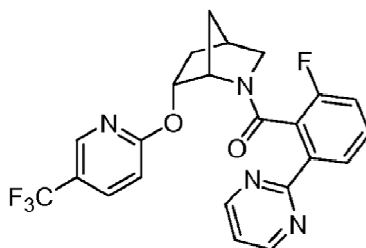
calc. $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,1 m/z 430,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) δ 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 4,99 (dt,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

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



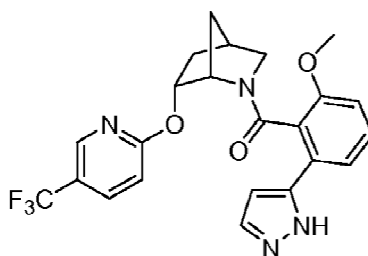
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-8. MS (ESI) masa calc. $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2 m/z 422,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 7,92 - 7,88 (m, 1H), 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).

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



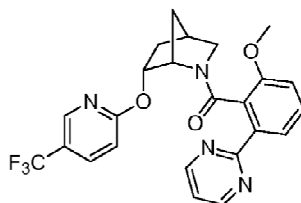
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-6 y sustituyendo purificación por Agilent Prep Method X por cromatografía en gel de sílice (15-80% de EtOAc (con 10% de MeOH) en hexanos). MS (ESI) calc masa d. $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado 459,1 $[M+H]^+$. 1H 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, 1H), 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).

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



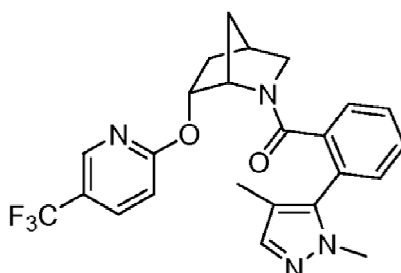
[0355] Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo intermedio A-20 con intermedio A-30. MS (ESI) masa calc. $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$, 458,2; m/z encontrado 459,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (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).

Ejemplo 40: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



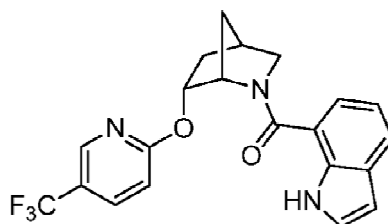
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-24. MS (ESI) masa calc. $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$, 470,2; m/z encontrado 471,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM NH_4OH durante 2 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). T_R = 2,01 y 2,24 min (principales rotámeros) a 254 nm.

Ejemplo 41: (2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-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 intermedio A-31. MS (ESI) masa calc. $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$, 456,2; m/z encontrado 457,2 $[M+H]^+$. 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).

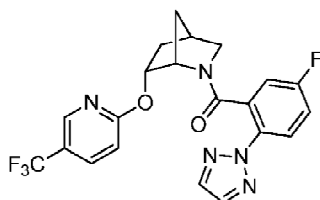
Ejemplo 42: (1H-indol-7-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (400

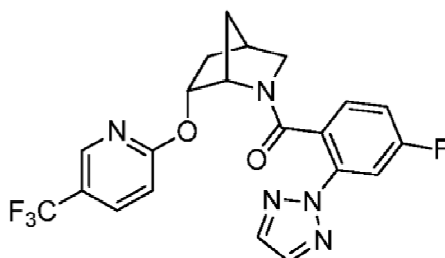
MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 7,92 (br. s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 5,06 (dt, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 4,67 (br s, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



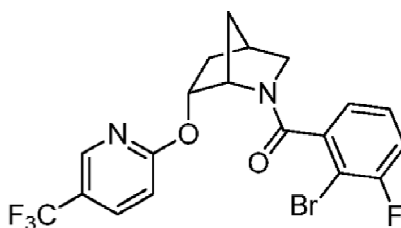
[0363] Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₁₇F₄N₅O₂, 447,2; m/z encontrado 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,09 - 8,03 (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



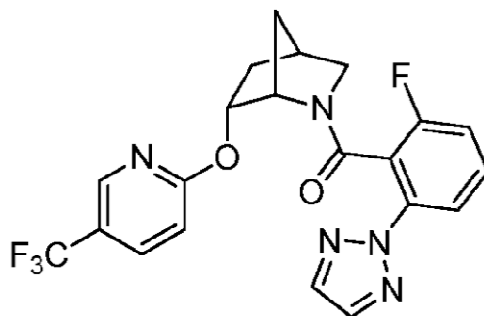
[0365] Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-12. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₁₇F₄N₅O₂, 447,2; m/z encontrado 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,13 - 8,7 (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



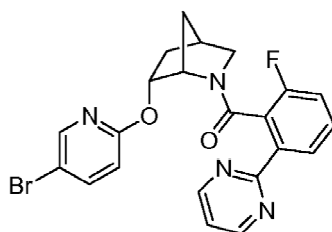
Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo intermedio A-20 con intermedio A-32. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$, 458,0; m/z encontrado 459,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



[0369] Preparado análogicamente 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 $[M+H]^+$. 1H 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-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona



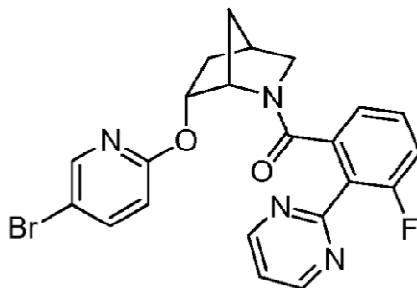
Etapas A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (101 mg, 0,474 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (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_4Cl , se diluyó con H_2O , y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con $MgSO_4$, 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 $[M+H]^+$. 1H 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, 0,25H), 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).

Etapas B: (1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

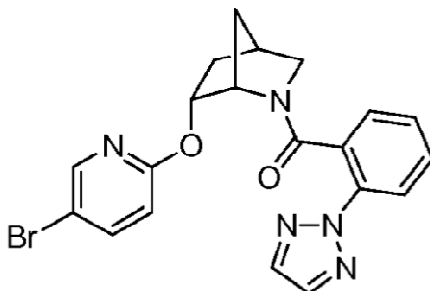
Etapa C: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-6 (24 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,25 mL, 1,45 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol). Al finalizar la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con $MgSO_4$, 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 $[M+H]^+$. 1H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona



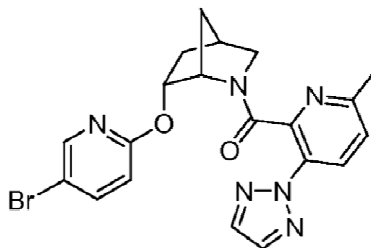
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$, 468,1; m/z encontrado 469,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88 : 0,12), rotámero mayor informado) 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



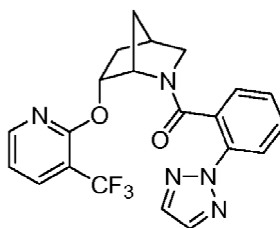
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-1. MS (ESI) masa calc. $C_{20}H_{18}BrN_5O_2$, 439,1; m/z encontrado 440,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 7,85 (dd, 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

Ejemplo 51: (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



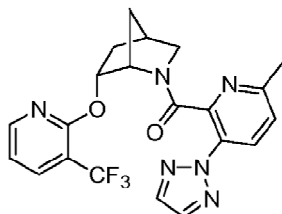
Etapas A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,474 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron 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. Después de calentarse a 70°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl , se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $[M+2H-tBu]^+$. 1H 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).

Etapas B: (1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

Etapas C: (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. 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_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $[M+H]^+$. 1H 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,

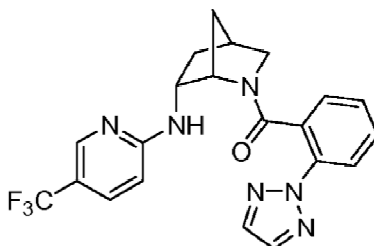
1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 1H).

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



Preparado análogamente al Ejemplo 51 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z encontrado 445,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,72: 0,28), rotámero mayor informado) δ 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



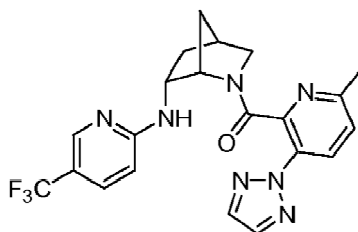
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (9 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0,035 mmol) y BINAP racémico (22 mg, 0,035 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min. Después, se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (159 mg, 0,874 mmol), intermedio B-10 (204 mg), y terc-butoxido 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 $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$, 357,2; m/z encontrado 358,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 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-azabicyclo[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). Después 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 $C_{12}H_{14}F_3N_3$, 257,1; m/z encontrado 258,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: (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. 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 H_2O y la capa acuosa se extrajo con 4: 1 de EtOAc/hexanos (33x). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_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. $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,2; m/z encontrado 429,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , Compuesto presenta como

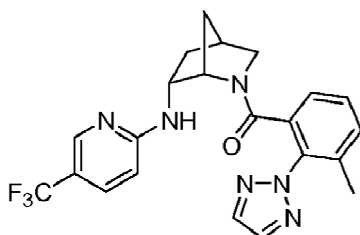
una mezcla de rotámeros, mayor rotámero informado) δ 8,10 (s, 2H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,56 (m, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 1,23 - 1,03 (m, 2H), * 1 H enterrado bajo el pico de DMSO- d_6 .

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



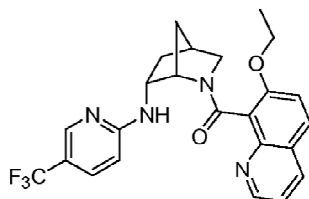
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-20 y sustituyendo purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calc. $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvieron en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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-azabicyclo[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. $C_{22}H_{21}F_3N_6O$, 442,2; m/z encontrado 443,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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.

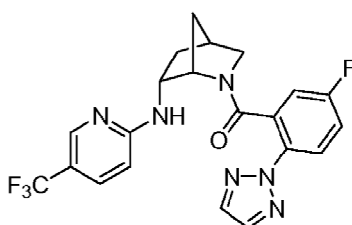
Ejemplo 56: (7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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. $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$, 456,2; m/z encontrado 457,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge

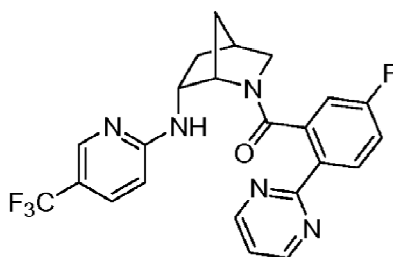
C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH_4OH 20 mM durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). TR = 6,45 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

5 Ejemplo 57: (5-fluoro-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



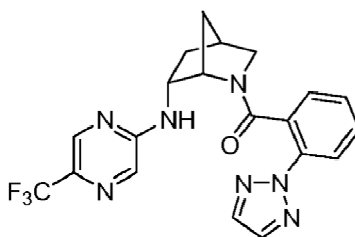
20 Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$, 446,1; m/z encontrado 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,95 (s, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (dd, 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-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



45 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. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$, 457,2; m/z encontrado 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, Compuesto presenta como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), rotámetro 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 $\text{DMSO}-\text{d}_6$.

50 Ejemplo 59: (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

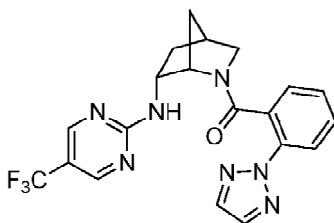


Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-10 (44 mg) y 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (45 mg, 0,25 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió K₂CO₃ (43 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentarse a 70°C durante 3,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₆H₂₁F₂N₄O₂, 358,2; m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina • 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). Después de 1,5 h adicionales 4 M HCl en dioxano (2 mL) se añadió. Después 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 C₁₁H₁₃F₃N₄, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]⁺.

Etapa C: (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. 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 H₂O y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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. C₂₀H₁₈F₃N₇O, 429,2; m/z encontrado 430,2 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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 (rotámetro 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



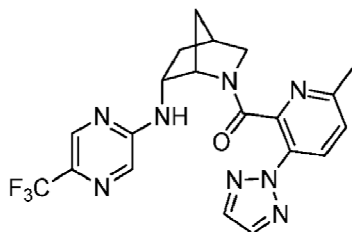
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (218 mg, 1,03 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina (225 mg, 1,23 mmol) y Et₃N (0,21 ml, 1,54 mmol), 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 H₂O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado 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 (263 mg, 0,734 mmol, 71%). MS (ESI) masa calc. para C₁₆H₂₁F₃N₄O₂; 358,2, m/z encontrado 303,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H 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-azabicyclo[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 C₁₁H₁₃F₃N₄, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]⁺.

Etapa C: (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. 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 H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se somete

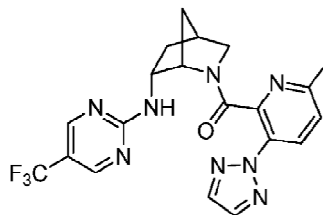
directamente a purificación mediante Método X Agilent Prep para dar el compuesto del título (34 mg). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,2; m/z encontrado, 430,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH_4OH 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 (rotámetro 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



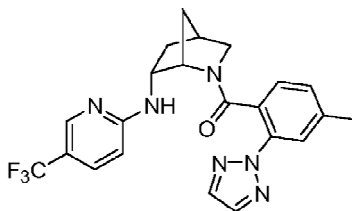
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-40 intermedio. MS (ESI): masa calculada. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámetro mayor informado) 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).

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

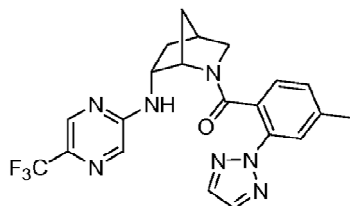


Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado, 445,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,73: 0,27), rotámetro mayor informado) 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).

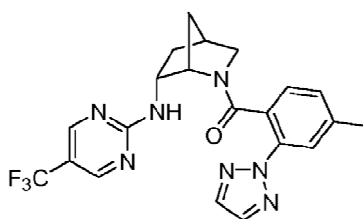
Ejemplo 63: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



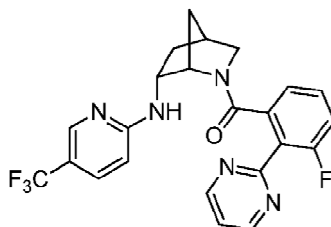
Ejemplo 64: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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

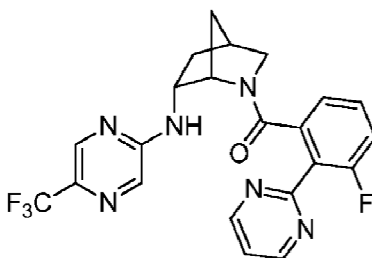


Ejemplo 66: (3-fluoro-2-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



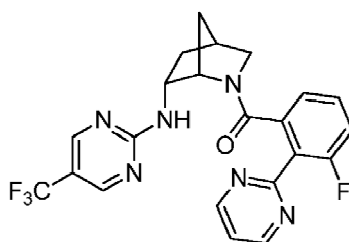
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) 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-((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



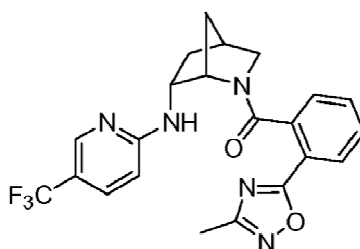
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

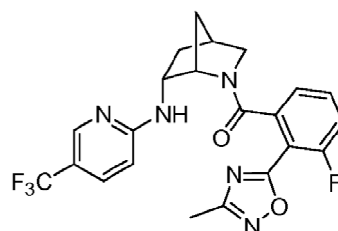


Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 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).

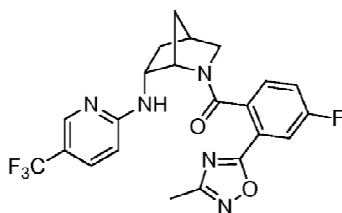
Ejemplo 69: (2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



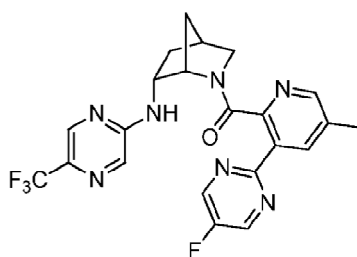
Ejemplo 70: (3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



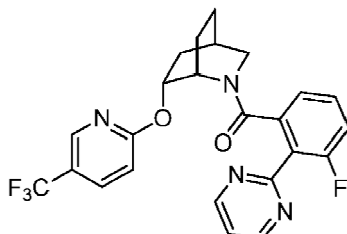
Ejemplo 71: (4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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

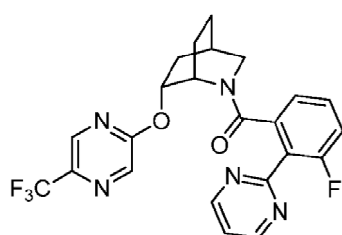


Ejemplo 73: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



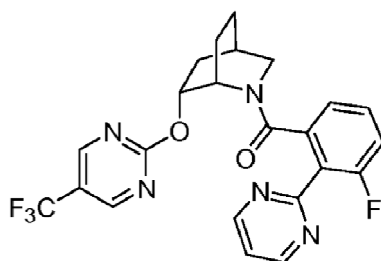
Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. La pureza enantiomérica del compuesto del título se confirmó mediante SFC analítica usando una columna Chiralpak AZ-H (5 mm, 250 x 4,6 mm), fase móvil de 35% de EtOH + (0,2% TEA): 65% de CO₂, y una tasa de flujo 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 C₂₄H₂₀F₄N₄O₂, 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 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 74: (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

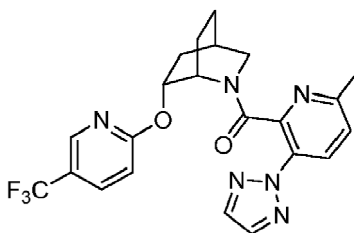


Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$, 473,2; m/z encontrado, 474,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

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



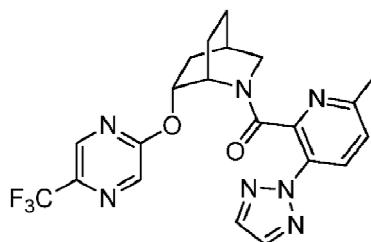
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (196 mg, 0,862 mmol) disuelto en DMF (7 mL) se añadió NaH (69 mg, 1,7 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (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_4Cl y se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con $MgSO_4$, 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 $[M+H]^+$.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

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-azabicyclo[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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM NH_4OH 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 (rotámetro 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-

azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

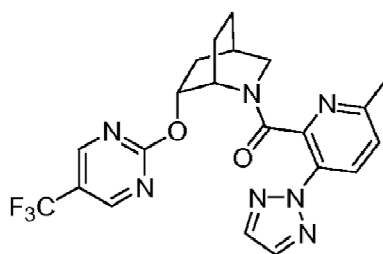


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (52 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (18 mg, 0,46 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (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_4Cl y se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con MgSO_4 , 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 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 373,1; m/z encontrado 317,9 $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$.

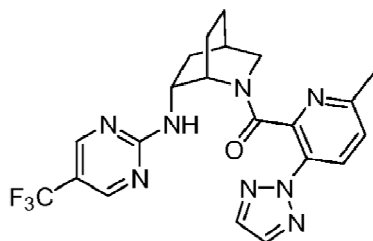
Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (75 mg, 0,20 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,25 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla 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 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 273,1; m/z encontrado 274,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: (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. 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 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$, 459,2; m/z encontrado, 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 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).

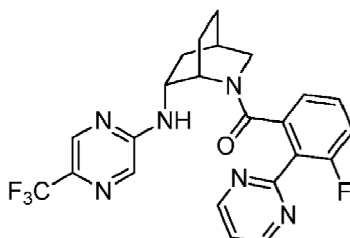
Ejemplo 78: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



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

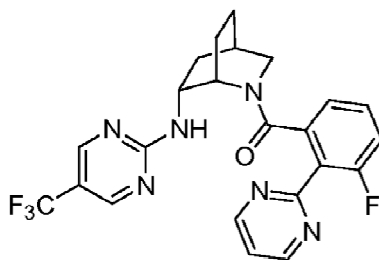


Ejemplo 80: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

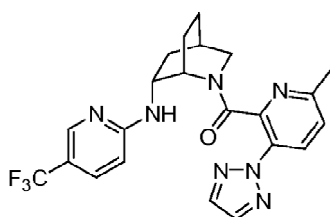


Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada. para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

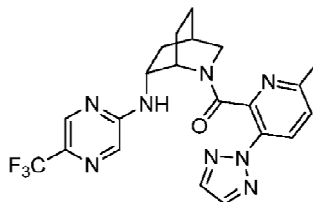
Ejemplo 81: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



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



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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

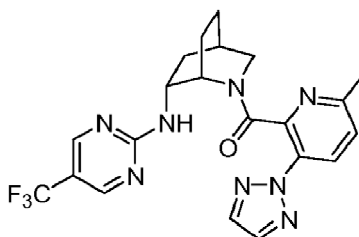


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio C-7B (193 mg, 0,853 mmol) en MeCN (4 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (0,1 mL, 0,82 mmol) y Et₃N (0,14 mL, 1,02 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a reflujo 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 C₁₇H₂₃F₃N₄O₂; 372,2, m/z encontrado 373,2 [M+H]⁺.

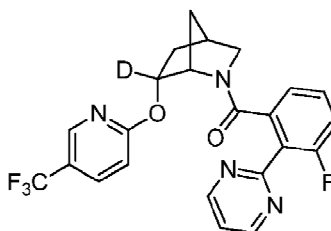
Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-amina·xHCl. Al compuesto del título de la etapa A (245 mg, 0,658 mmol) en EtOAc (8 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,82 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto título de la etapa B (179 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C₁₂H₁₅F₃N₄, 272,1; m/z encontrado 273,1 [M+H]⁺.

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-azabicyclo[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 C₂₁H₂₁F₃N₈O, 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) μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH 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 = 5,97 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

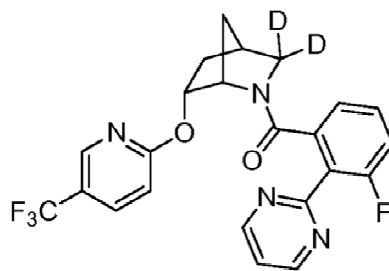


Ejemplo 85: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-(6-²H)-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



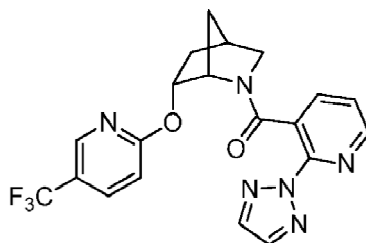
Preparado análogamente al Ejemplo 27, donde se lleva a cabo la reducción de la B-5 intermedio con NaBD₄ en lugar de L-Selectrida. MS (ESI): masa calculada. para C₂₃H₁₇DF₄N₄O₂, 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), 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-azabicyclo[2.2.1]-(3-²H, ²H) heptano-2-ilo)metanona.



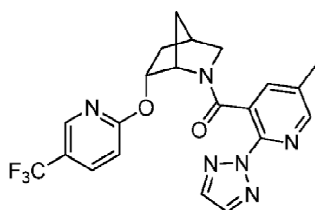
Preparado de manera análoga al Ejemplo 27, donde la reacción de Diels-Alder a intermedio B-1 se lleva a cabo con formaldehído-d₂ en lugar de formaldehído. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₁₆D₂F₄N₄O₂, 460,1; m/z encontrado, 461,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



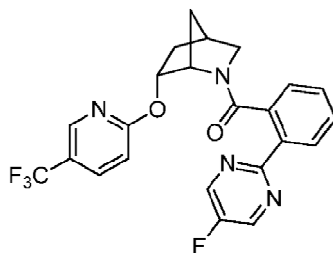
Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-39. MS (ESI): masa calculada. para C₂₀H₁₇F₃N₆O₂, 430,1; m/z encontrado, 431,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-D₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,43 (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



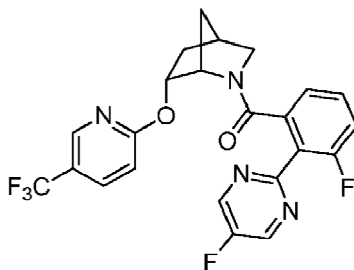
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-38. MS (ESI): masa calculada. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), rotámero mayor reportado) 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-azabicyclo [2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



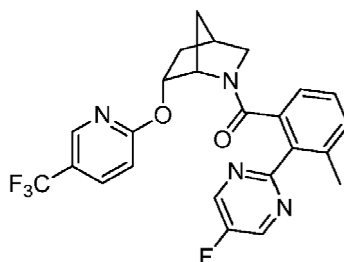
Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo intermedio A-20 por intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 459,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- D_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) 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.



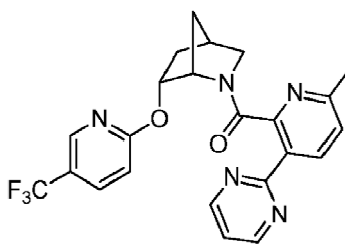
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con A-35 intermedio. MS (ESI): masa calculada. para $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$, 476,1; m/z encontrado, 477,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) 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.



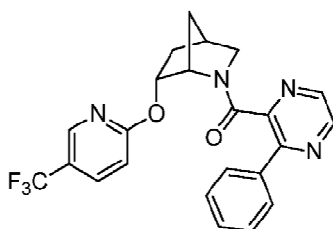
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-36. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z encontrado, 473,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) 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).

Ejemplo 92: (6-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.



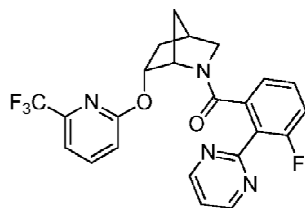
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con A-41 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , presente compuesto como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) 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).

Ejemplo 93: (3-fenilpirazina-2-ilo)((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-43. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$, 440,1; m/z encontrado, 441 0,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

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

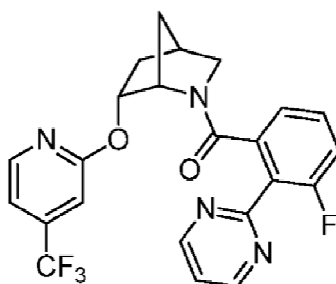


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (50 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (1 mL) se añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con 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 NH₄Cl, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₇H₂₁F₃N₂O₃, 358,2; m/z encontrado 303,1 [M+2H-*t*Bu]⁺.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-*x*HCl. 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 C₁₂H₁₃F₃N₂O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]⁺.

Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 H₂O 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 C₂₃H₁₈F₄N₄O₂, 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄, 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



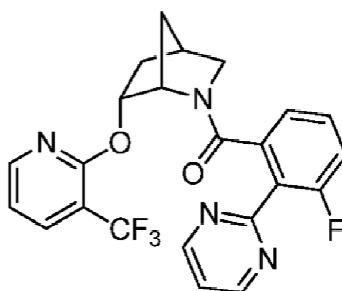
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron 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 NH₄Cl, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₇H₂₁F₃N₂O₃, 358,2; m/z encontrado 359,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*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-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

10 Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)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_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 459,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



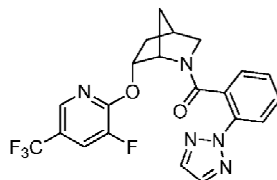
40 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron 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_4Cl , se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z encontrado 303,1 $[M+2H-\text{tBu}]^+$ 1H 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-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

60 Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)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 ml, 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_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 459,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros,

(0,86: 0,14), rotámetro 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

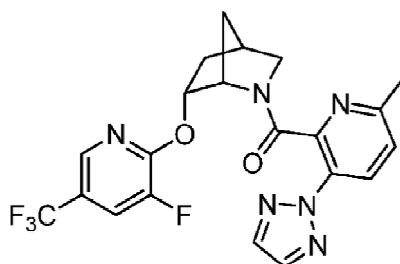


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 se añadió (70 mg, 0,33 mmol) y 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (90 mg, 0,49 mmol) disuelto en DMF (3 mL) NaH (18 mg, 0,46 mmol, 60% dispersión en aceite 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 2,3-5-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 H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₇H₂₀F₄N₂O₃, 376,1; m/z encontrado 321,1 [M+2H-*t*Bu]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de ofrotameros (0,67: 0,33), rotámetro 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).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₂H₁₂F₄N₂O, 276,1; m/z encontrado 277,1 [M+H]⁺.

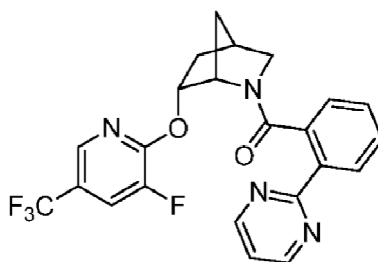
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (28,5 mg) y el intermedio A-1 (19 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,9 mL) se añadió DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O 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 C₂₁H₁₇F₄N₅O₂, 447,1; m/z encontrado, 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámetro 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

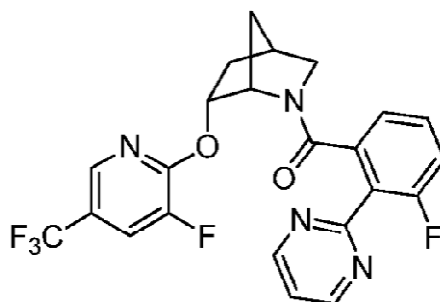


Preparado análogamente al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$, 462,1; m/z encontrado, 463,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79: 0,21), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina 2-ilo)fenilo)metanona.

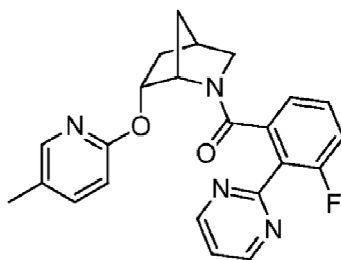


Preparado análogamente al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 459,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) 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.



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 $[M+H]^+$. 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).

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.

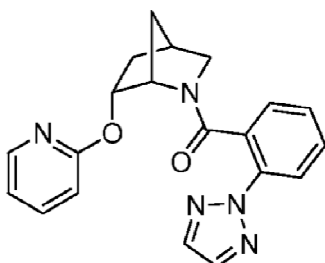


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedios B-5 se añadió (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 mL) NaH (38 mg, 0,95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF 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 NH₄Cl, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante 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 C₁₇H₂₄N₂O₃, 304,2; m/z encontrado 305,1 [M+H]⁺. ¹H 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 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₂H₁₆N₂O, 204,1; m/z encontrado 205,2 [M+H]⁺.

Etapa C: (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. 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 H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₂₃H₂₁FN₄O₂, 404,2; m/z encontrado, 405,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (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).

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



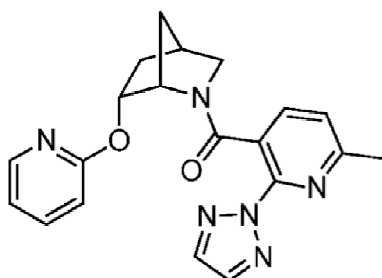
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-(piridina-2-iloxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 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 NH₄Cl, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%,

salmuera, se secaron con Na_2SO_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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 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-azabicyclo[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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

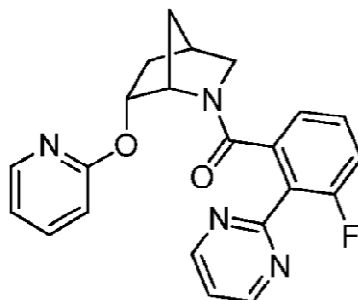
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (23 mg) y el intermedio A-1 (18 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,17 mL, 0,99 mmol) y HATU (36 mg, 0,094 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) δ 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-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-(piridina-2-iloxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



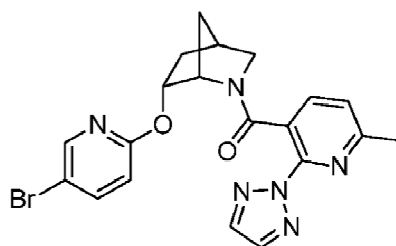
Preparado análogamente al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$, 376,2; m/z encontrado, 377,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92: 0,08), rotámero mayor reportado) δ 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



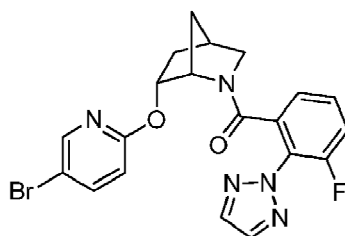
Preparado análogamente al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}FN_4O_2$, 390,1; m/z encontrado, 391,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



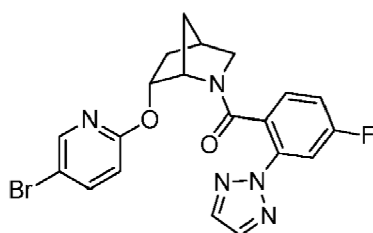
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$, 454,1; m/z encontrado, 455,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



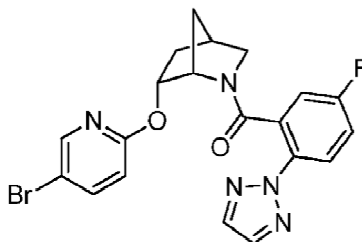
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 0,10), rotámero mayor informado) 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 - 1,9 (m, 1H).

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



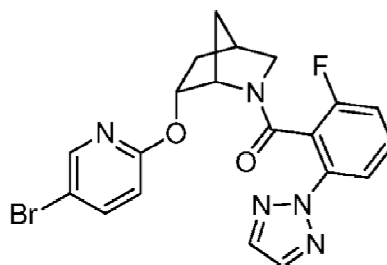
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



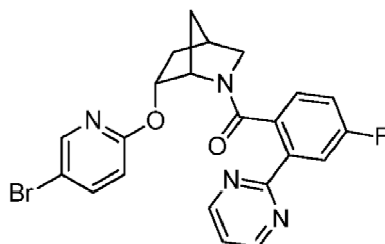
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) 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).

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.



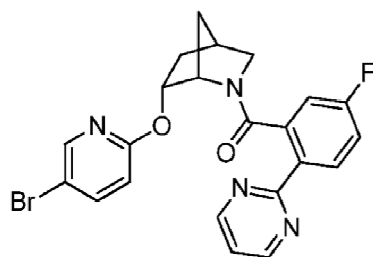
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con A-11 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z encontrado, 458,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) 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).

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.



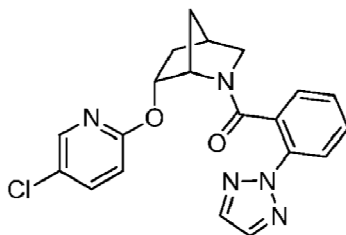
Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$, 468,1; m/z encontrado, 469,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor reportado) 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-azabicyclo[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 $[M+H]^+$. 1H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



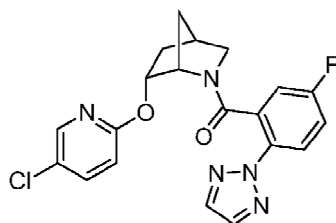
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (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_4Cl , se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $[M+H]^+$. 1H 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-azabicyclo[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 $C_{11}H_{13}ClN_2O$, 224,1; m/z encontrado 225,1 $[M+H]^+$.

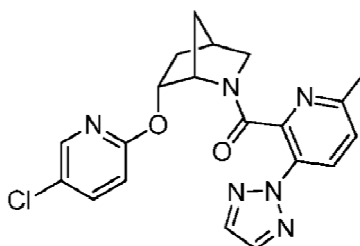
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (32 mg) y el intermedio A-1 (25 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol) y HATU (51 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O 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 $C_{20}H_{18}ClN_5O_2$, 395,1; m/z encontrado, 396,1 $[M+H]^+$. 1H 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-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



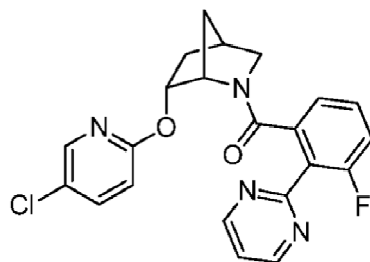
Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}ClFN_5O_2$, 413,1; m/z encontrado, 414,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-D, el compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) 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-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



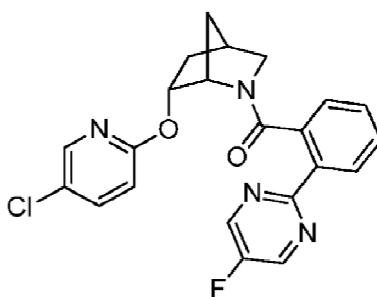
Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con A-40 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{19}ClN_6O_2$, 410,1; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) 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-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



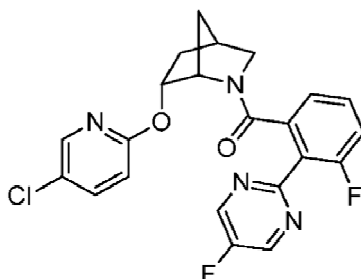
Preparado análogamente al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,84: 0,16), rotámero mayor informado) 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).

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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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, 2 H), 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).

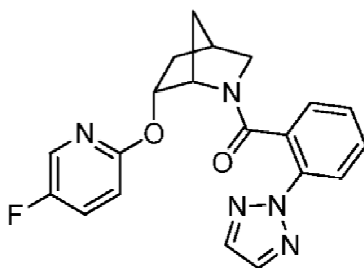
Ejemplo 117: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

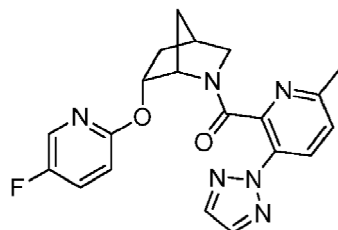


Etapas A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A intermedios B-5 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (41 mg, 1,03 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (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 NH₄Cl, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₆H₂₁FN₂O₃, 308,2; m/z encontrado 309,2 [M+H]⁺. ¹H 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).

Etapas B: (1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₁H₁₃FN₂O, 208,1; m/z encontrado 209,1 [M+H]⁺.

Etapas C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 H₂O 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 C₂₀H₁₈FN₅O₂, 379,1; m/z encontrado, 380,2 [M+H]⁺. ¹H 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).

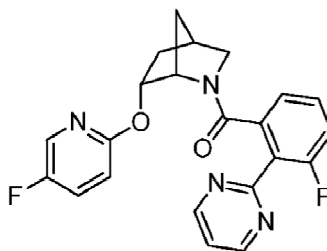
Ejemplo 119: ((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 118 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₉FN₆O₂, 394,2; m/z encontrado, 395,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d,

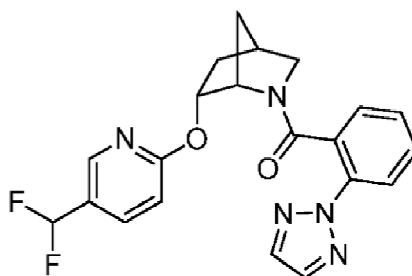
Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 118 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$, 408,1; m/z encontrado, 409,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,98 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,42 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,30 (dt, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 1H).

Ejemplo 121: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

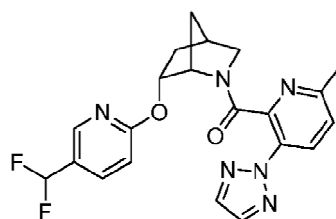


Etapas A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (3 mL) se añadió NaH (41 mg, 1,03 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 mL) y después se añadió piridina 2-cloro-5-(difluorometilo) (0,15 mL, 1,22 mmol) 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_4Cl , se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (76 mg, 0,22 mmol, 24%) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para $C_{17}H_{22}F_2N_2O_3$, 340,2; m/z encontrado 341,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, sólo rotámero mayor informado). δ 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,46 (m, 2H), 5,32 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 3,40 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,40 (dt, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

Etapas B: (1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-xHCl. Al compuesto de título de la etapa A (76 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (4 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (1 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 (74 mg) como un sólido de color blanquecino y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{14}F_2N_2O$, 240,1; m/z encontrado 241,1 $[M+H]^+$.

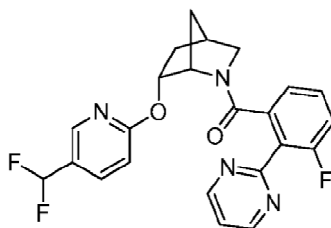
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (24 mg) y el intermedio A-1 (20 mg, 0,095 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (36 mg, 0,095 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₂₁H₁₉F₂N₅O₂, 411,2; m/z encontrado, 412,2 [M+H]⁺. ¹H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



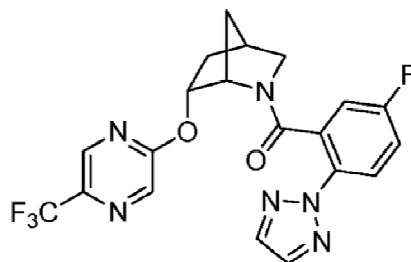
Preparado análogamente al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₀F₂N₆O₂, 426,2; m/z encontrado, 427,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) δ 8,01 (d, 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-azabicyclo[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 C₂₃H₁₉F₃N₄O₂, 440,1; m/z encontrado, 441,2 [M+H]⁺. ¹H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

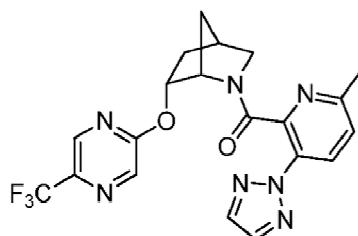


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (125 mg, 0,59 mmol) disuelto en DMF (5 mL) se añadió NaH (47 mg, 1,17 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos los lados del matraz se enjuagaron 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_4Cl , se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 359,2; m/z encontrado 304,0 $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano- $\times\text{HCl}$. 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 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 259,1; m/z encontrado 260,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

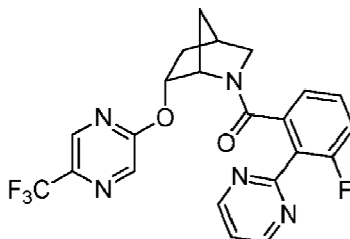
Etapa C: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (24 mg) y el intermedio A-10 (20 mg, 0,097 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (84 mL, 0,49 mmol) y HATU (34 mg, 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_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$, 448,1; m/z encontrado, 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



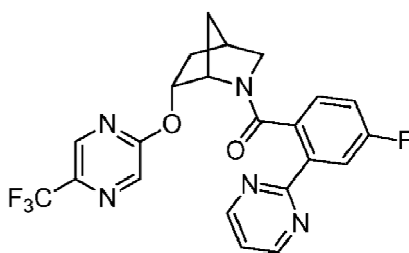
Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$, 445,1; m/z encontrado, 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90: 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



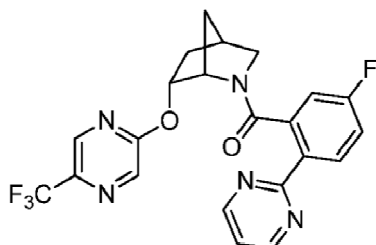
Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z encontrado, 460,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,76: 0,24), mayor rotámero informado) 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).

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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

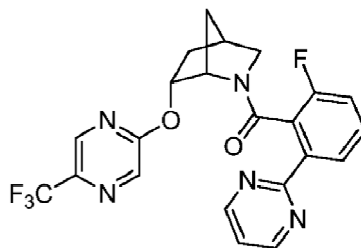
Ejemplo 128: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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,

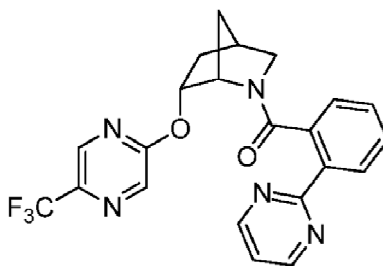
1H).

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



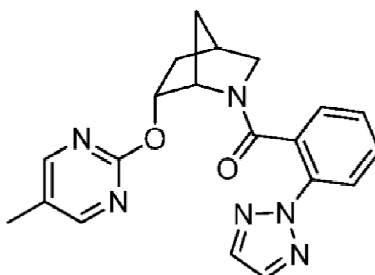
Preparado análogamente al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con A-6 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z encontrado, 460,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,74: 0,26), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



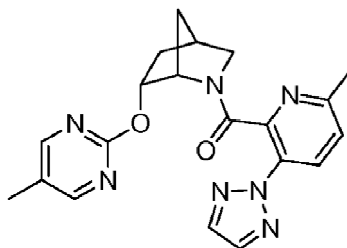
EtapA A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (106 mg, 0,497 mmol) y 2-cloro-5-metilpirimidina (93 mg, 0,72 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (40 mg, 0,99 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral), y la mezcla de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

temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con H₂O, se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₁₆H₂₃N₃O₃, 305,2; m/z encontrado 306,2 [M+H]⁺. ¹H 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-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₁H₁₅N₃O, 205,1; m/z encontrado 206,1 [M+H]⁺.

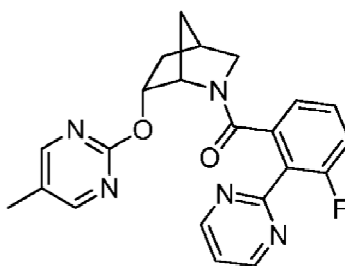
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (34 mg) y el intermedio A-1 (29 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (59 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, 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 C₂₀H₂₀N₆O₂, 376,2; m/z encontrado, 377,2 [M+H]⁺. ¹H 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-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



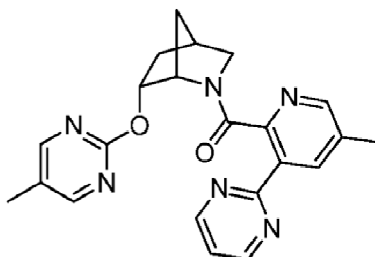
Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₁N₇O₂, 391,2; m/z encontrado, 392,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74: 0,26), rotámero mayor informado) δ 8,04 (d, J = 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-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



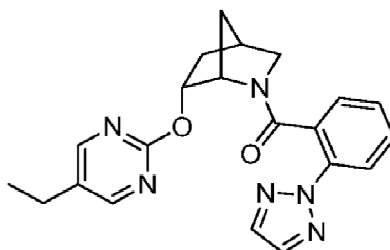
Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}FN_5O_2$, 405,2; m/z encontrado, 406,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,75: 0,25), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



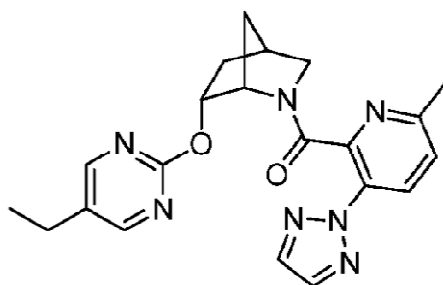
Etapas A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedio B-5 (120 mg, 0,563 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (128 mg, 0,9 mmol), disuelto en DMF (4 mL), se añadió NaH (29 mg, 0,73 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O , se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $[M+H]^+$. 1H 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).

Etapas B: (1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 utilizó incoloro sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{17}N_3O$, 219,1; m/z encontrado 220,1 $[M+H]^+$.

Etapas C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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)

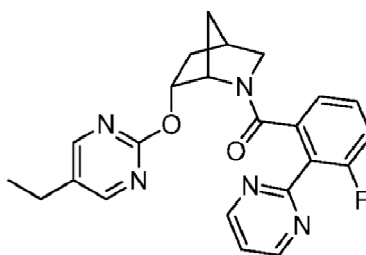
se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) y HATU (61 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (33 mg). MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₂N₆O₂, 390,2; m/z encontrado, 391,2 [M+H]⁺. ¹H 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).

Ejemplo 136: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-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.



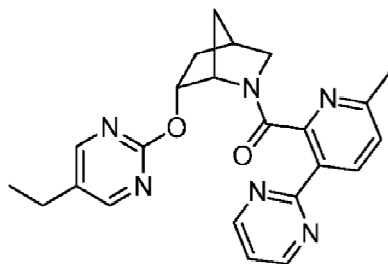
Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-I con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₃N₇O₂, 405,2; m/z encontrado, 406,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,69: 0,31), sólo rotámero mayor informado) δ 8,08 - 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).

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



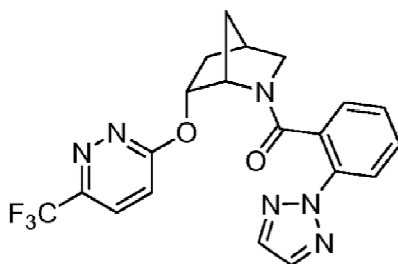
Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₂FN₅O₂, 419,2; m/z encontrado, 420,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), sólo rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, 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.

Ejemplo 138: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

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



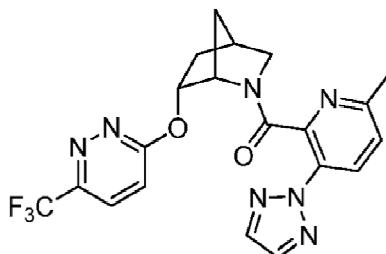
Etapla A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (106 mg, 0,457 mmol) y 3-cloro-6-(trifluorometilo)piridazina (120 mg, 0,66 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (40 mg, 0,99 mmol, dispersión al 60% en aceite 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_4Cl , se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 $[M+2H-tBu]^+$ 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).

Etapla B: (1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

Etapla C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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_2O 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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100

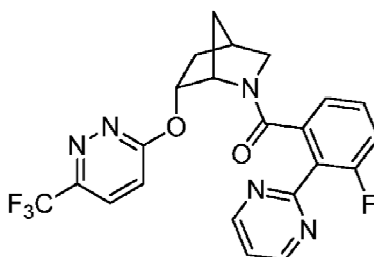
usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T_A = 6,08 min (rotámero mayor) a 254 nm.

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



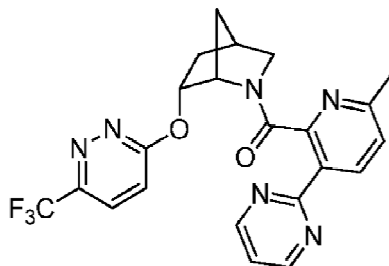
- 20 Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$, 445,1; m/z encontrado, 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla 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-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



- 45 Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$, 459,1; m/z encontrado, 460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H 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).

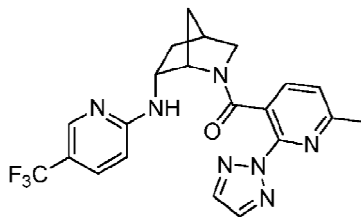
- 50 Ejemplo 142: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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

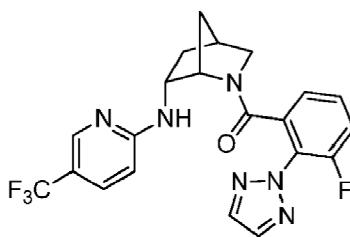
masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$, 456,2; m/z encontrado, 457,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78: 0,22), rotámero mayor informado) δ 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



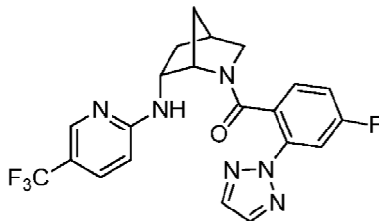
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 mm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

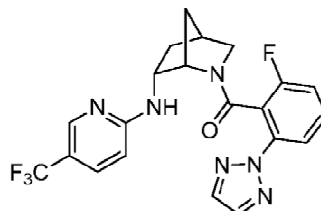
Ejemplo 145: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 2 min y manteniéndose después a 100% de ACN durante 2 min, a una velocidad de flujo de 2,5 mL/min (temperatura =

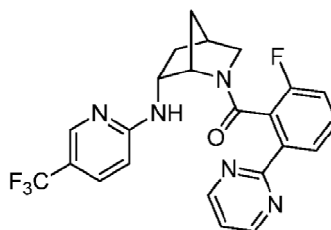
45°C). T_a = 2,05 min a 254 nm.

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



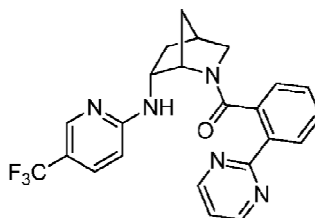
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₁₈F₄N₆O, 446,1; m/z encontrado, 447,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,98 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



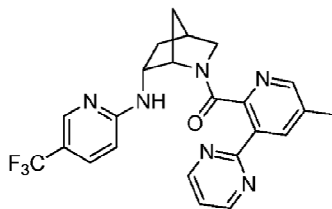
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con A-6 intermedio. M.S. (ES I): masa calculada para C₂₃H₁₉F₄N₅O, 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



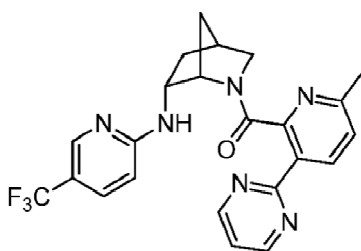
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₀F₃N₅O, 439,2; m/z encontrado, 440,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 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.

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



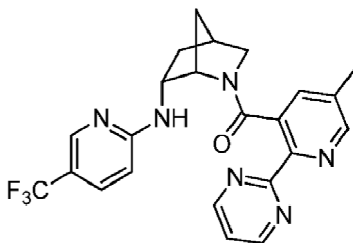
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), sólo rotámero mayor informado) 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 = 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).

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



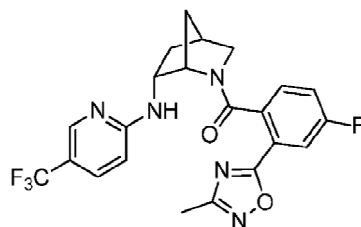
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), sólo rotámero mayor informado) 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).

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



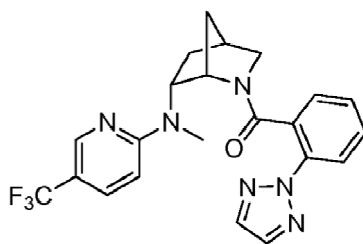
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-46. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 mm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 = 5,33 min (rotámero mayor) a 254 nm.

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



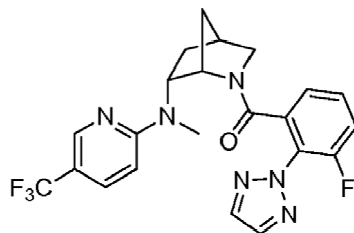
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-51. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$, 461,1; m/z encontrado, 462,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,84 (s, 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 (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).

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



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 Mel (1,5 μ L, 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_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se secaron con Na_2SO_4 , 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , 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 - 1,98 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H).

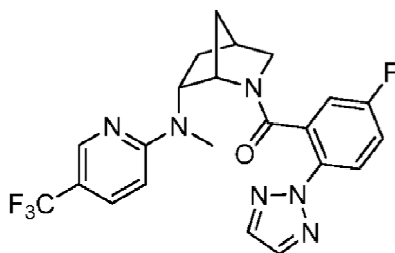
Ejemplo 154: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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).

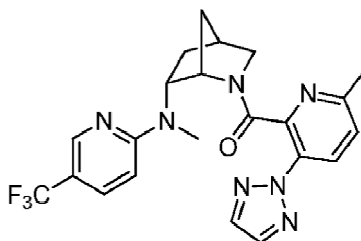
Ejemplo 155: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 C₂₂H₂₀F₄N₆O, 460,2; m/z encontrado, 461,1 [M+H]⁺.

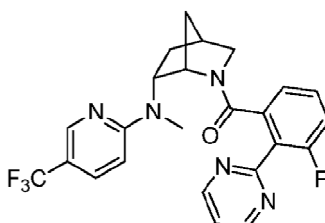
¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



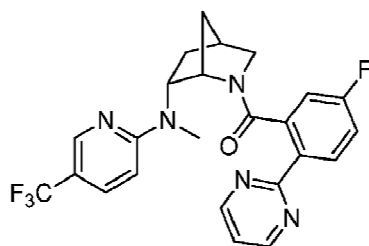
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40 seguido por la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para C₂₂H₂₂F₃N₇O, 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



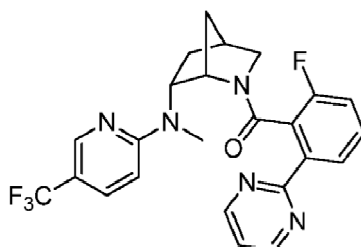
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2 seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z encontrado, 472,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



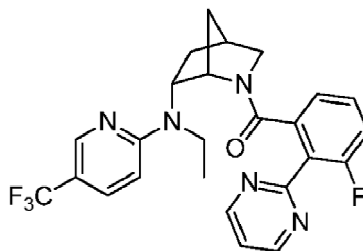
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7, seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



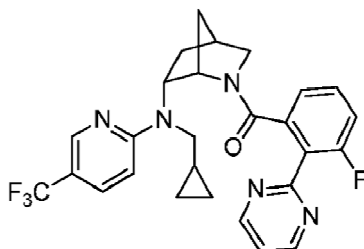
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-6 seguido por la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



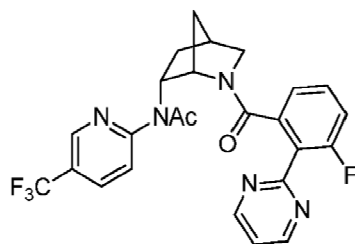
Al compuesto del título del Ejemplo 66 (38 mg, 0,066 mmol) disuelto en DMF (1,3 mL) se añadió NaOtBu (7 mg, 0,072 mmol). Después de 5 minutos, se añadió EtI (5,5 μ L, 0,069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que el material de partida (Ejemplo 66) todavía permanecía. NaH (5 mg, 0,13 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y EtI adicional (5,5 μ L, 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 H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secó con Na₂SO₄, 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 C₂₅H₂₃F₄N₅O, 485,2; m/z encontrado, 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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-((ciclopropilmetilo) (5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3- fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



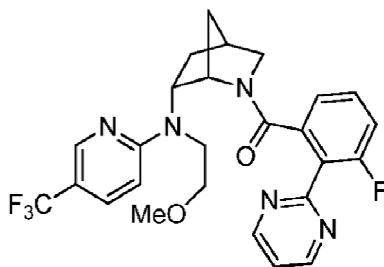
Al compuesto del título del Ejemplo 66 (30 mg, 0,053 mmol) disuelto en DMF (1 mL) se añadió NaH (6 mg, 0,16 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 10 minutos, (bromometilo) ciclopropano se añadió (10 μ L, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción como agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secó con Na₂SO₄, 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 C₂₇H₂₅F₄N₅O, 511,2; m/z encontrado, 512,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)-N-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)acetamida.



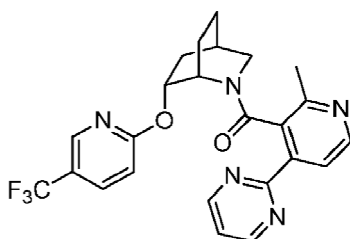
Al compuesto del título del Ejemplo 66 se añadió (30 mg, 0,053 mmol) Ac₂O (0,1 ml, 1,05 mmol), y la mezcla de reacción como se agitó a 100°C durante la noche. Después, la mezcla se concentró y el concentrado se purificó directamente usando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₁F₄N₅O₂, 499,2; m/z encontrado, 500,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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, 1 H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

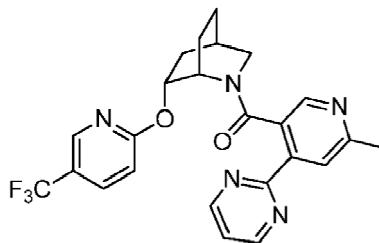


Al compuesto del título del Ejemplo 66 (43 mg, 0,094 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 10 minutos, se añadió éter de metilo 2-cloroetilo (26 ml, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción como agitó a temperatura ambiente durante la noche. 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 H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secó con Na₂SO₄, 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 C₂₆H₂₅F₄N₅O₂, 515,2; m/z encontrado, 516,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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.

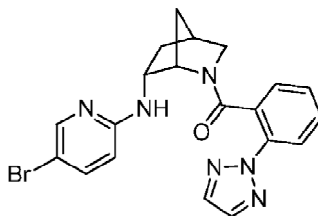
Ejemplo 164: (2-metilo-4-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



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



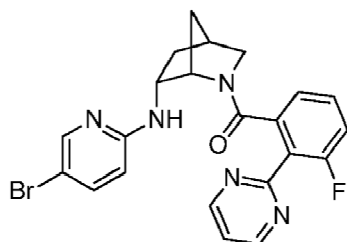
Ejemplo 166: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



EtapA A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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 $\text{PD}_2(\text{dba})_3$ (86 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 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_3) en DCM dio (1S,4R,6R)-N-(5-bromopiridina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina (483 mg). (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$, 367,1; m/z encontrado 370,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina: ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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).

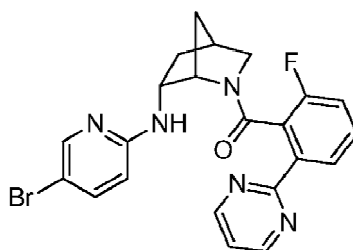
EtapA B: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. A (1S,4R,6R)-N-(5-bromopiridina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina de la Etapa A (70 mg, 0,26 mmol) y intermedio A-1 (63 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (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_2O 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}$, 438,1; m/z encontrado, 439,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4). 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-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



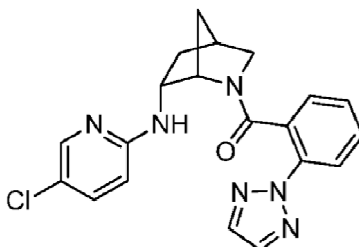
[0638] Preparado análogamente al Ejemplo 166 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}BrFN_5O$, 467,1; m/z encontrado, 470,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) 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.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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.



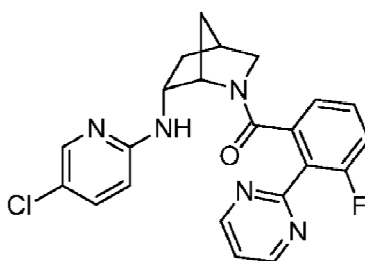
EtapA A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (3 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (6 mg, 0,028 mmol) y BINAP racémico (17 mg, 0,028 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min. Luego, 2-bromo-5-cloro-piridina (90 mg, 0,47 mmol), intermedio B-10 (109 mg), y terc-butoxido 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_3) 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz,

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-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina·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 C₁₁H₁₄ClN₃, 223,1; m/z encontrado 224,1 [M+H]⁺.

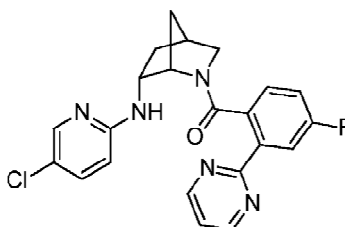
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (40 mg) y el intermedio A-1 (28 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,2 mL, 1,2 mmol) y HATU (56 mg, 0,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O 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 C₂₀H₁₉ClN₆O, 394,1; m/z encontrado, 395,2 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

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



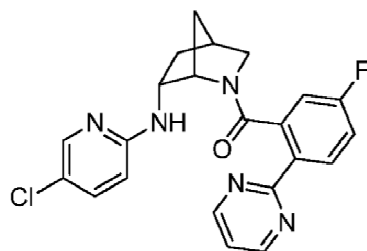
Preparado análogamente al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₉ClFN₅O, 423,1; m/z encontrado, 424,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,84: 0,16), rotámetro mayor informado) δ 8,89 (d, 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



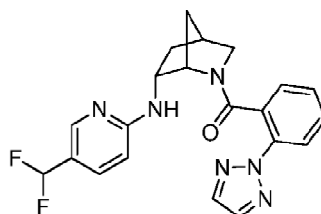
Preparado análogamente al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₉ClFN₅O, 423,1; m/z encontrado, 424,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámetro mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 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-azabicyclo[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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

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

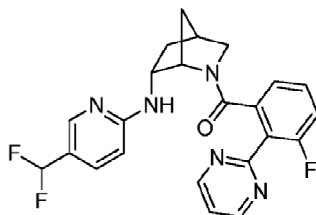


Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado se añadió (6 mL) $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 0,038 mmol) y BINAP racémico (27 mg, 0,043 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min. Después, se añadieron 2-cloro-5-(difluorometilo)piridina (70 mL, 0,59 mmol), intermedio B-10 (137 mg), y terc-butoxido 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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.

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina·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). Después 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 $[M+H]^+$.

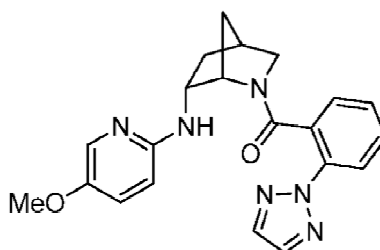
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (33 mg) y el intermedio A-1 (24 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (0,11 mL, 0,63 mmol) y HATU (44 mg, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O 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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 = 1,83 y 2,03 min (principales rotámeros) a 254 nm.

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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

Ejemplo 175: (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.

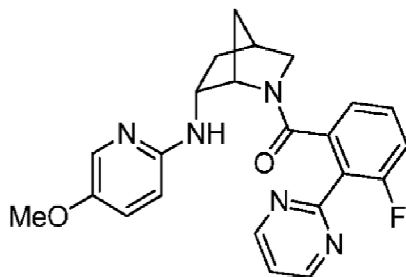


Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado (4 mL) se añadió $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0,038 mmol) y BINAP racémico (24 mg, 0,038 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N_2 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-butoxido 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_3) 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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 $[M+H]^+$.

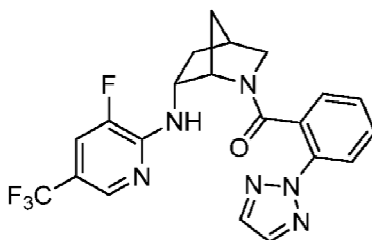
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-1 (21 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,10 μ L, 0,55 mmol) y HATU (39 mg, 0,10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



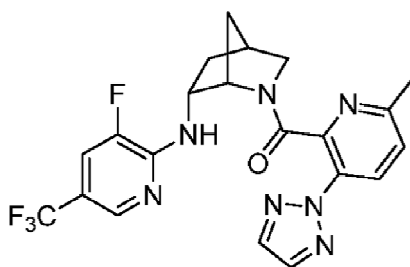
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (170 mg, 0,801 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadió 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (176 mg, 0,961 mmol) y Et_3N (0,17 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 $[M+H]^+$. 1H 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).

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina·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 $[M+H]^+$.

Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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_2O 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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 -

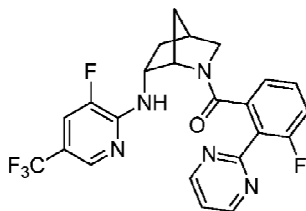
4,03 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 1H). HPLC analítica se obtuvo en un Agilent Serie 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH durante 8 min 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 178: ((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.



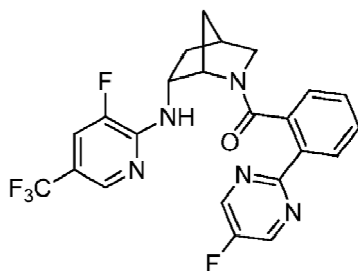
Preparado analógicamente al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₁₉F₄N₇O, 461,2; m/z encontrado, 462,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámetro mayor informado) δ 8,14 (d, 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₁₈F₅N₅O, 475,1; m/z encontrado, 476,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámetro mayor informado) δ 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).

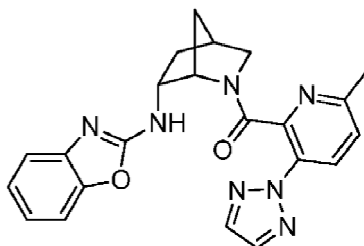
Ejemplo 180: ((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

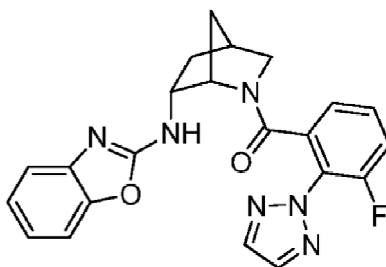


Etapa A: (1S, 4S)-terc-butilo 6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de micro onda que contiene intermedio B-10 (183 mg, 0,862 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió 2-clorobenzoxazol (0,12 mL, 1,03 mmol) y Et_3N (0,18 mL, 1,29 mmol), y la mezcla de reacción se selló 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_2O . 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 $C_{18}H_{23}N_3O_3$; 329,2 m/z 330,2 $[M+H]^+$. 1H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo) benzo[d]oxazol-2-amina·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 $C_{13}H_{15}N_3O$, 229,1; m/z encontrado 230,1 $[M+H]^+$.

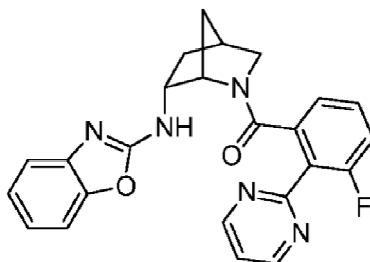
Etapa C: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (40 mg) y el intermedio A-40 (30 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,13 mL, 0,75 mmol) y HATU (55 mg, 0,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O 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 $C_{22}H_{21}N_7O_2$, 415,2; m/z encontrado, 416,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



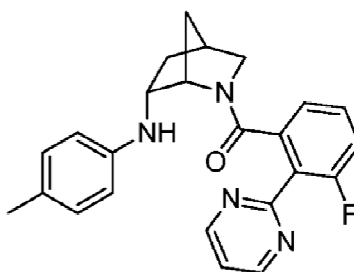
Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}FN_6O_2$, 418,2; m/z encontrado, 419,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , 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).

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



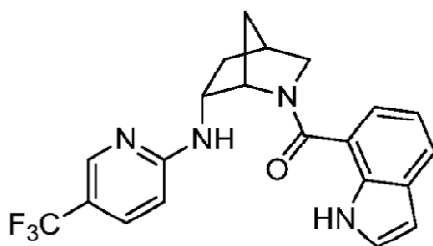
Etapas A: (1S, 4S)-terc-butilo 6-(p-tolilamino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene dioxano desgasificado (2 mL), el intermedio B-10 (60 mg, 0,28 mmol) y 4-bromotolueno (73 mg, 0,42 mmol) se añadió BrettPhos Palladacycle (11 mg, 0,014 mmol), BrettPhos (8 mg, 0,014 mmol) y terc-butoxido 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_2O y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

Etapas B: (1S, 4R)-N-(p-tolilo)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

Etapas C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabicyclo[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)

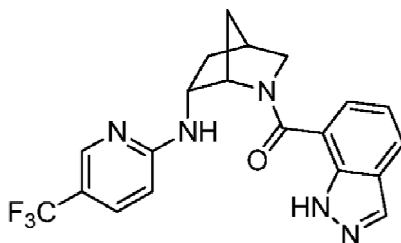
en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,23 mL, 1,33 mmol) y HATU (93 mg, 0,24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (31 mg). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₃FN₄O, 402,2; m/z encontrado, 403,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



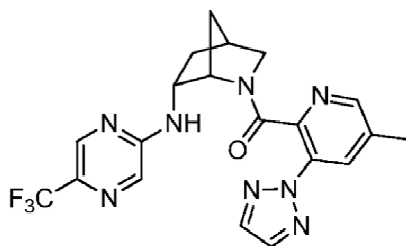
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-29. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₁₉F₃N₄O, 400,2; m/z encontrado, 401,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (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.



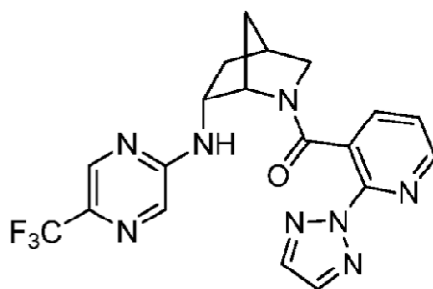
Preparado análogamente al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con A-44 intermedio. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₈F₃N₅O, 401,1; m/z encontrado, 402,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 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



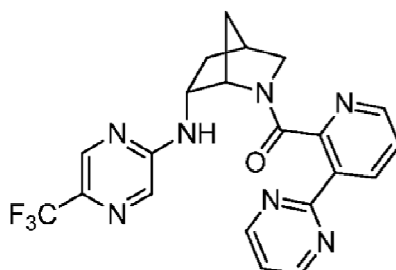
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-19 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



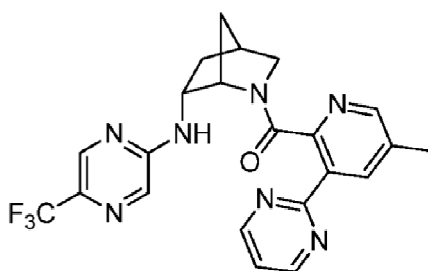
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-39. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}F_3N_8O$, 430,1; m/z encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 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).

Ejemplo 189: (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.



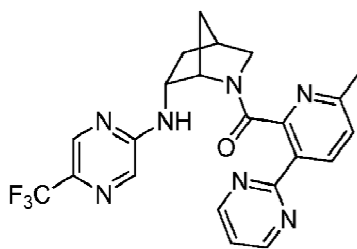
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-42 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_3N_7O$, 441,2; m/z encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 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).

Ejemplo 190: (5-metilo-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.



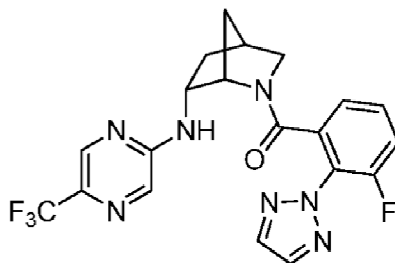
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) 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).

Ejemplo 191: (6-metilo-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.



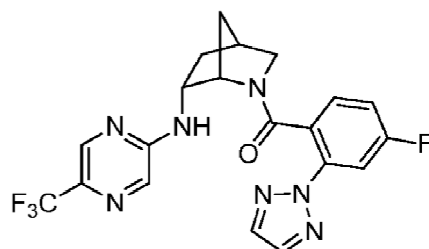
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86: 0,14), rotámero mayor informado) 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).

Ejemplo 192: (3-fluoro-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



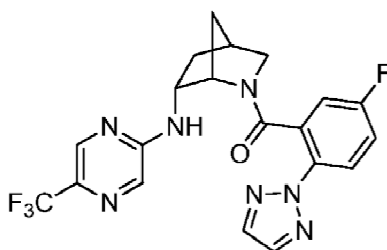
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 448,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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.

Ejemplo 193: (4-fluoro-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



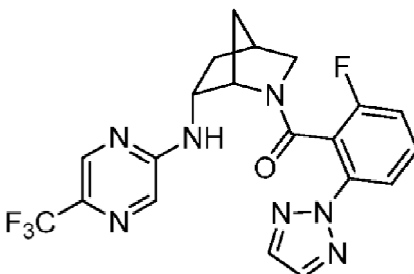
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 448,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro 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-cyclo azabi-[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



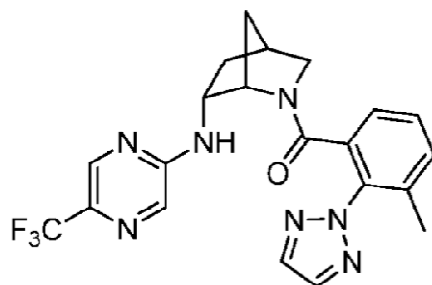
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 448,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 195: (2-fluoro-6-(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



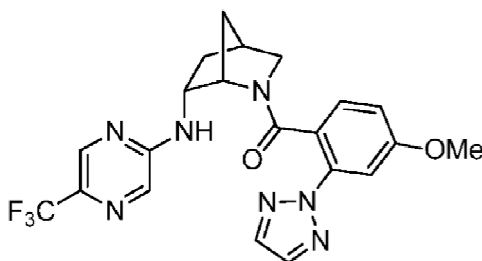
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 448,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 196: (3-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.



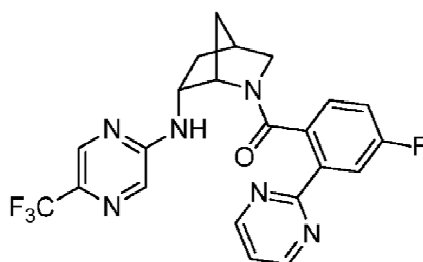
[0708] Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-22. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. (HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 197: (4-metoxi-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.



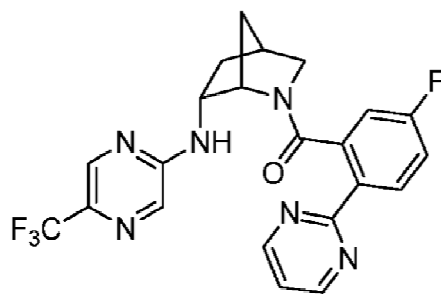
[0710] Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-5. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$, 459,2; m/z encontrado, 460,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 198: (4-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.



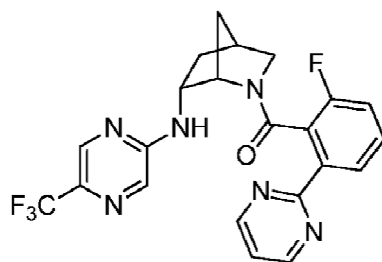
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 199: (5-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.



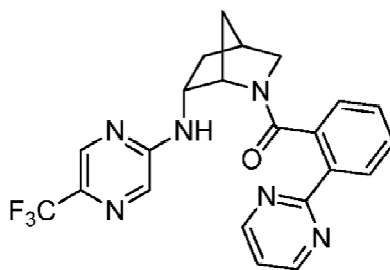
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) 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-ilo)fenilo)((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 intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_3N_6O$, 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) μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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.

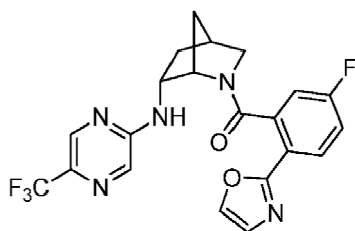
Ejemplo 201: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z encontrado, 441,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

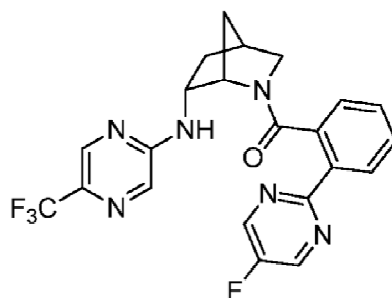
Ejemplo 202: (5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-

azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



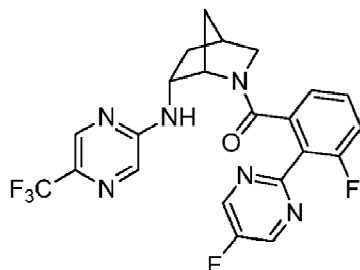
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con A-49 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 448,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,30 (s, 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-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



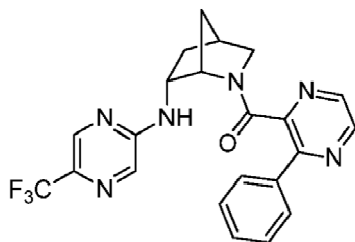
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol-D₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 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-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



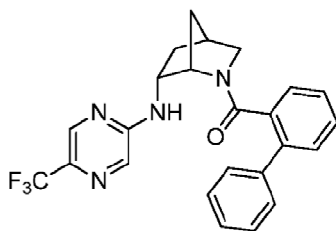
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}F_5N_6O$, 476,1; m/z encontrado, 477,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) δ 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, 1 Hz), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 1H).

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



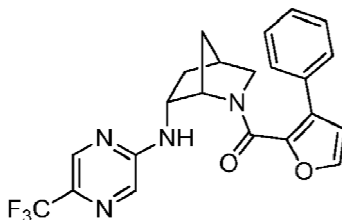
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-43. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z encontrado, 441,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,48 (d, J = 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).

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



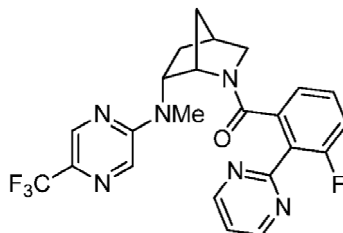
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido [1,1'-bifenilo]-2-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}F_3N_4O$, 438,2; m/z encontrado, 439,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 7,91 (br s, 1H.), 7,76 (br s, 1H.), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,25 (td, 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).

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



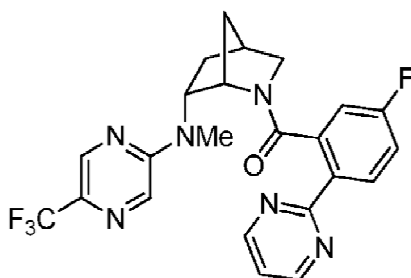
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-45. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$, 428,1; m/z encontrado, 429,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



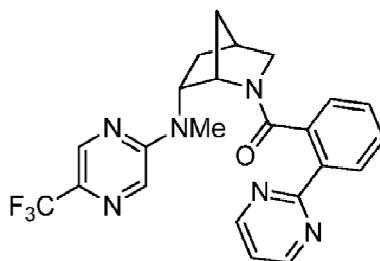
Preparado análogamente al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2, seguido de la etapa de alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



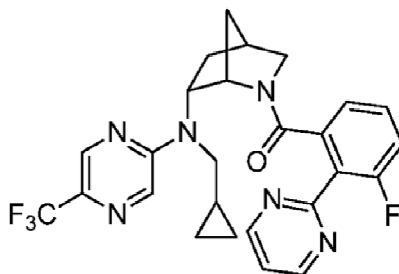
[0734] Preparado análogamente al Ejemplo 208 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presentes como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



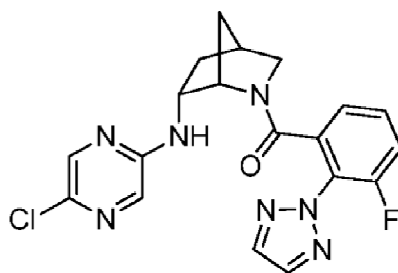
Preparado análogamente al Ejemplo 208 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-37. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- D_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3- fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $C_{26}H_{24}F_4N_6O$, 512,2; m/z encontrado, 513,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

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



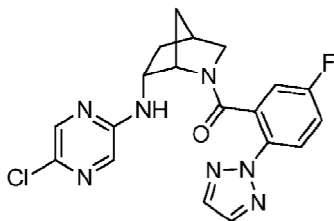
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropirazin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (300 mg, 1,41 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió 2,5-dicloropirazina (0,17 ml, 1,70 mmol) y Et_3N (0,30 ml, 2,12 mmol), y la mezcla de reacción se 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_2O . 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 $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$; 324,1, m/z encontrado 269,1 $[M+2H-tBu]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- D_4) 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.

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropirazin-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina - 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 $C_{10}H_{13}ClN_4$, 224,1; m/z encontrado 225,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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_2O 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 $C_{19}H_{17}ClN_7O$, 413,1; m/z encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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 -

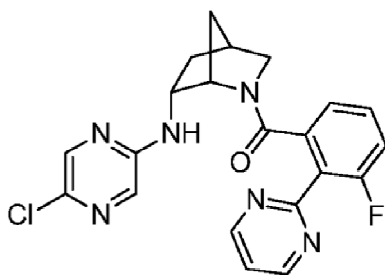
3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,5 (m, 2H).

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



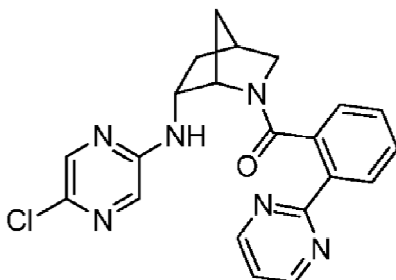
Preparado análogamente al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,1; m/z encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,95 (s, 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.

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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

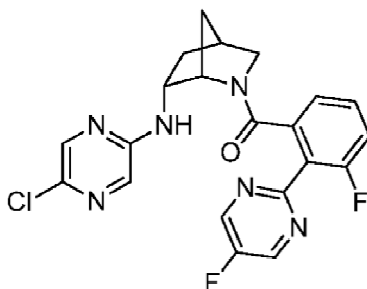
Ejemplo 215: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 ,

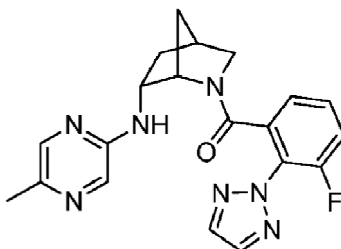
Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z encontrado, 476,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

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



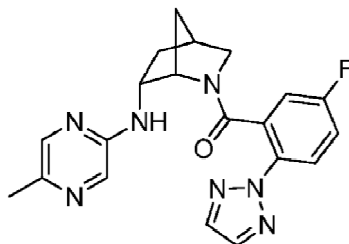
Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene tolueno desgasificado se añadió (9 mL) $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0,035 mmol) y BINAP racémico (22 mg, 0,035 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min. A continuación, 2-cloro-5-metilpirazina (112 mg, 0,87 mmol), intermedio B-10 (204 mg), y terc-butoxido 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 $C_{16}H_{24}N_4O_2$, 304,2; m/z encontrado 305,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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.

Etapa B: (1S,4R,6R)-N-(5-metilpirazina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina - 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 $C_{11}H_{16}N_4$, 204,1; m/z encontrado 205,2 $[M+H]^+$.

Etapa C: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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

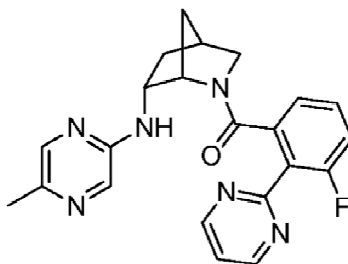
directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (18 mg). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,2; m/z encontrado, 394,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,00 (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



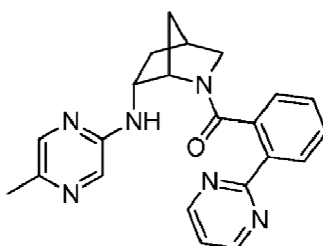
Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,2; m/z encontrado, 394,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 7,95 (s, 2H), 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.

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



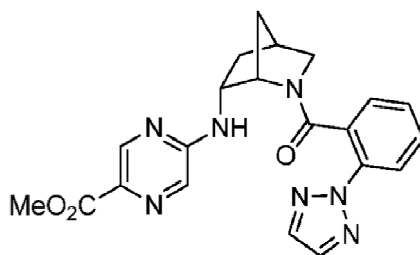
Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}FN_6O$, 404,2; m/z encontrado, 405,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) 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).

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



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato

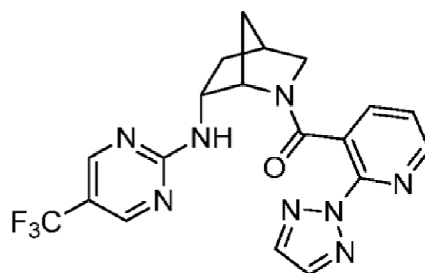


Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(metoxicarbonilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene intermedio B-10 (100 mg, 0,471 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 5-cloropirazina-2-carboxilato (98 mg, 0,57 mmol) y Et_3N (0,1 mL, 0,72 mmol), y la mezcla 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 $[M+H]^+$. 1H 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-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

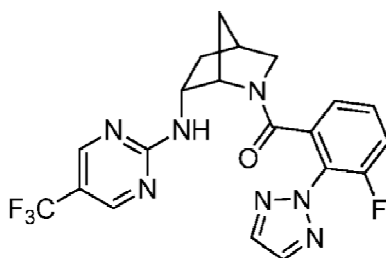
Etapa C: metilo 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoílo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato. Al compuesto del título de la etapa B (99 mg) y el intermedio A-1 (70 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,3 mL, 1,7 mmol) y HATU (129 mg, 0,339 mmol), y la 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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 = 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



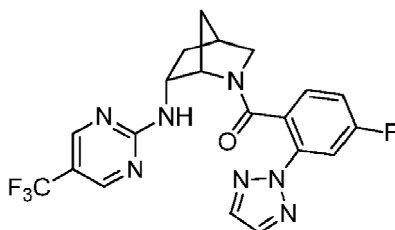
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-39. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}F_3N_8O$, 430,1; m/z encontrado, 430,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 223: (3-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.



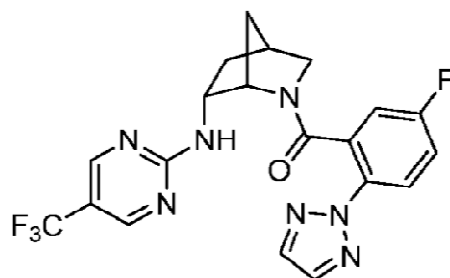
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 448,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámetro mayor informado) 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).

Ejemplo 224: (4-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.



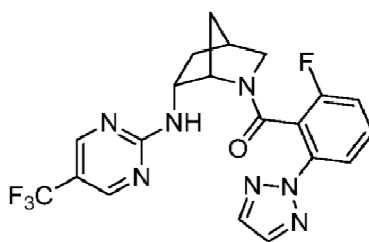
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 448,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámetro mayor informado) δ 8,56 (s, 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).

Ejemplo 225: (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.



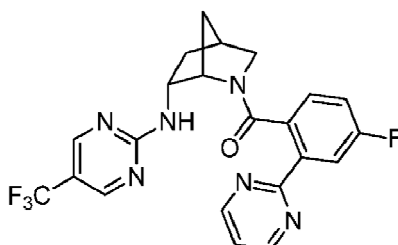
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,52 (s, 1H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



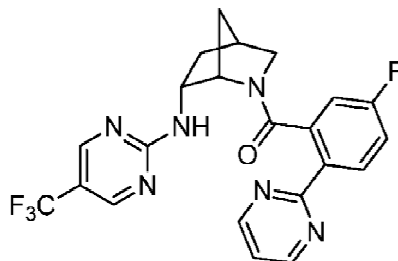
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5) μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 = 6,18 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



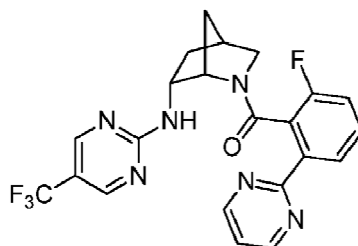
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



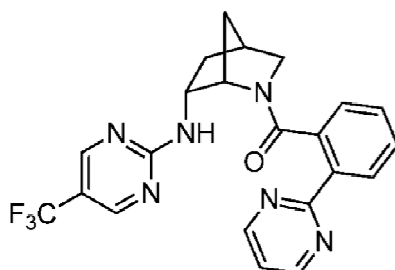
Preparado de manera análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 60 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, 459,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

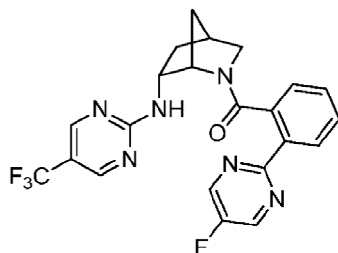
Ejemplo 230: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 60 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz,

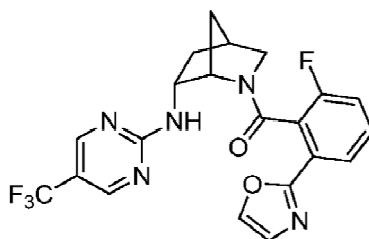
2H), 8,56 - 8,48 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,41 - 1,16 (m, 2H).

5 Ejemplo 231: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



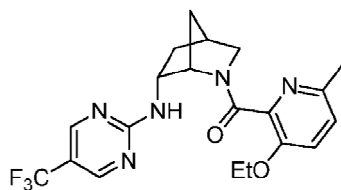
Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₆F₄N₆O, 458,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) δ 8,82 (s, 2H), 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).

Ejemplo 232: (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



Preparado análogamente al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-50. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₁₇F₄N₅O₂, 447,1; m/z encontrado, 447,9 [M+H]⁺. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH 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.

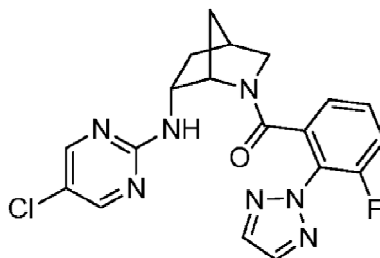
Ejemplo 233: (3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

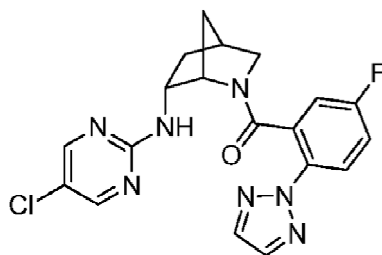
Ejemplo 234: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



Etapas A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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_2O . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5%, se secaron (Na_2SO_4), 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 $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$; 324,1, m/z encontrado 269,1 $[M+2H-tBu]^+$.

Etapas B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropirimidina-2-ilo)-2-azabicyclo[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 $C_{10}H_{13}ClN_4$, 224,1; m/z encontrado 225,1 $[M+H]^+$.

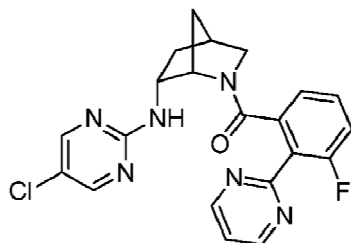
Etapas C: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (30 mg) y el intermedio A-16 (25 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (0,10 μ L, 0,61 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 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 $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,1; m/z encontrado, 414,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 234 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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) 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 -

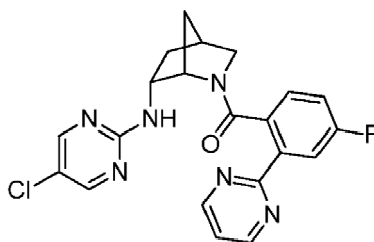
2,12 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 236: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



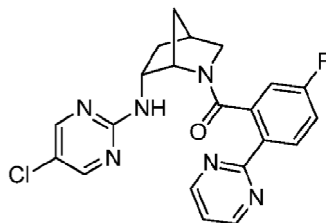
Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



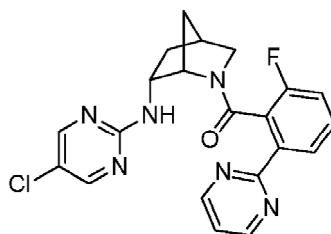
Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, 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).

Ejemplo 238: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



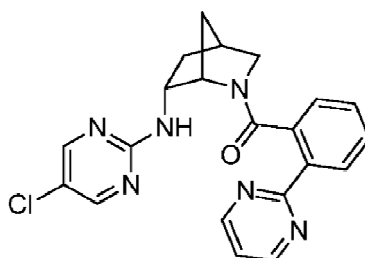
Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



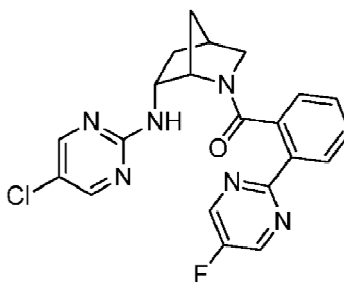
Preparado análogamente al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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.

Ejemplo 240: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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).

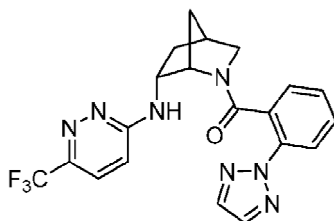
Ejemplo 241: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

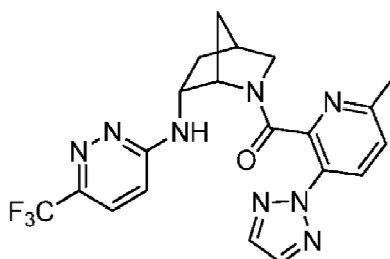


20 Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. A un vial que contiene intermedio B-10 (100 mg, 0,471 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió 3-cloro-6-(trifluorometilo)piridazina (103 mg, 0,565 mmol) y Et₃N (0,15 mL, 1,1 mmol), y la 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 C₁₆H₂₁F₃N₄O₂; 358,2, m/z encontrado 359,2 [M+H]⁺. ¹H 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-azabicyclo[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 C₁₁H₁₃F₃N₄, 258,1; m/z encontrado 259,2 [M+H]⁺.

40 Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[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 H₂O 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 C₂₀H₁₈F₃N₇O, 429,2; m/z encontrado, 430,2 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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 = 5,48 min (rotámero mayor) a 254 nm.

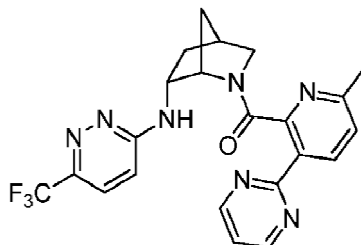
50 Ejemplo 243: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



60 Preparado análogamente al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₉F₃N₈O, 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]⁺. ¹H 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,

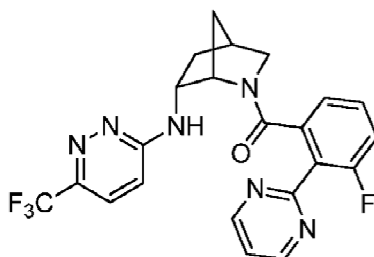
1H), 7,86 (s, 2H), 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 5H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H).

5 Ejemplo 244: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



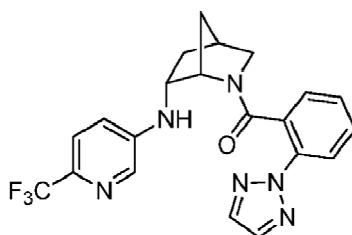
20 Preparado análogamente al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93: 0,07), rotámero mayor informado) δ 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).

Ejemplo 245: (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.



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 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero mayor informado) δ 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)((LS,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



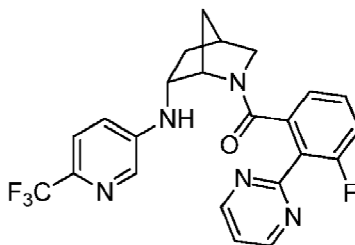
65 Etapa A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-

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 N₂ durante 5 min. Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,021 mmol) y terc-butoxido 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 C₁₇H₂₂F₃N₃O₂, 357,2; m/z encontrado 358,2 [M+H]⁺. ¹H 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-amina·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 C₁₂H₁₄F₃N₃, 257,1; m/z encontrado 258,1 [M+H]⁺.

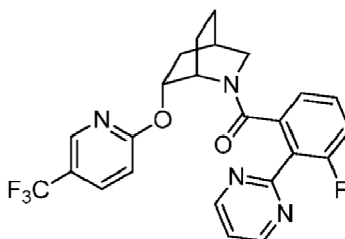
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (36 mg) y el intermedio A-1 (25 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) DIPEA (0,2 ml, 1,2 mmol) y HATU (46 mg, 0,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O 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 C₂₁H₁₉F₃N₆O, 428,2; m/z encontrado, 429,2 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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 = 6,07 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 247: (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.



Preparado análogamente al Ejemplo 246 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₁₉F₄N₅O, 457,2; m/z encontrado, 458,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89 : 0,11), rotámetro 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-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato.



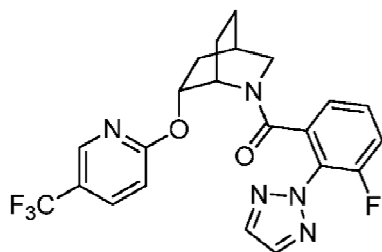
Etapa A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. A

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 NH₄Cl y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₈H₂₃F₃N₂O₃, 372,2; m/z encontrado 373,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, 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).

Etapla B: (R/S)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₃H₁₅F₃N₂O, 272,1; m/z encontrado 273,1 [M+H]⁺.

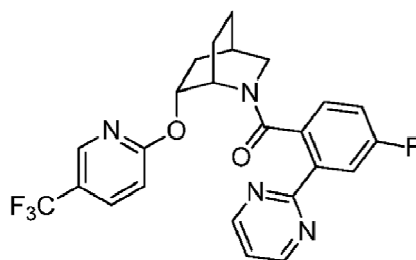
Etapla C: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (46 mg) y el intermedio A-2 (54 mg, 0,20 mmol, 82% de pureza) en DMF (1,7 mL) se añadió DIPEA (0,18 ml, 1,01 mmol) y HATU (71 mg, 0,19 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O 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 C₂₄H₂₀F₄N₄O₂, 472,2; m/z encontrado, 473,1 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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_a 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 CO₂, 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-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



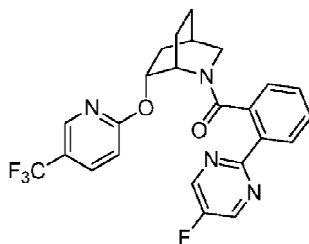
Preparado análogamente al Ejemplo 248 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₉F₄N₅O₂, 461,2; m/z encontrado, 461,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 - 7,95 (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-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



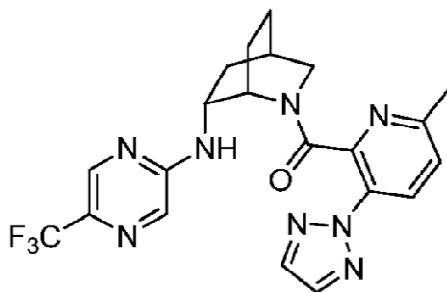
Preparado análogamente al Ejemplo 248 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , Compuesto está presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,96-8,78 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 248 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 , compuesto está presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,87-8,74 (m, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 6,86 (m, 2H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,29 (m, 4H).

Ejemplo 252: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

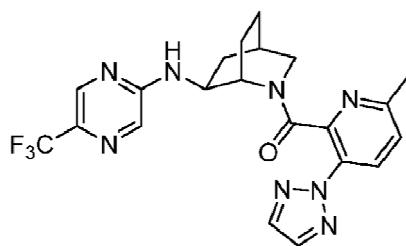


Etapas A: (R/S)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contiene C-7A (308 mg, 1,36 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (0,20 ml, 1,63 mmol) y Et_3N (0,28 ml, 2,04 mmol), y la mezcla de 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_3N (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_2O . 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 $[M+2H-tBu]^+$.

Etapas B: (R/S)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-amina-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 $[M+H]^+$.

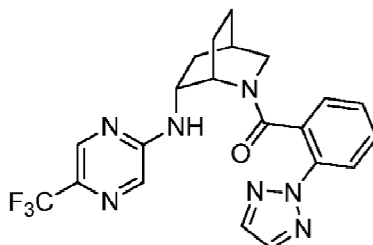
Etapa C: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (50 mg) y el intermedio A-40 (36 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol) y HATU (68 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 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 253: (R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



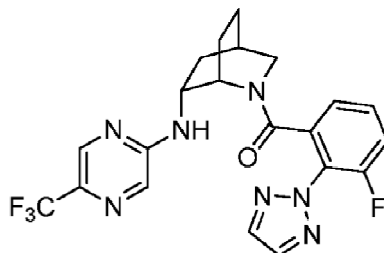
Preparado de manera análoga al Ejemplo 252, aislado de la Etapa C durante la purificación HPLC. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_3N_8O$, 458,2; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 254: (R/S)-(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.



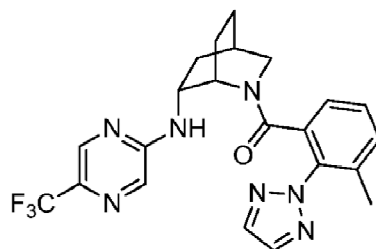
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado, 443,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 255: (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.



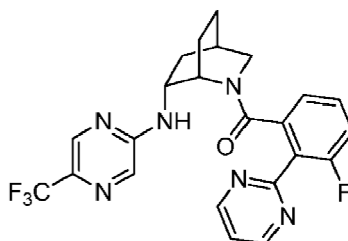
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado, 461,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro 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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



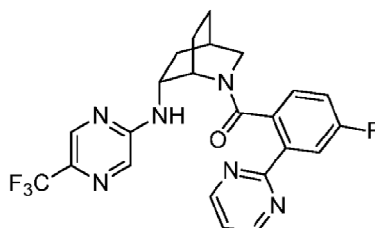
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-22. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_3N_7O$, 457,2; m/z encontrado, 458,0 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 257: (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.



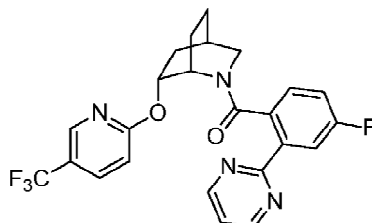
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 258: (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.



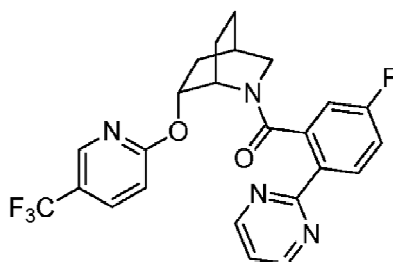
Preparado análogamente al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 259: (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.



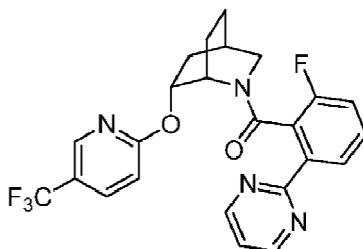
Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 260: (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.



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 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

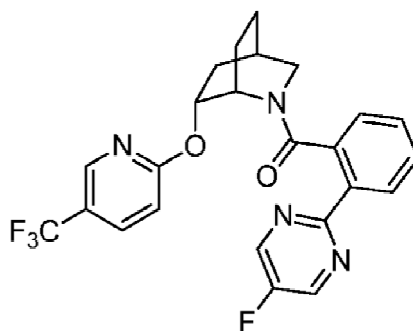
Ejemplo 261: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



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 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de

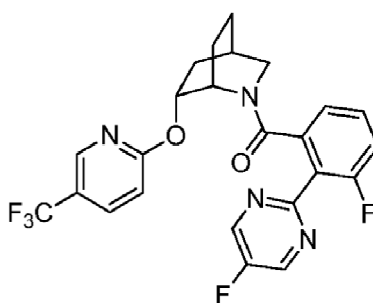
NH₄OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T_a = 7,41 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 262: (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.



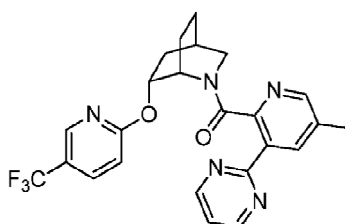
Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₀F₄N₄O₂, 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]⁺. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH 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 = 7,83 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 263: (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.



Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₁₉F₅N₄O₂, 490,1; m/z encontrado, 491,2 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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 = 7,78 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

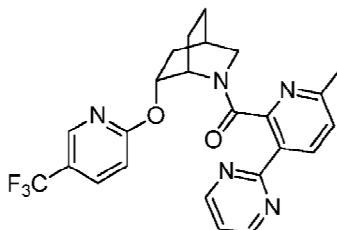
Ejemplo 264: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₂F₃N₅O₂, 469,2; m/z encontrado, 470,2 [M+H]⁺. La HPLC analítica se obtuvo en una serie

Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

- 5 Ejemplo 265: (6-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.

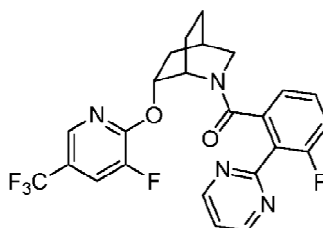


10

15

- 20 Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 469,2; m/z encontrado, 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

- 25 Ejemplo 266: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



30

35

- 40 Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-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 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_4Cl y se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con MgSO_4 , 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$, 390,2; m/z encontrado 336,1 $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$.

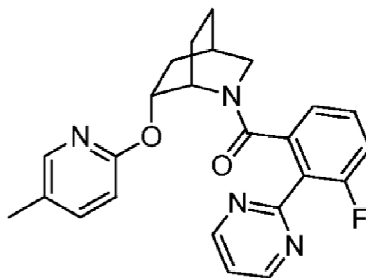
45

- 50 Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, 290,1; m/z encontrado 291,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 55 Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)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 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$, 490,2; m/z encontrado, 491,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

60

- 65 Ejemplo 267: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

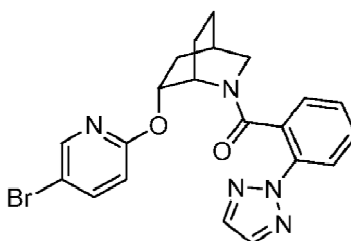


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B se añadió NaH (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL) (13 mg, 0,33 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 2-cloro-5-metilpiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) 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 NH₄Cl y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₈H₂₆N₂O₃, 318,2; m/z encontrado 319,2 [M+H]⁺.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 C₁₃H₁₈N₂O, 218,1; m/z encontrado 219,2 [M+H]⁺.

Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)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 sometió directamente a purificación utilizando Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (1 mg). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₃FN₄O₂, 418,2; m/z encontrado, 419,2 [M+H]⁺. 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 NH₄OH 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 = 6,35 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 268: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

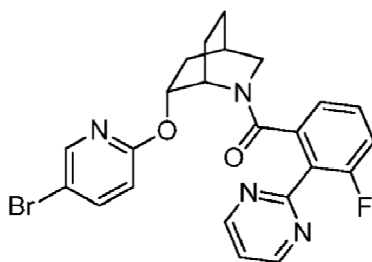


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B se añadió NaH (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL) (13 mg, 0,33 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 5-bromo-2-fluoropiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) 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 NH₄Cl y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₇H₂₃BrN₂O₃, 382,1; m/z encontrado 383,1 [M+H]⁺.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

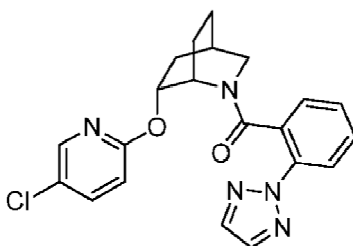
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (23 mg) y el intermedio A-1 (47 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (0,08 mL, 0,49 mmol) y HATU (34 mg, 0,09 mmol), y la mezcla 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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 269: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 270: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



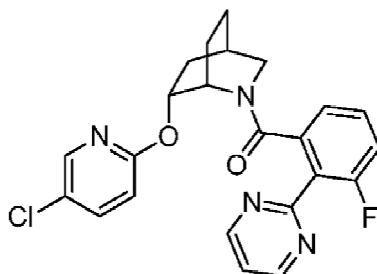
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B se añadió NaH (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 mL) (13 mg, 0,33 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 5-cloro-2-fluoropiridina (0,03 mL, 0,26 mmol) 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_4Cl y se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron con $MgSO_4$, 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 $[M+H]^+$.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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 $[M+H]^+$.

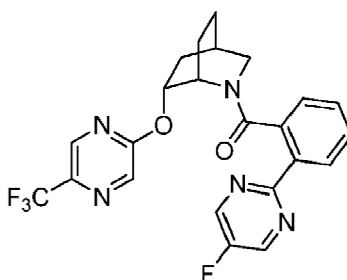
Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (18 mg) y el intermedio A-1 (44 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió DIPEA (0,08 mL, 0,45 mmol) y HATU (44 mg, 0,23 mmol), y la mezcla 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): 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 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 271: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona



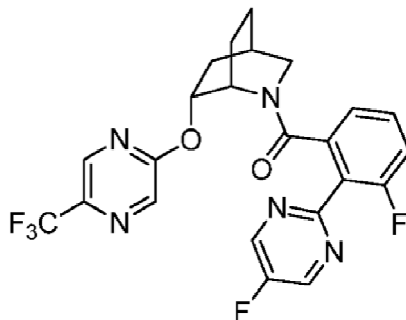
Preparado análogamente al Ejemplo 270 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}ClF_4N_4O_2$, 438,1; m/z encontrado, 439,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 272: (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.



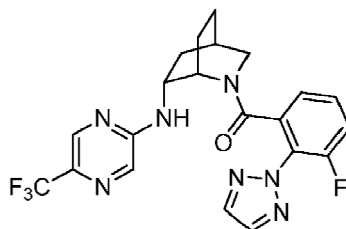
Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-34. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$, 473,1; m/z encontrado, 474,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 273: (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.



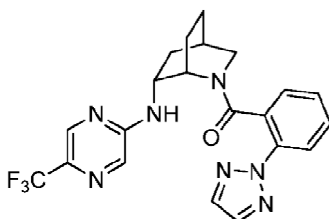
Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-35. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{18}F_5N_5O_2$, 491,1; m/z encontrado, 492,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro 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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



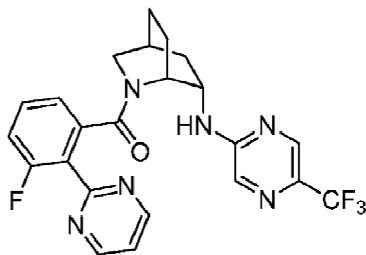
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro 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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



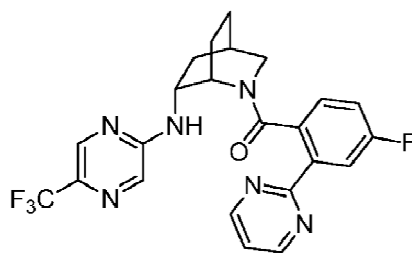
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 276: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



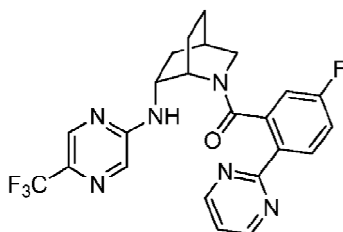
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2 (paso C), y sustituyendo el intermedio C-7B con su enantiómero (paso A), (1R,4S,6S)-terc-butilo 6-amino-2-azabicyclo[2.2.2]octano boxilate-2-car-. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 472,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 277: (4-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.



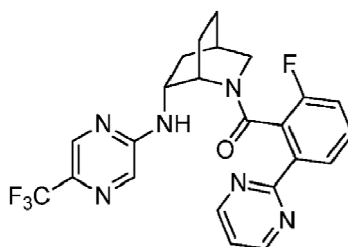
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-23. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 278: (5-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.



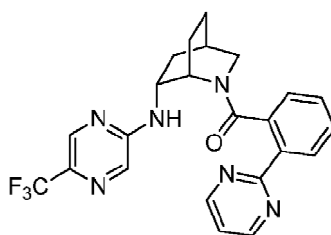
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 279: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona



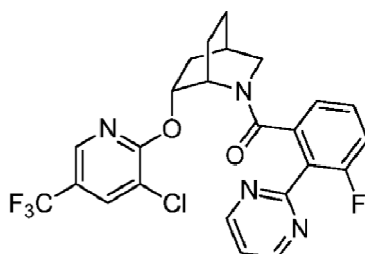
Preparado análogamente al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro 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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. La HPLC analítica usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 281: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



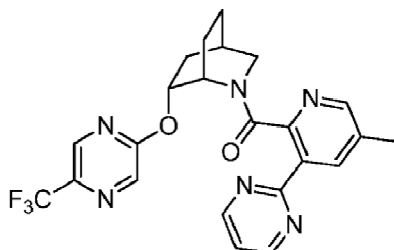
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (100 mg, 0,44 mmol) disuelto en DMF (4 mL) se añadió NaH (35 mg, 0,88 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 5 minutos 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina (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_4Cl y se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O ,

salmuera, se secaron con MgSO_4 , 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 406,1; m/z encontrado 351,1 $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$.

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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. Después 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 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$, 306,1; m/z encontrado 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

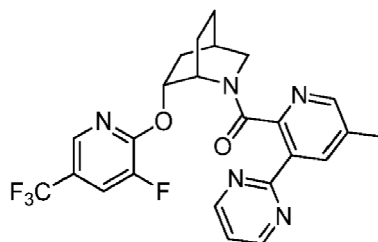
Etapa C: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa B (27 mg) y el intermedio A-2 (23 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,9 mL) se añadió DIPEA (0,09 mL, 0,53 mmol) y HATU (37 mg, 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_2$, 506,1; m/z encontrado, 507,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 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_4OH 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). $T_a = 7,87$ min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 282: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



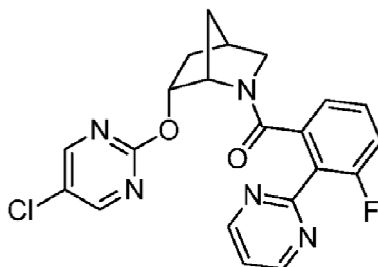
Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$, 470,2; m/z encontrado, 471,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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). $T_a = 6,77$ min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 283: ((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.



Preparado análogamente al Ejemplo 266 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$, 487,2; m/z encontrado, 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 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_4OH 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). $T_a = 7,38$ min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 284: ((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.

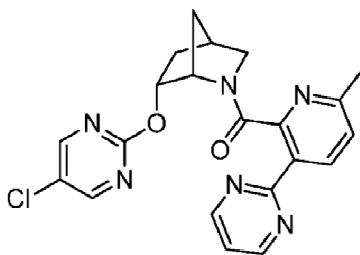


Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 se añadió (150 mg, 0,70 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (225 mg, 1,51 mmol) disuelto en DMF (2 mL) NaH (37 mg, 0,91 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). Después de 3h, el análisis 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 H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, 5% de LiCl acuoso, se secaron con MgSO₄, 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 C₁₅H₂₀ClN₃O₃, 325,1; m/z encontrado 370,1 [M+2H-*t*Bu]⁺. ¹H 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).

Etapa B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-*x*HCl. 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 C₁₀H₁₂ClN₃O, 225,1; m/z encontrado 226,1 [M+H]⁺.

Etapa C: ((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. 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 C₂₁H₁₇ClFN₅O₂, 425,1; m/z encontrado, 426,1 [M+H]⁺. ¹H 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).

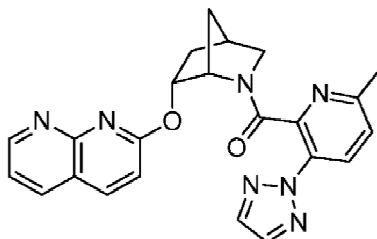
Ejemplo 285: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-41. MS (ESI):

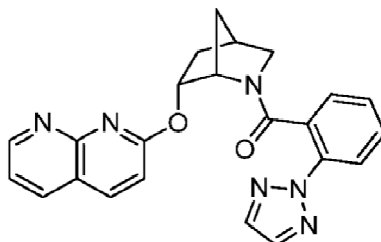
masa calculada para $C_{21}H_{19}ClN_6O_2$, 422,1; m/z encontrado, 423,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,63: 0,37), rotámero mayor informado) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,43 - 8,41 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (d, 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O_2$, 427,2; m/z encontrado, 428,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,86 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 3H).

Ejemplo 287: ((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.



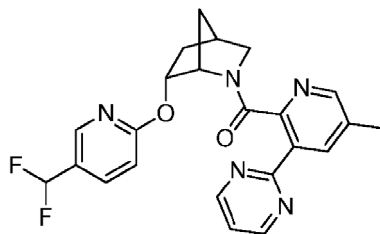
Etapa A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato. Para intermedio B-5 se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, dispersión al 60% (150 mg, 0,70 mmol) y 2-cloro-1,8-naftiridina (225 mg, 1,37 mmol) disuelto en DMF (2 mL) en aceite mineral). Después de 50 min la mezcla se inactivó con H_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5%, salmuera, se secaron con $MgSO_4$, 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 $[M+H]^+$.

Etapa B: 2-((1S,4R,6R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)-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 $[M+H]^+$.

Etapa C: ((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. 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 $[M+H]^+$. 1H 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,

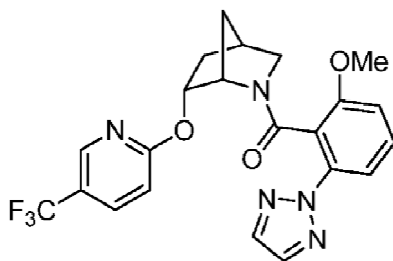
3H).

Ejemplo 288: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



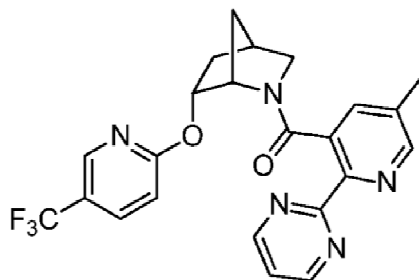
Preparado análogamente al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-47. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$, 437,2; m/z encontrado, 438,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,7, 2,4$ 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).

Ejemplo 289: (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.



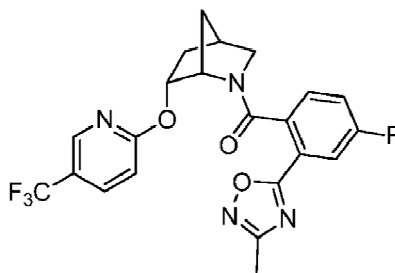
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con A-13 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$, 459,2; m/z encontrado, 460,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 290: (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.



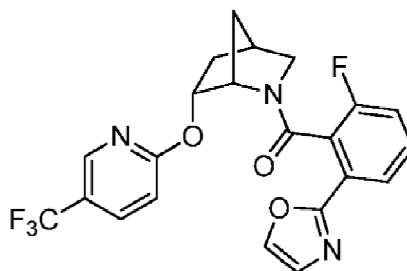
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-46. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$, 455,2; m/z encontrado, 456,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), rotámero mayor informado) 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-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



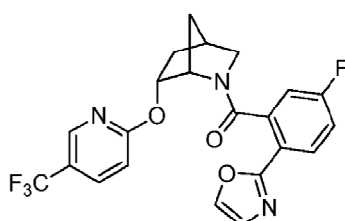
Preparado análogamente para Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-51. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$, 462,1; m/z encontrado, 463,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 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-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



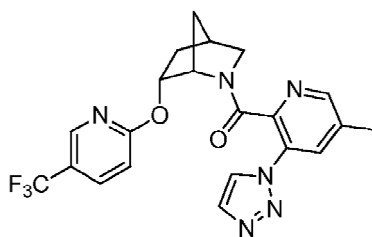
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-50. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$, 447,1; m/z encontrado, 448,5 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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.

Ejemplo 293: (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.



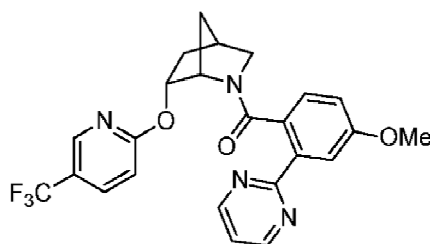
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-49. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$, 447,1; m/z encontrado, 448,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 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-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



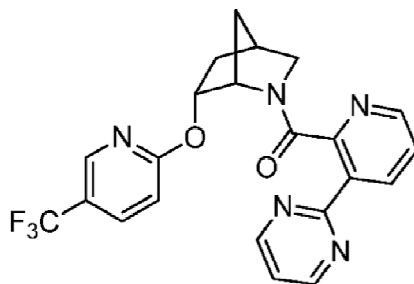
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el isómero N-1, 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)picolinonitrilo, de intermedio A-19. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z encontrado, 445,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,12 (d, J = 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).

Ejemplo 295: (4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



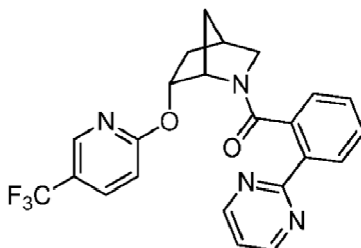
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo A- intermedio 20 con A-15 intermedio. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$, 470,2; m/z encontrado, 471,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), rotámero mayor informado) 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).

Ejemplo 296: (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.



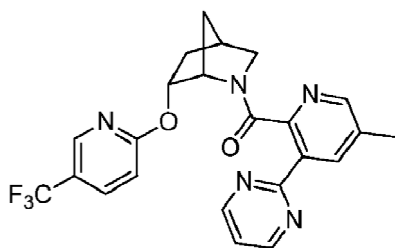
Preparado análogamente al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con intermedio A-42. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$, 441,1; m/z encontrado, 442,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), rotámero mayor informado) 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).

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.



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 $[M+H]^+$. 1H 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).

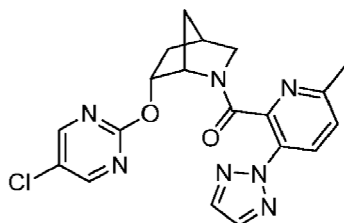
Ejemplo 298: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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 $[M+H]^+$. 1H 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,

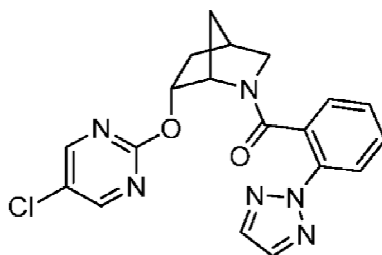
2H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,22 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



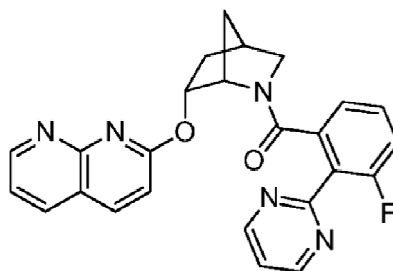
Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-40. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{18}ClN_7O_2$, 411,1; m/z encontrado, 412,3 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro 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.



Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{17}ClN_6O_2$, 396,1; m/z encontrado, 397,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-d, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, importante reportado δ 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).

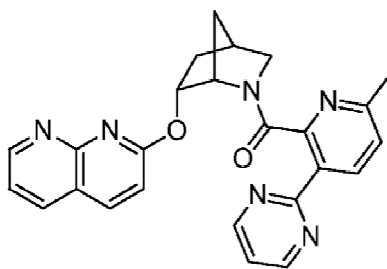
45 Ejemplo 301: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



Preparado análogamente al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}FN_5O_2$, 441,2; m/z encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie

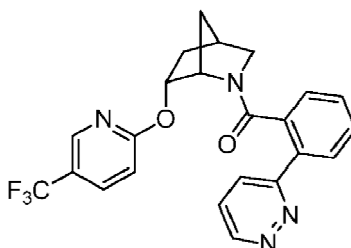
Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, en una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 45°C). T_a = 4,68 min a 254 nm.

- 5 Ejemplo 302: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

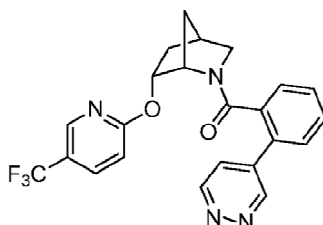


Preparado análogamente al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-41. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂, 438,2; m/z encontrado, 439,2 [M+H]⁺. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH₄OH 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 = 4,33 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

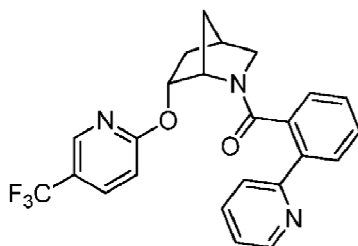
- 30 Ejemplo 303: (2-(piridazin-3-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



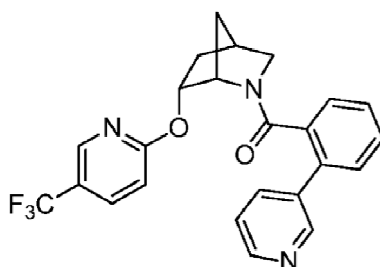
- 45 Ejemplo 304: (2-(piridazin-4-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



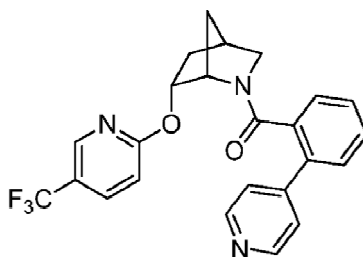
- 60 Ejemplo 305: (2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



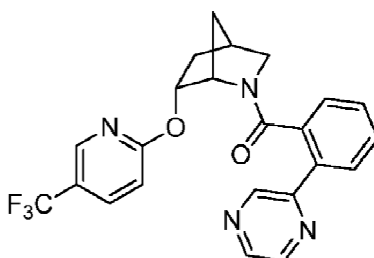
Ejemplo 306: (2-(piridina-3-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona



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.



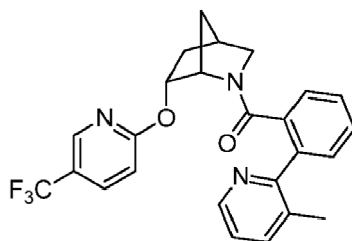
Ejemplo 308: (2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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.

5

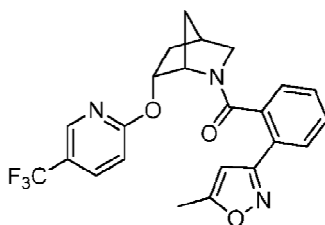
10



15 Ejemplo 310: (2-(5-metilisoxazol-3-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

20

25

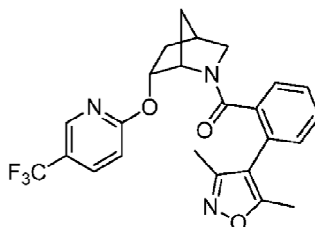


30

Ejemplo 311: (2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

40

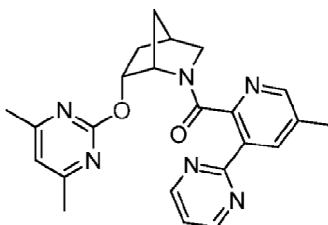


45

Ejemplo 312: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

50

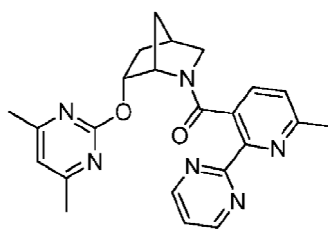
55



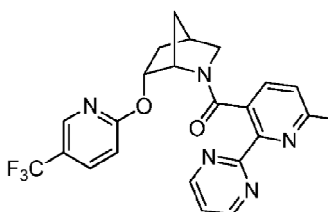
60

Ejemplo 313: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

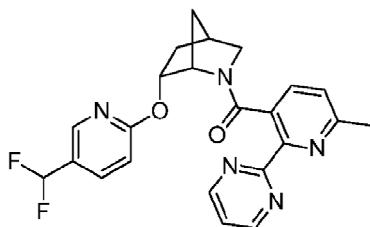
65



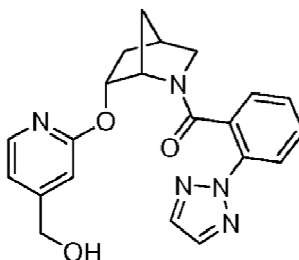
Ejemplo 314: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



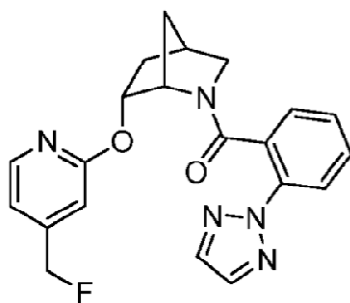
Ejemplo 315: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



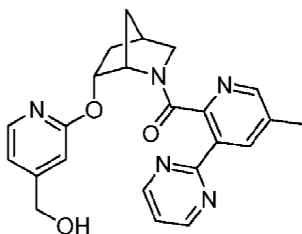
Ejemplo 316: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroximetilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



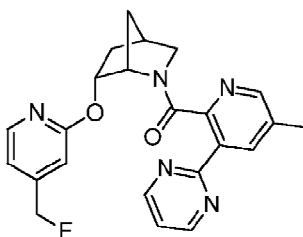
Ejemplo 317: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



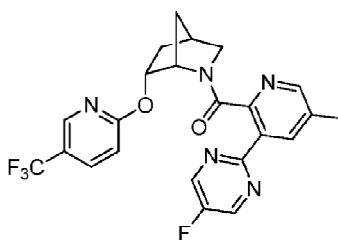
Ejemplo 318: ((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroximetilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



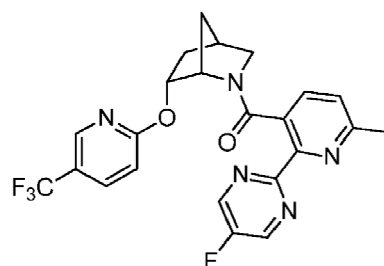
Ejemplo 319: ((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometil)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina 2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



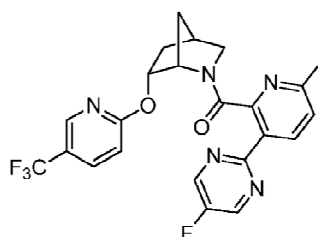
Ejemplo 320: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



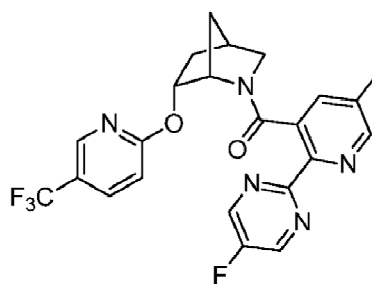
Ejemplo 321: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



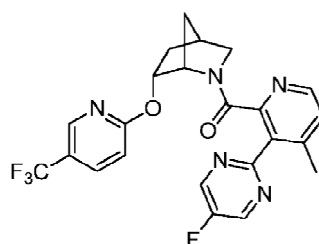
Ejemplo 322: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



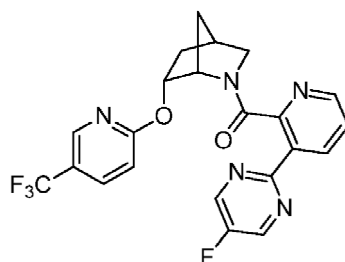
Ejemplo 323: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



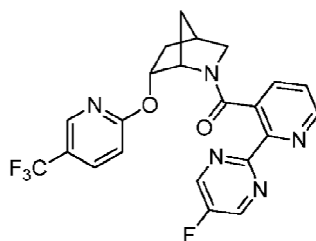
Ejemplo 324: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



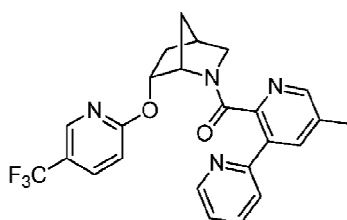
Ejemplo 325: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



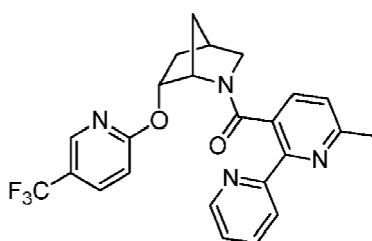
Ejemplo 326: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



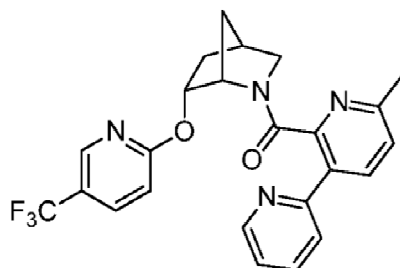
Ejemplo 327: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



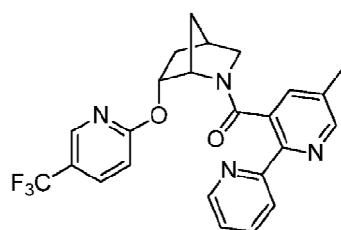
Ejemplo 328: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



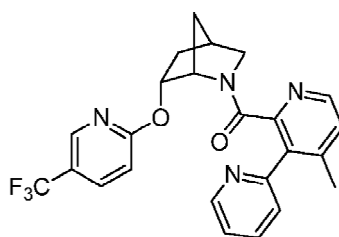
Ejemplo 329: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



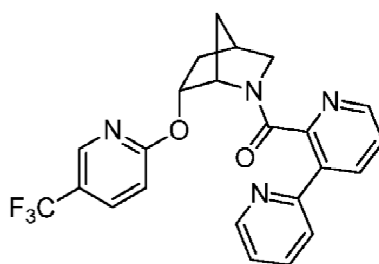
Ejemplo 330: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



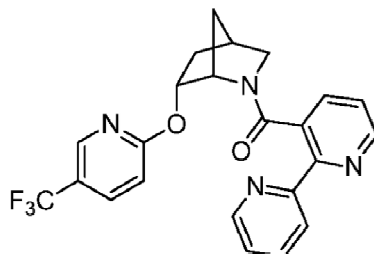
Ejemplo 331: (4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



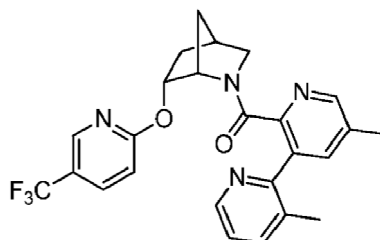
Ejemplo 332: [2,3'-bipiridina]-2'-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



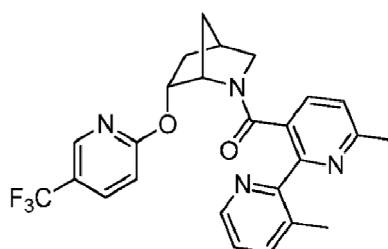
Ejemplo 333: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



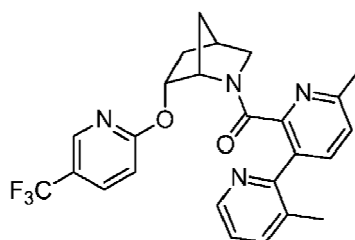
Ejemplo 334: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



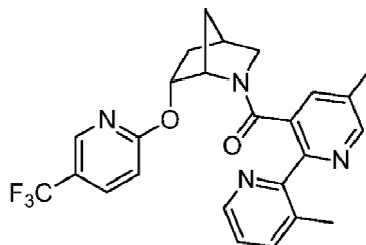
Ejemplo 335: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



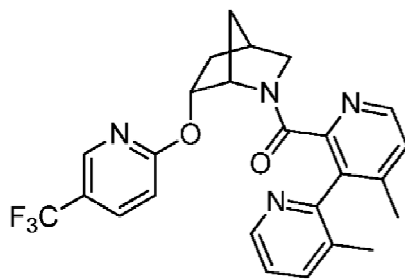
Ejemplo 336: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



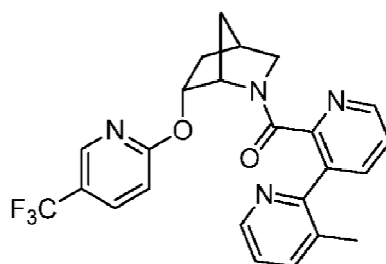
Ejemplo 337: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



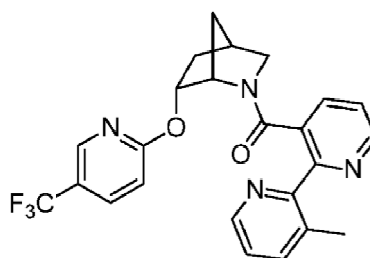
Ejemplo 338: (3,4'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



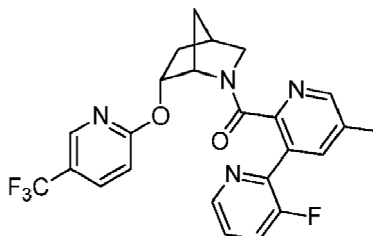
Ejemplo 339: (3-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



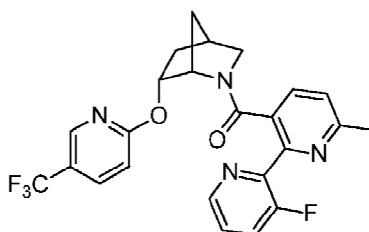
Ejemplo 340: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



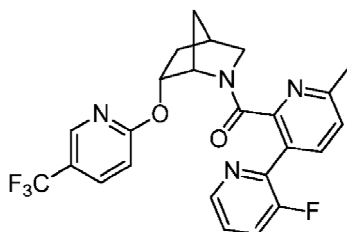
Ejemplo 341: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



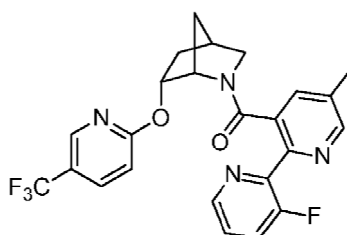
Ejemplo 342: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



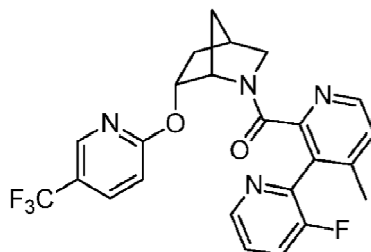
Ejemplo 343: (3-fluoro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



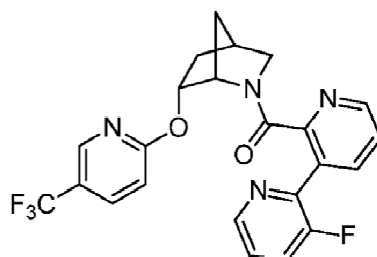
Ejemplo 344: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



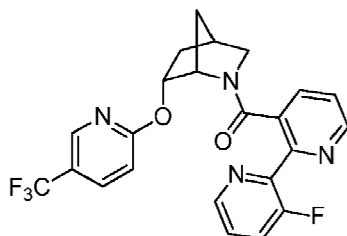
Ejemplo 345: (3-fluoro-4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



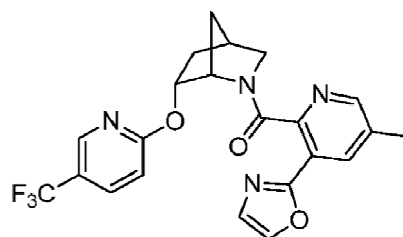
Ejemplo 346: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Ejemplo 347: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

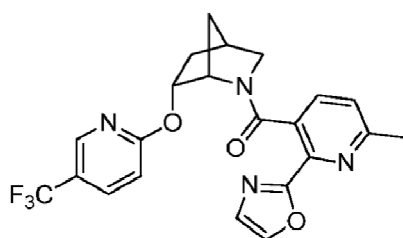


Ejemplo 348: (5-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

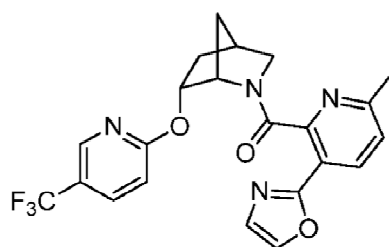


Ejemplo 349: (6-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

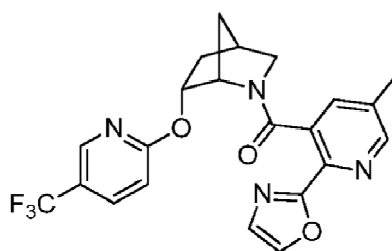
azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



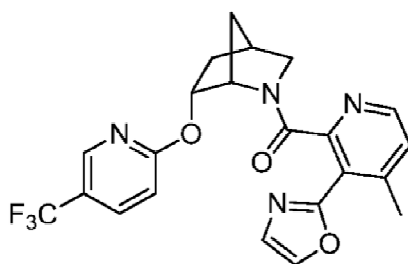
Ejemplo 350: (6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



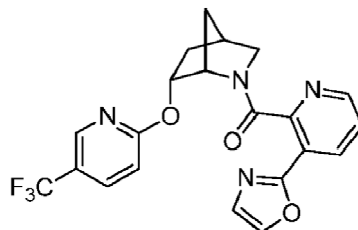
Ejemplo 351: (5-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



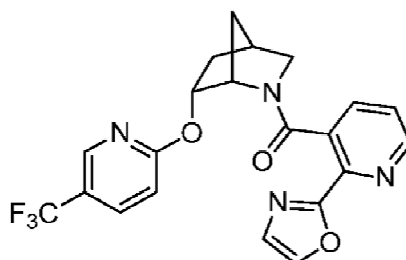
Ejemplo 352: (4-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



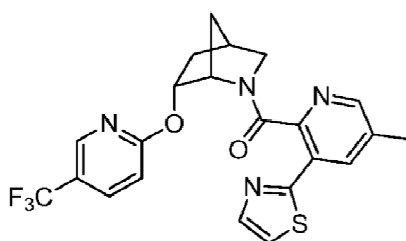
Ejemplo 353: (3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



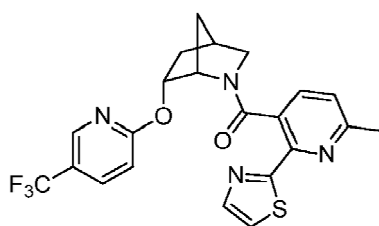
Ejemplo 354: (2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



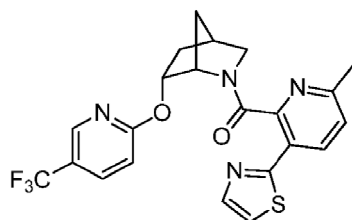
Ejemplo 355: (5-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



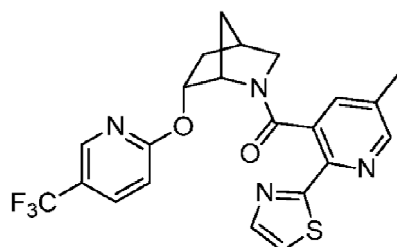
Ejemplo 356: (6-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



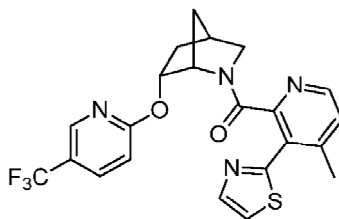
Ejemplo 357: (6-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



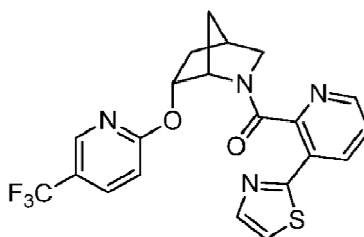
Ejemplo 358: (5-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



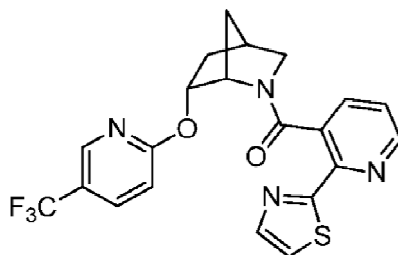
Ejemplo 359: (4-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



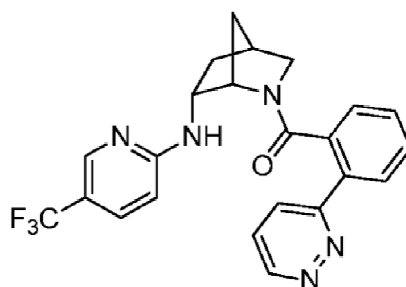
Ejemplo 360: (3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



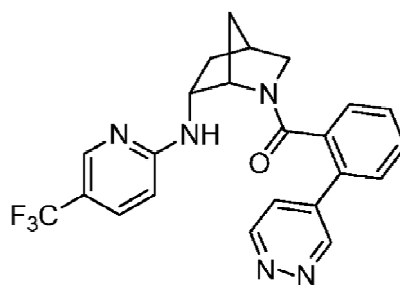
Ejemplo 361: (2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



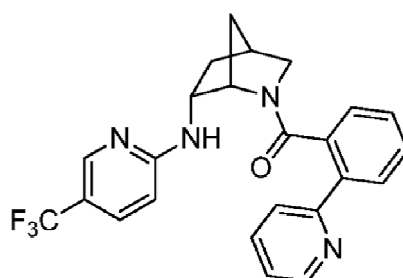
Ejemplo 362: (2-(piridazin-3-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



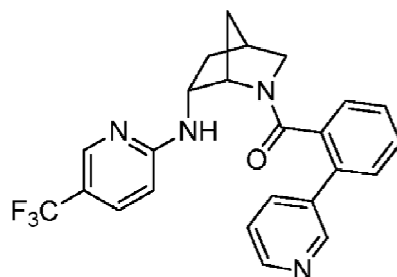
Ejemplo 363: (2-(piridazin-4-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



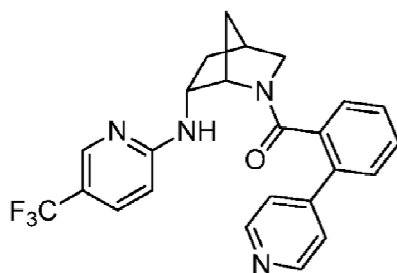
Ejemplo 364: (2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



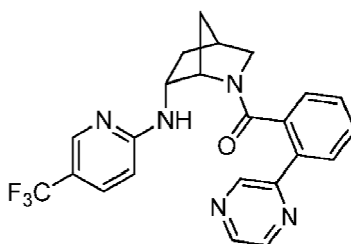
Ejemplo 365: (2-(piridina-3-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



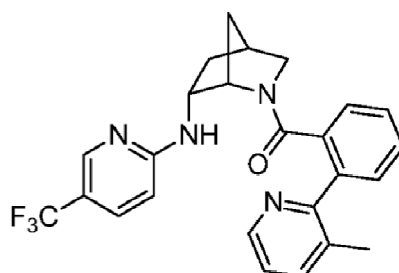
Ejemplo 366: (2-(piridina-4-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



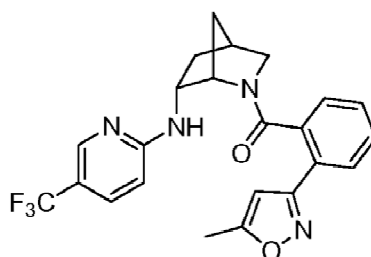
Ejemplo 367: (2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



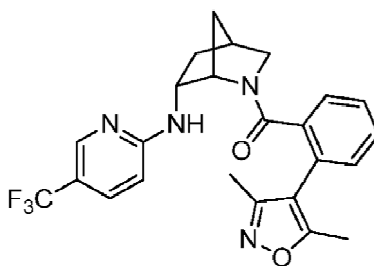
Ejemplo 368: (2-(3-metilpiridina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



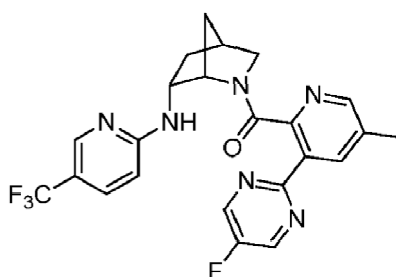
Ejemplo 369: (2-(5-metilisoxazol-3-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



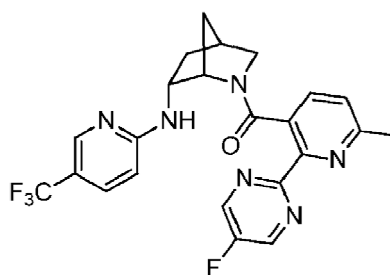
Ejemplo 370: (2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



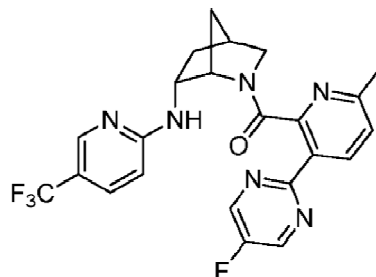
Ejemplo 371: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



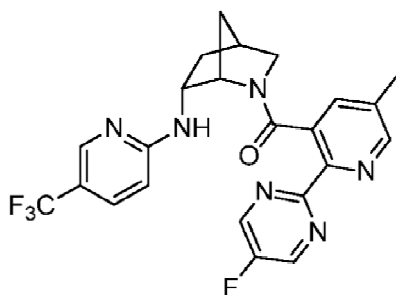
Ejemplo 372: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



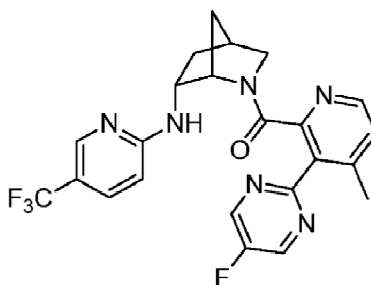
Ejemplo 373: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



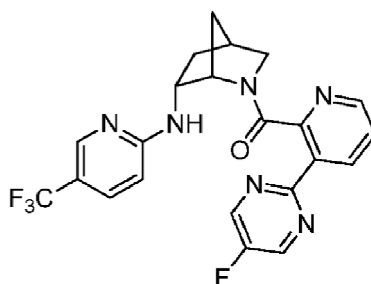
Ejemplo 374: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



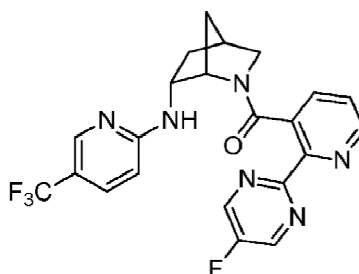
Ejemplo 375: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



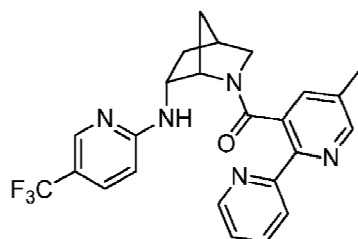
Ejemplo 376: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



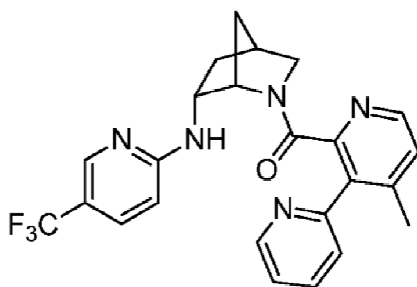
Ejemplo 377: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



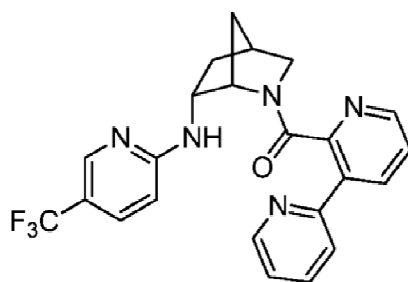
Ejemplo 381: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



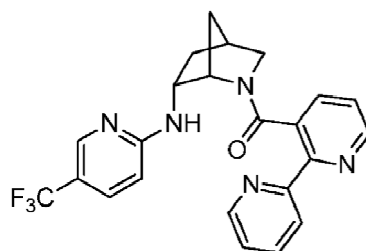
Ejemplo 382: (4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



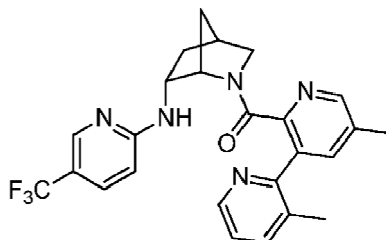
Ejemplo 383: [2,3'-bipiridina]-2'-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



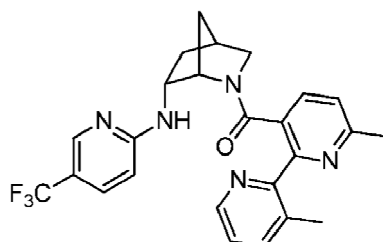
Ejemplo 384: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



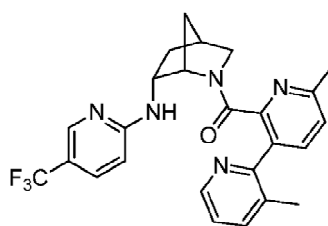
Ejemplo 385: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



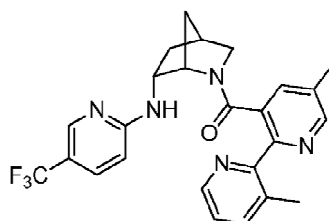
Ejemplo 386: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



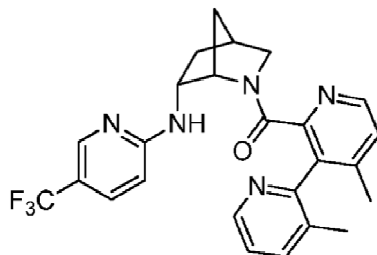
Ejemplo 387: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



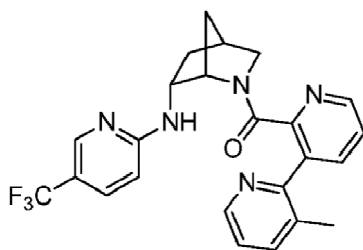
Ejemplo 388: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



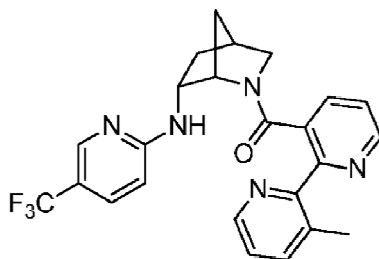
Ejemplo 389: (3,4'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



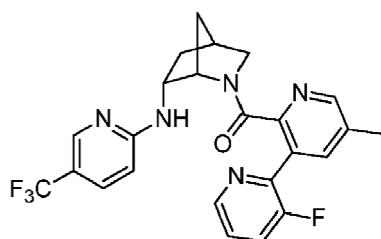
Ejemplo 390: (3-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



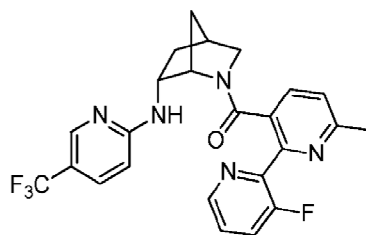
Ejemplo 391: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



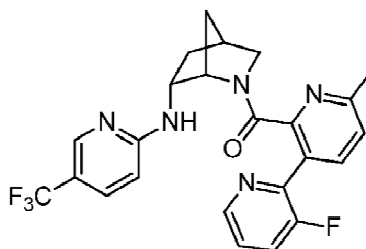
Ejemplo 392: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



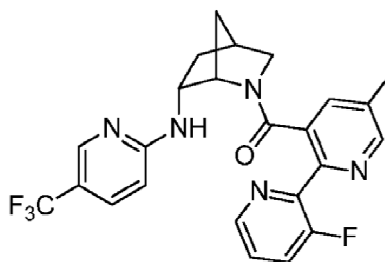
Ejemplo 393: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



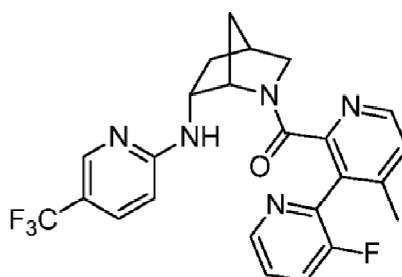
Ejemplo 394: (3-fluoro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



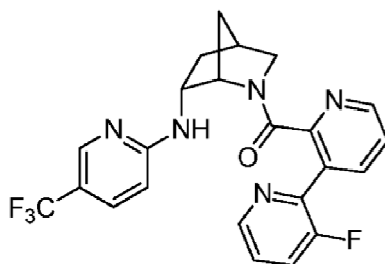
Ejemplo 395: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



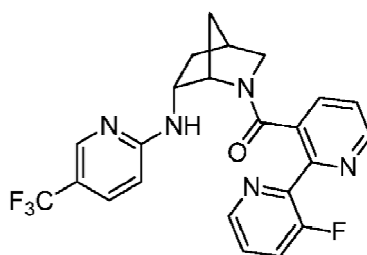
Ejemplo 396: (3-fluoro-4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



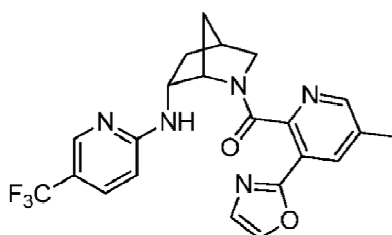
Ejemplo 397: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



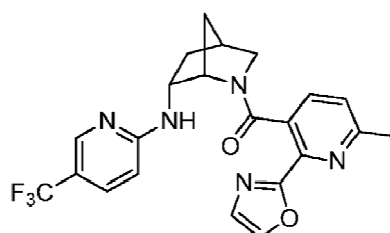
Ejemplo 398: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



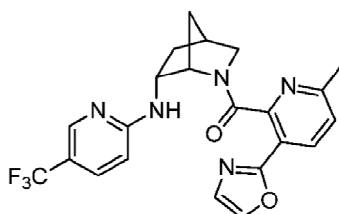
Ejemplo 399: (5-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



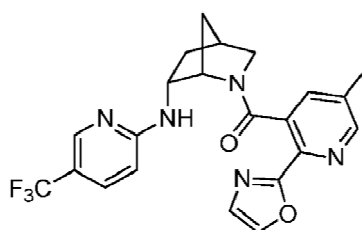
Ejemplo 400: (6-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



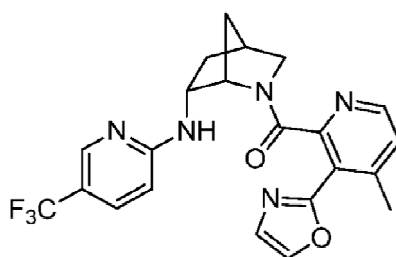
Ejemplo 401: (6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



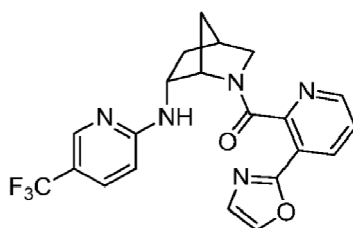
Ejemplo 402: (5-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



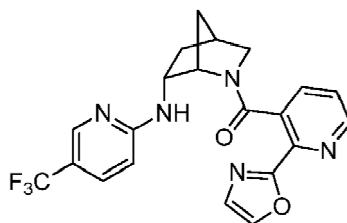
Ejemplo 403: (4-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



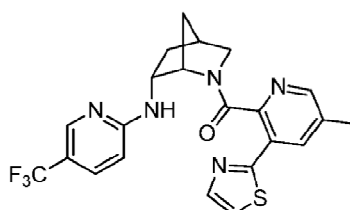
Ejemplo 404: (3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



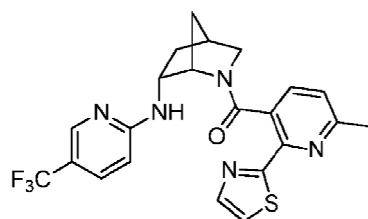
Ejemplo 405: (2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



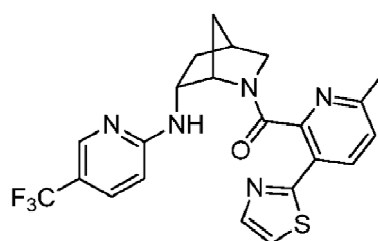
Ejemplo 406: (5-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



Ejemplo 407: (6-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

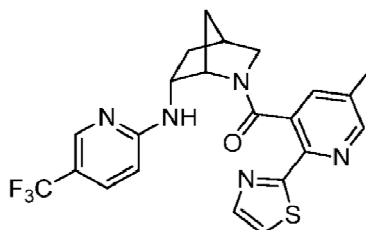


Ejemplo 408: (6-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

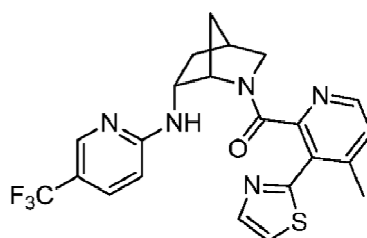


Ejemplo 409: (5-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

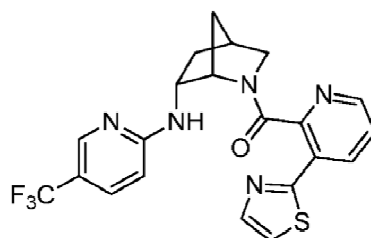
azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



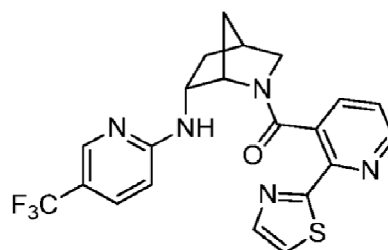
Ejemplo 410: (4-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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.



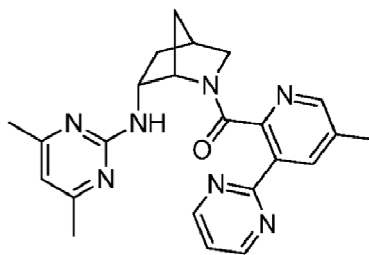
Ejemplo 412: (2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



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

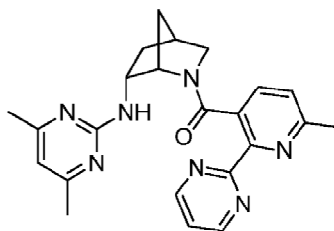
10



15 Ejemplo 414: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

20

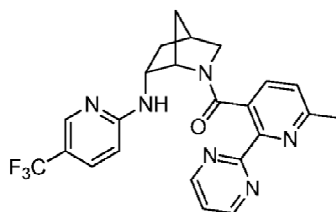
25



30 Ejemplo 415: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.

35

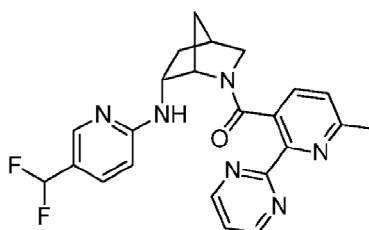
40



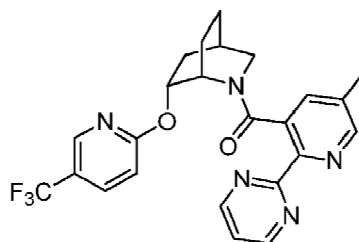
45 Ejemplo 416: ((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

50

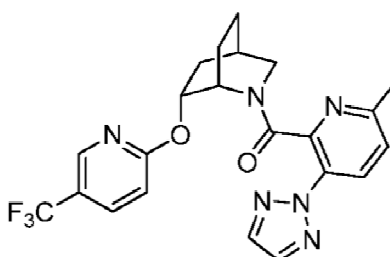
55



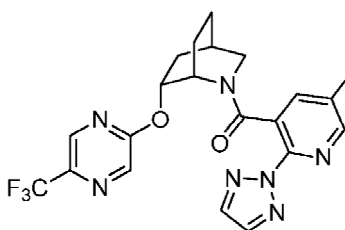
60 Ejemplo 417: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



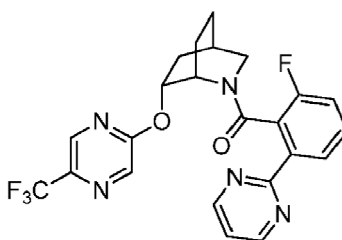
Ejemplo 418: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

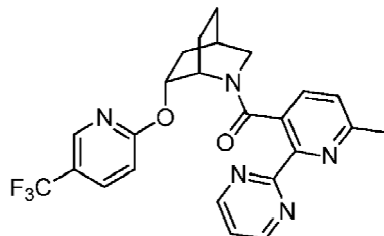


Ejemplo 420: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

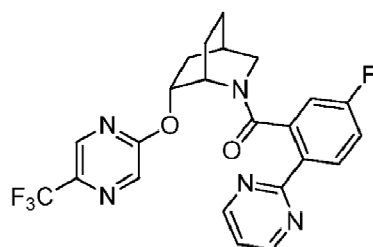


Preparado análogamente al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$, 473,2; m/z encontrado, 474,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH 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 (rotámetro mayor) a 254 nm.

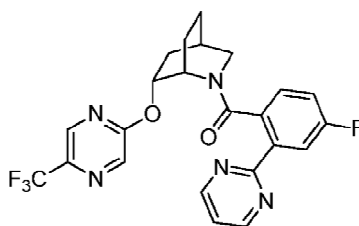
Ejemplo 421: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



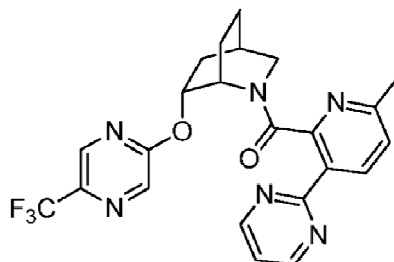
Ejemplo 422: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



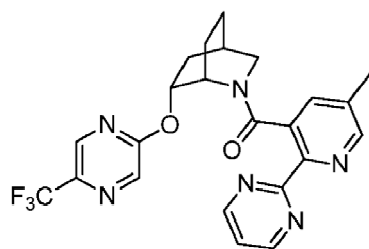
Ejemplo 423: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



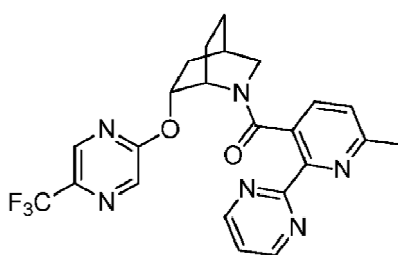
Ejemplo 424: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



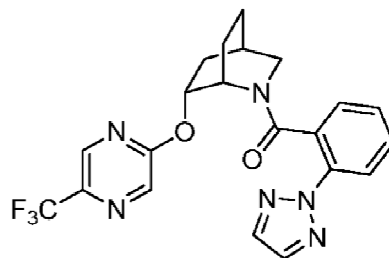
Ejemplo 425: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



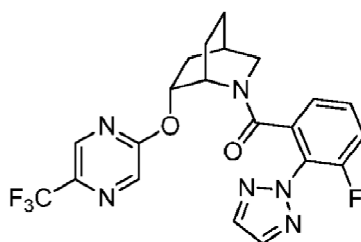
Ejemplo 426: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



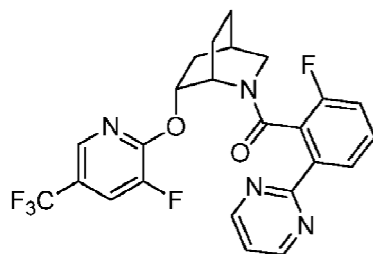
Ejemplo 427: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



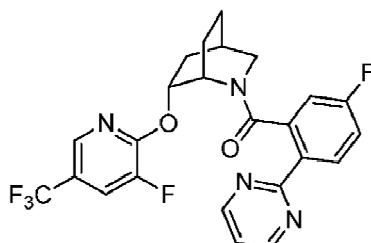
Ejemplo 428: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



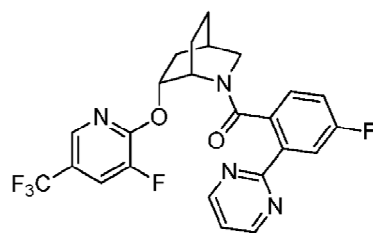
Ejemplo 429: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



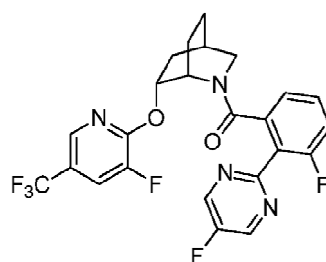
Ejemplo 430: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



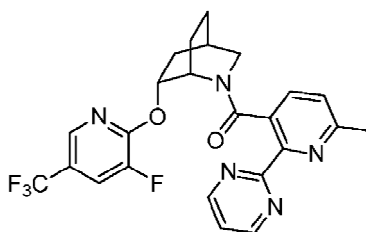
Ejemplo 431: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



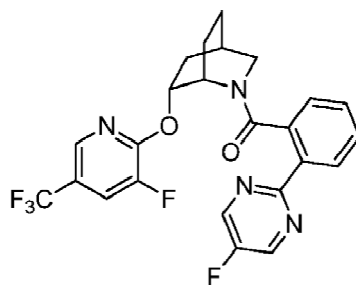
Ejemplo 432: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



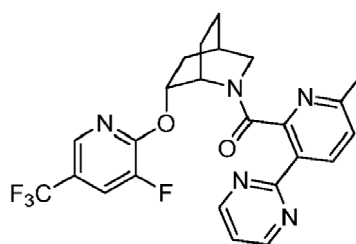
Ejemplo 433: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



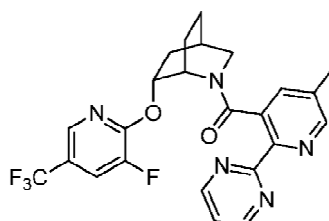
Ejemplo 434: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



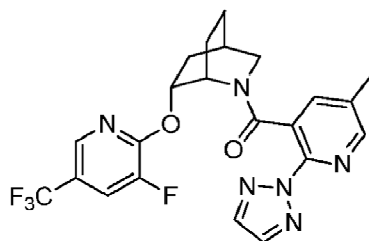
Ejemplo 435: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



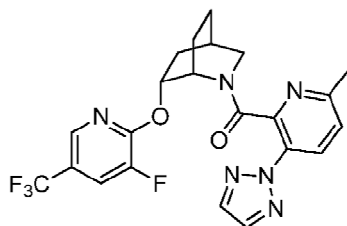
Ejemplo 436: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



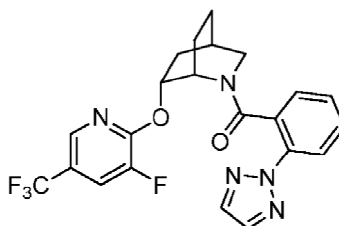
Ejemplo 437: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



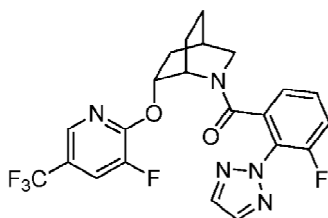
Ejemplo 438: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



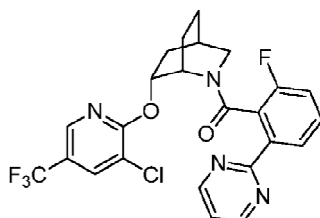
Ejemplo 439: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



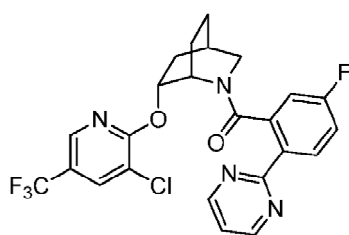
Ejemplo 440: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



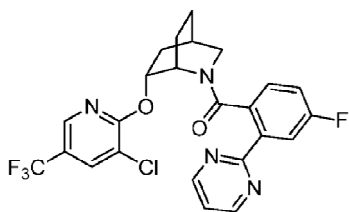
Ejemplo 441: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



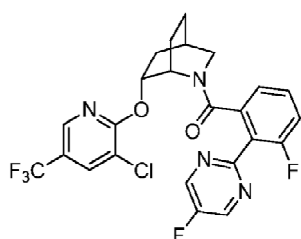
Ejemplo 442: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



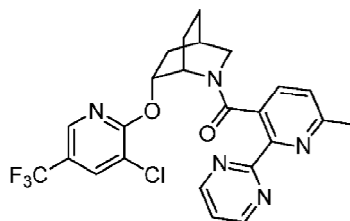
Ejemplo 443: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



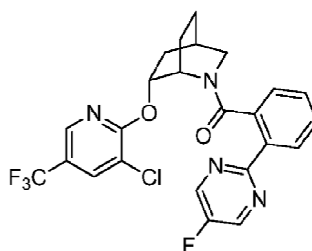
Ejemplo 444: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



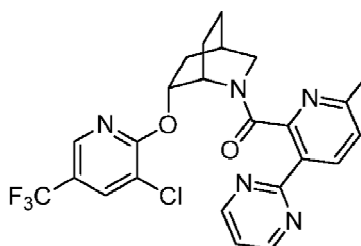
Ejemplo 445: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



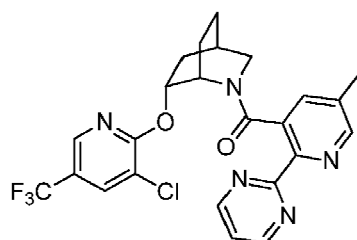
Ejemplo 446: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



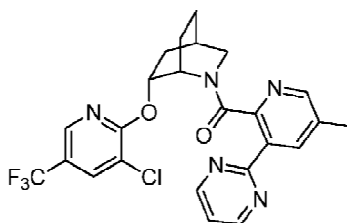
Ejemplo 447: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



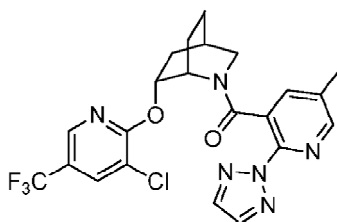
Ejemplo 448: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



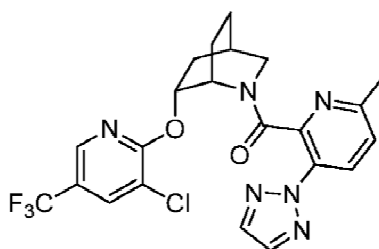
Ejemplo 449: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



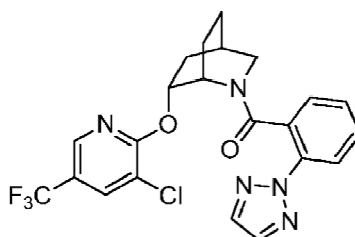
Ejemplo 450: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



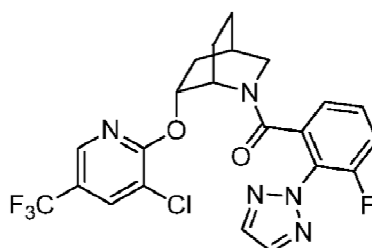
Ejemplo 451: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



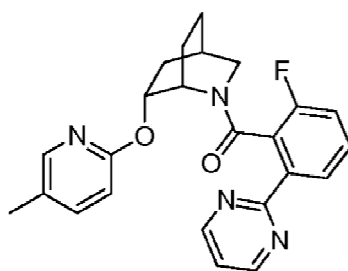
Ejemplo 452: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



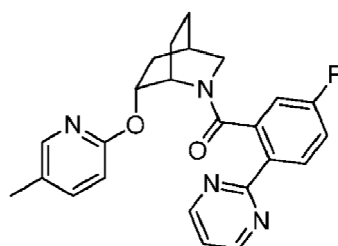
Ejemplo 453: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-metanona (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.



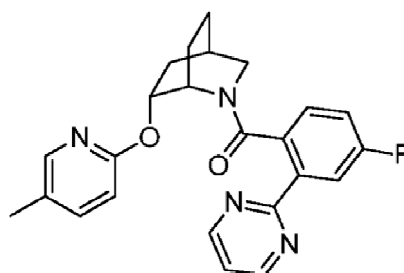
Ejemplo 454: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 455: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

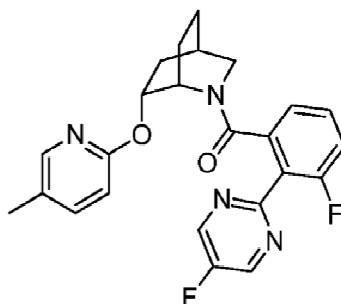


Ejemplo 456: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

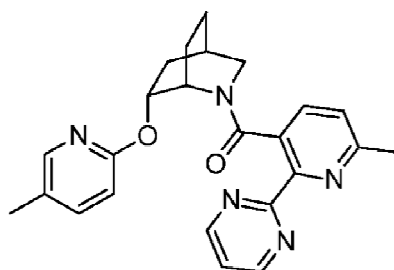


Ejemplo 457: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-

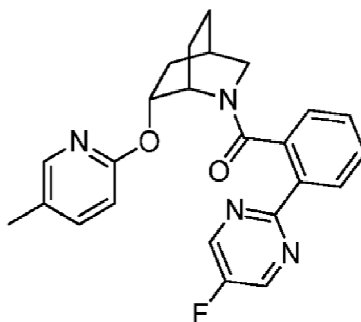
azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



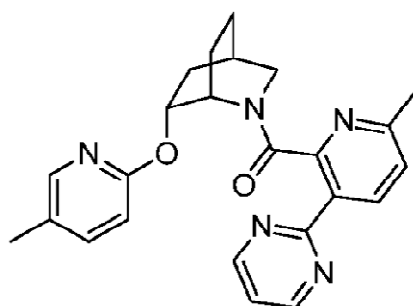
Ejemplo 458: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



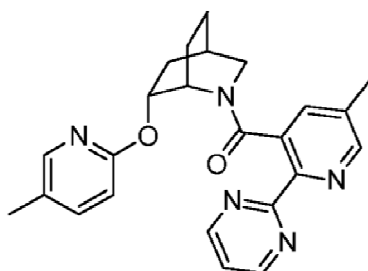
Ejemplo 459: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((-2-ilo 5-metilpiridin)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



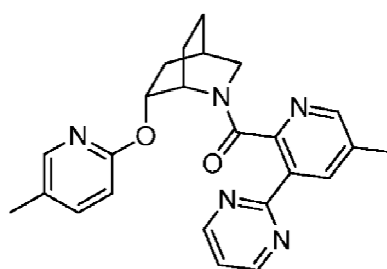
Ejemplo 460: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



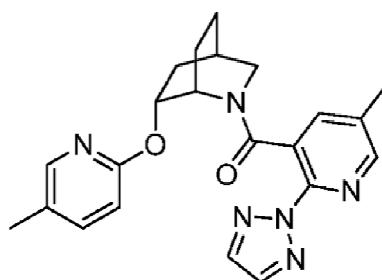
Ejemplo 461: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



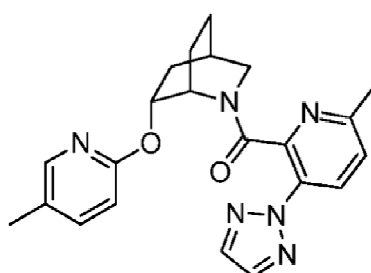
Ejemplo 462: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



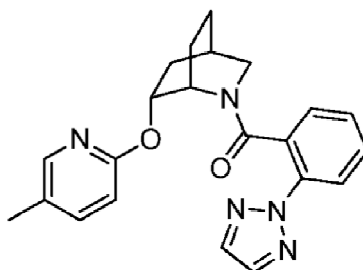
Ejemplo 463: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



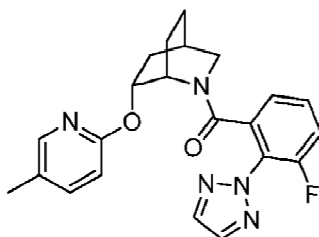
Ejemplo 464: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



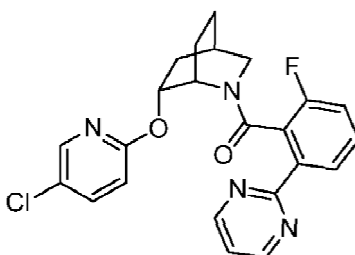
Ejemplo 465: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



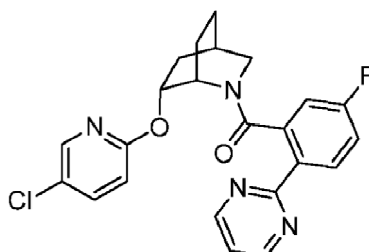
Ejemplo 466: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



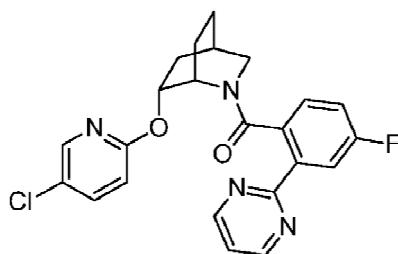
Ejemplo 467: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



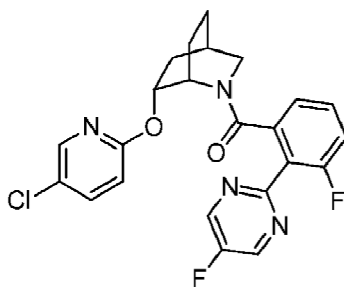
Ejemplo 468: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



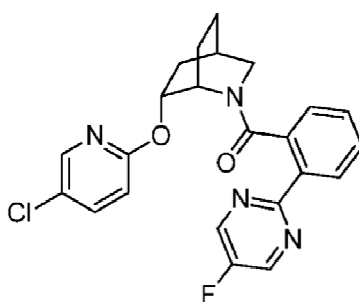
Ejemplo 469: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



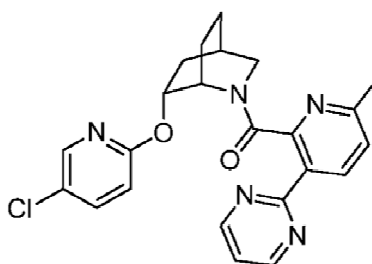
Ejemplo 470: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



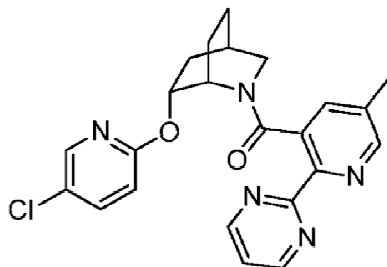
Ejemplo 471: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



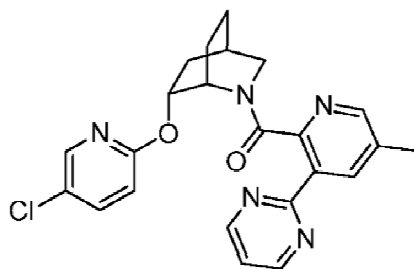
Ejemplo 472: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



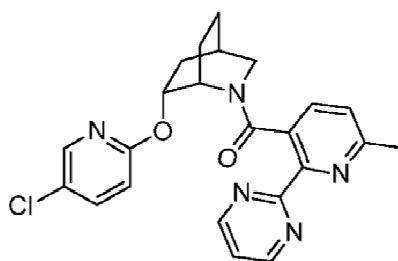
Ejemplo 473: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



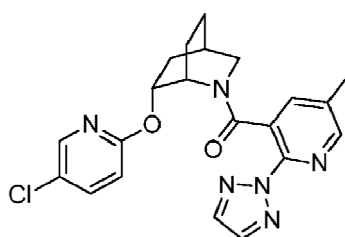
Ejemplo 474: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



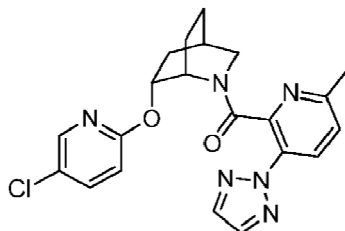
Ejemplo 475: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



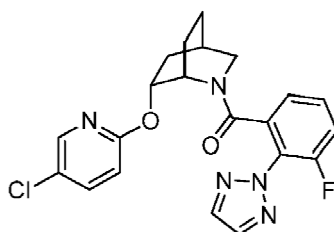
Ejemplo 476: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



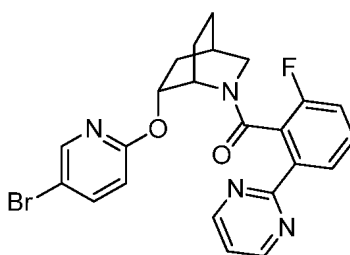
Ejemplo 477: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



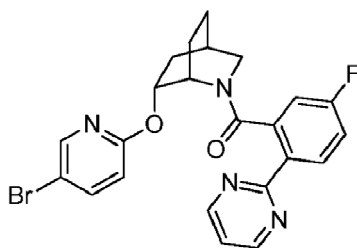
Ejemplo 478: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



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.

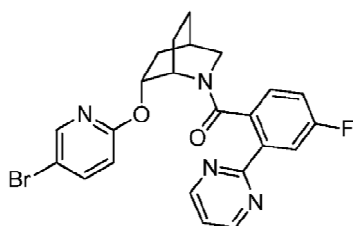


Ejemplo 480: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

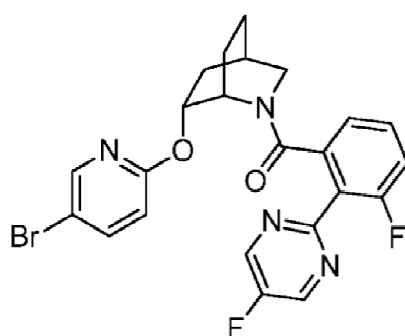


Ejemplo 481: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

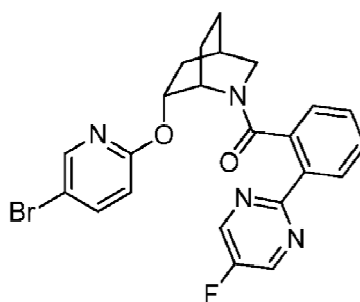
ilo)fenilo)metanona.



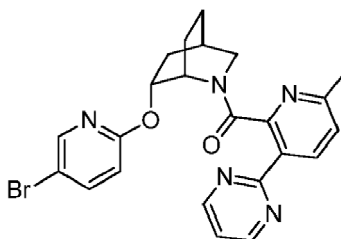
Ejemplo 482: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



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.



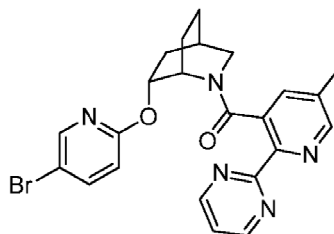
Ejemplo 484: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



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

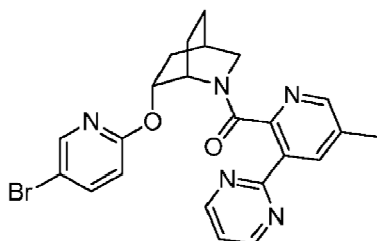


15

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

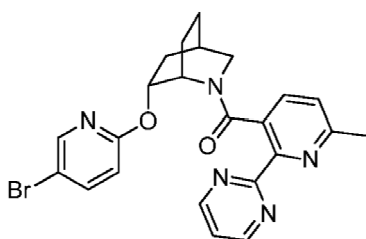


30

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

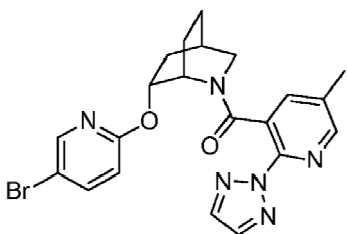


45

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.

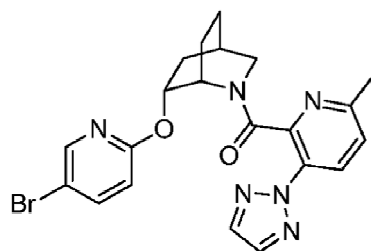
50

55

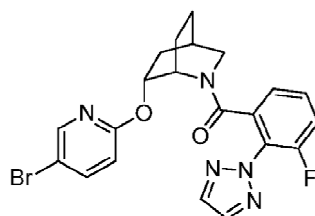


60

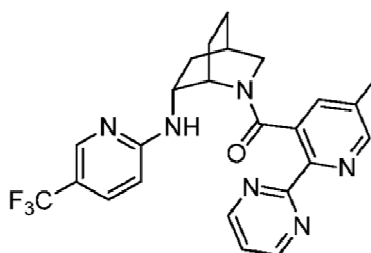
Ejemplo 489: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



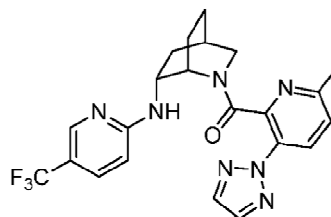
Ejemplo 490: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



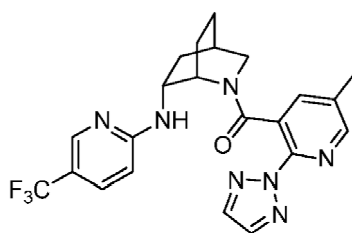
Ejemplo 491: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



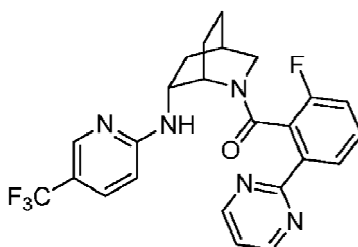
Ejemplo 492: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



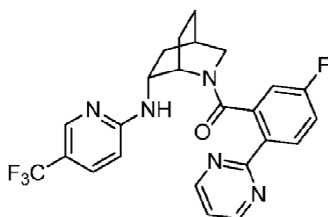
Ejemplo 493: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((LS,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



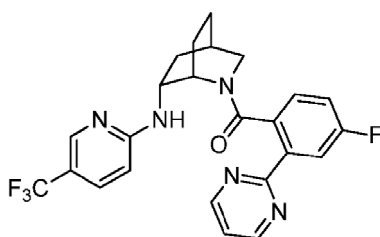
Ejemplo 494: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 495: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

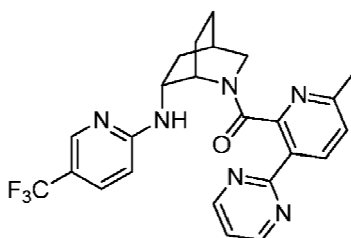


Ejemplo 496: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

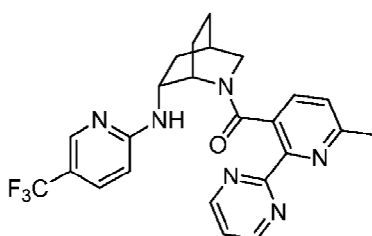


Ejemplo 497: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

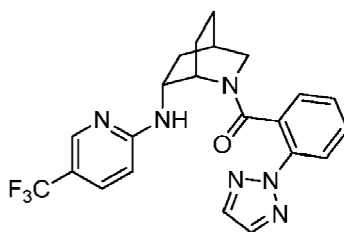
azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



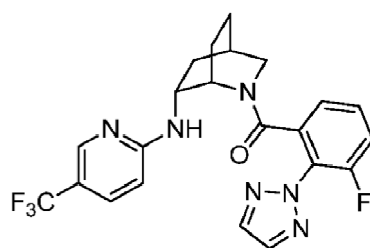
Ejemplo 498: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



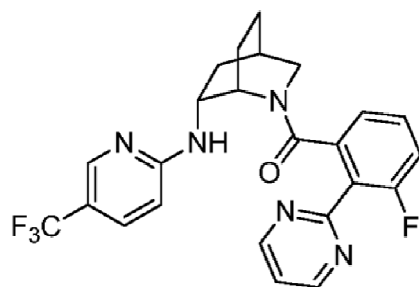
Ejemplo 499: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



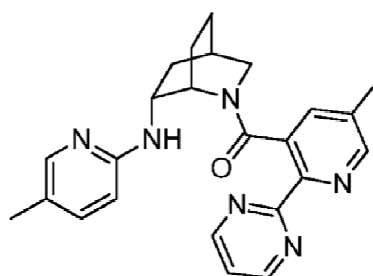
Ejemplo 500: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



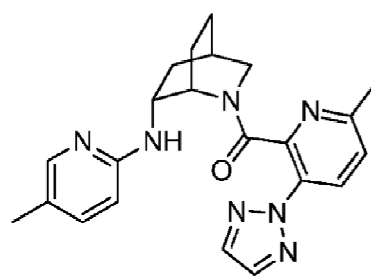
Ejemplo 501: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



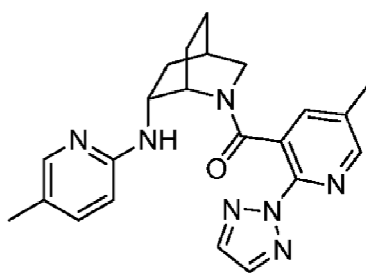
Ejemplo 502: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 503: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

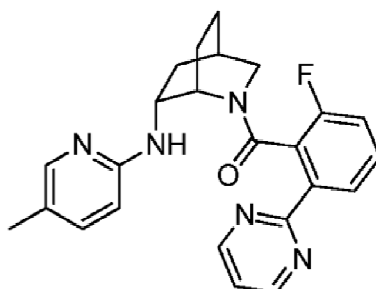


Ejemplo 504: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

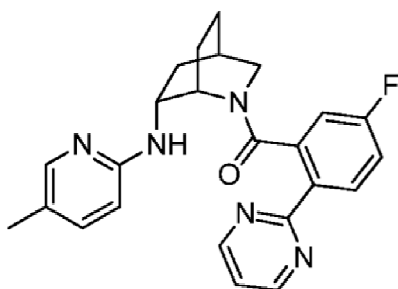


Ejemplo 505: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-

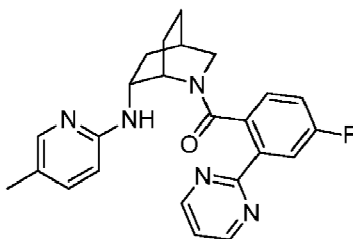
2-ilo)metanona.



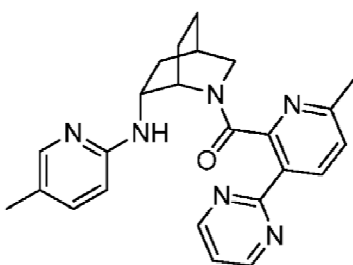
Ejemplo 506: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



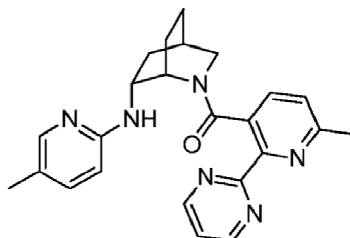
Ejemplo 507: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



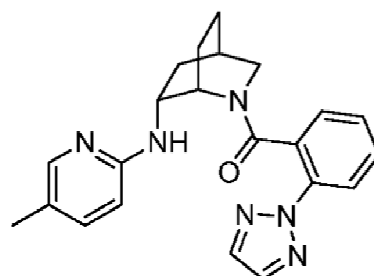
Ejemplo 508: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



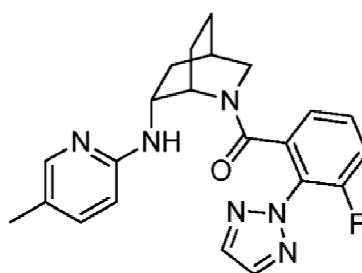
Ejemplo 509: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



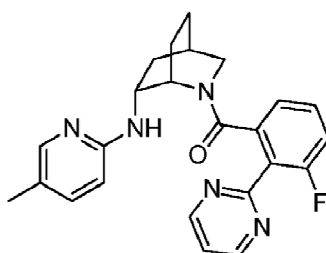
Ejemplo 510: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



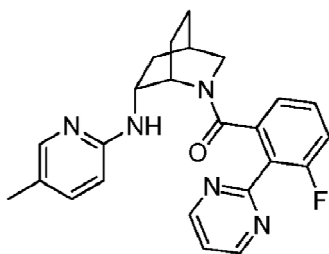
Ejemplo 511: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



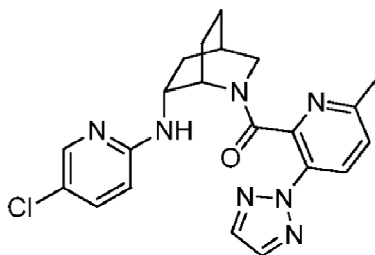
Ejemplo 512: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



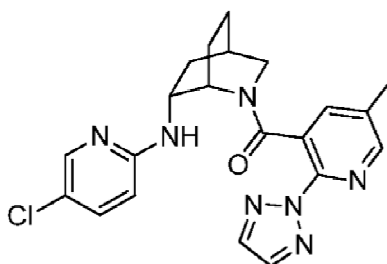
Ejemplo 513: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



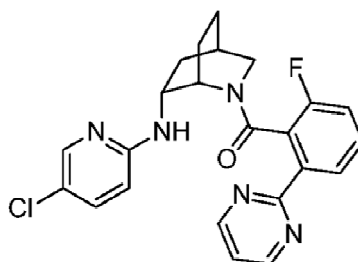
Ejemplo 514: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



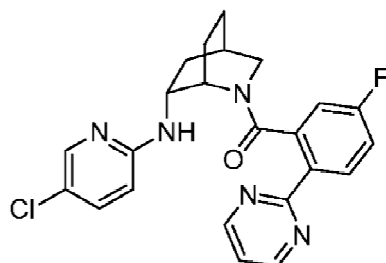
Ejemplo 515: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



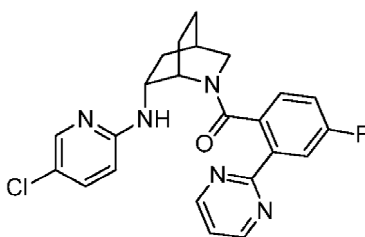
Ejemplo 516: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



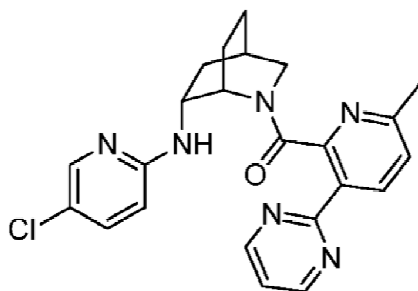
Ejemplo 517: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



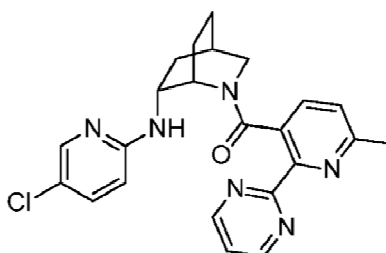
Ejemplo 518: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



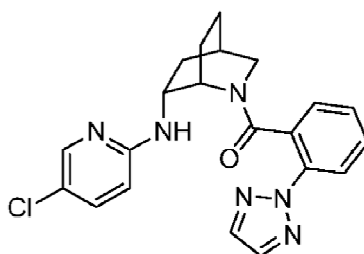
Ejemplo 519: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



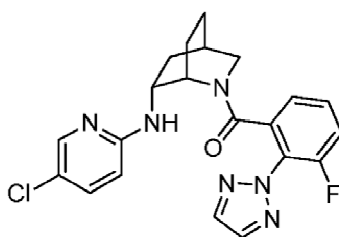
Ejemplo 520: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



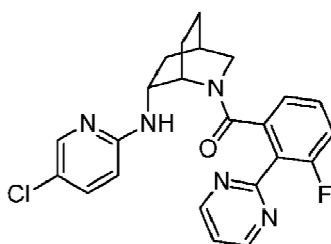
Ejemplo 521: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



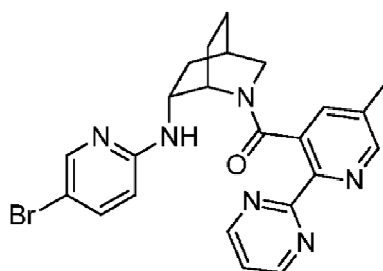
Ejemplo 522: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



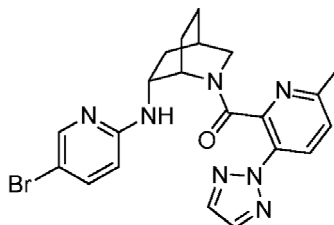
Ejemplo 523: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



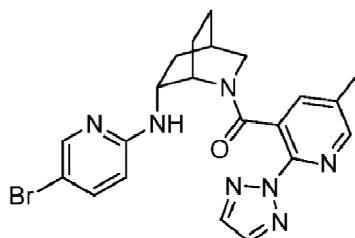
Ejemplo 524: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



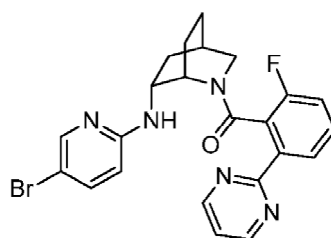
Ejemplo 525: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



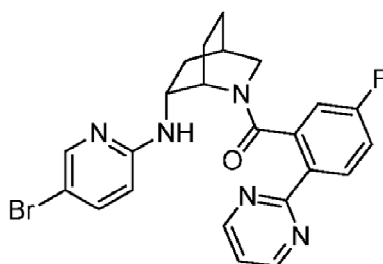
Ejemplo 526: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



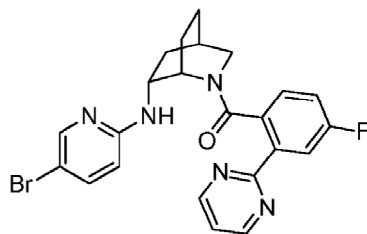
Ejemplo 527: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



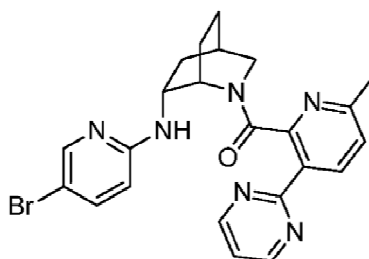
Ejemplo 528: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



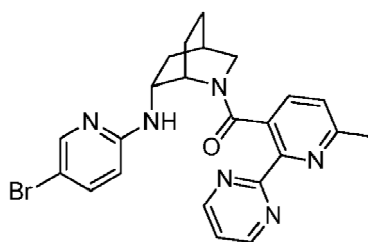
Ejemplo 529: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



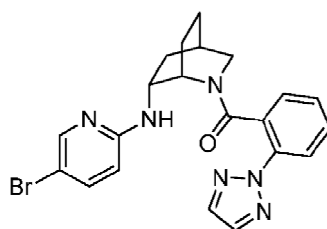
Ejemplo 530: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



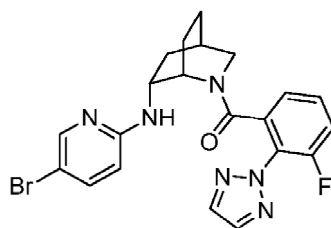
Ejemplo 531: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



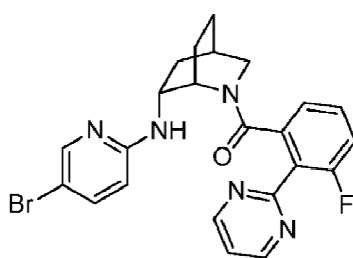
Ejemplo 532: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



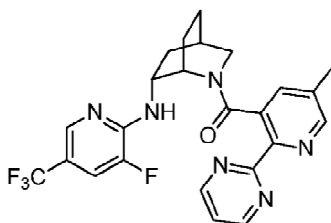
Ejemplo 533: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



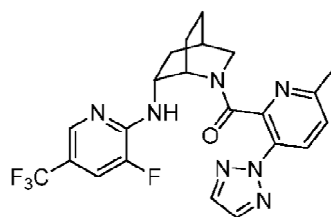
Ejemplo 534: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



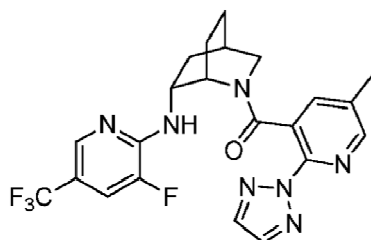
Ejemplo 535: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



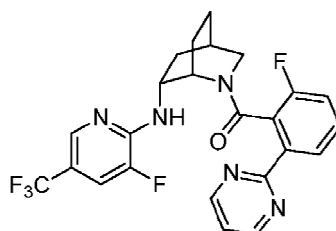
Ejemplo 536: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



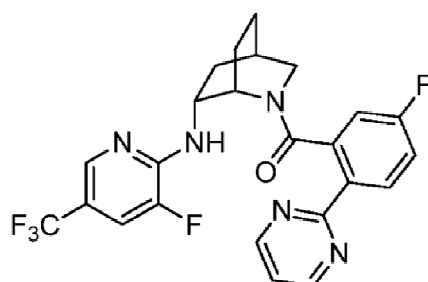
Ejemplo 537: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



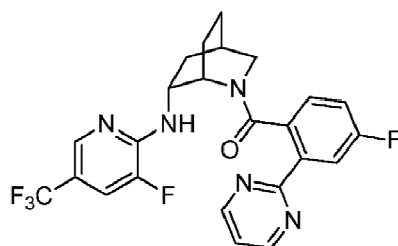
Ejemplo 538: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



Ejemplo 539: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 540: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

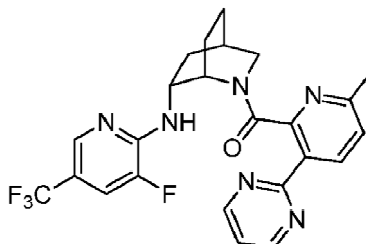


Ejemplo 541: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-

(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

5

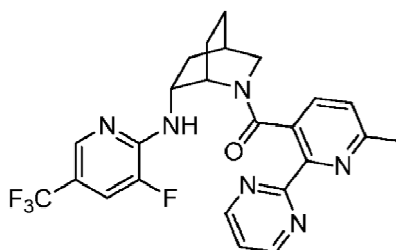
10



15 Ejemplo 542: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

20

25



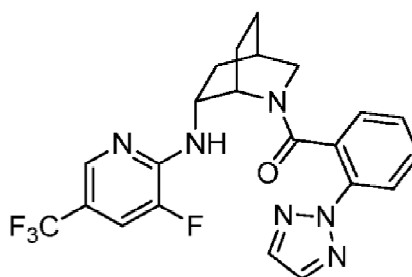
30

Ejemplo 543: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40

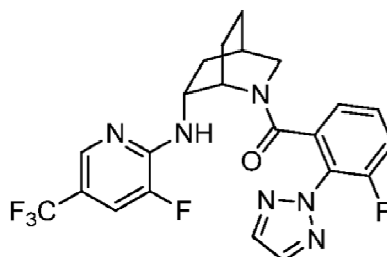
45



50 Ejemplo 544: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

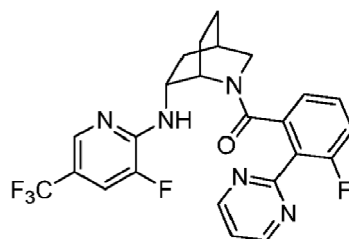
55

60

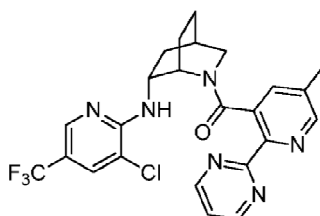


65 Ejemplo 545: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-

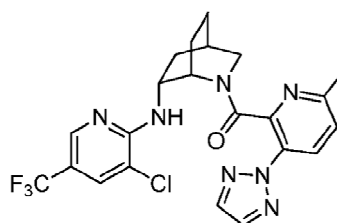
azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



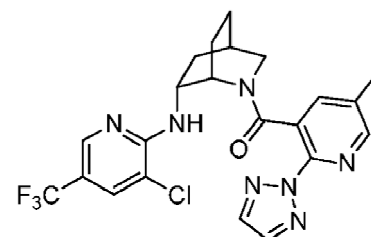
Ejemplo 546: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



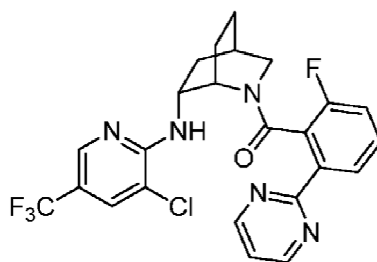
Ejemplo 547: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



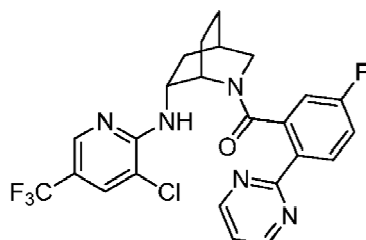
Ejemplo 548: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



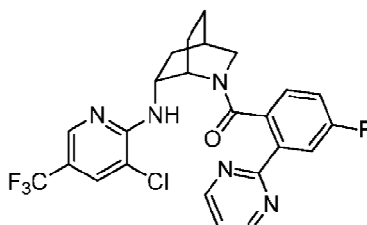
Ejemplo 549: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



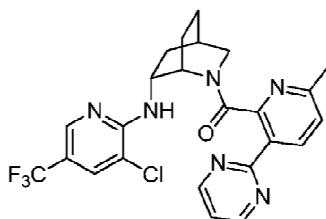
Ejemplo 550: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



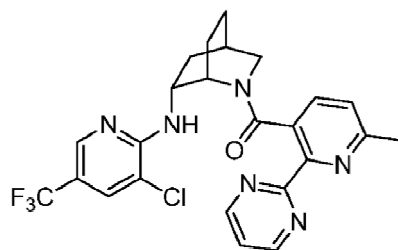
Ejemplo 551: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



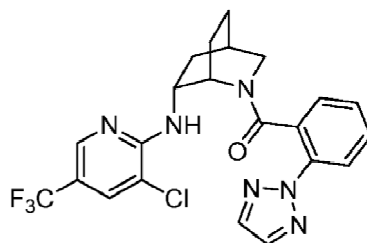
Ejemplo 552: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



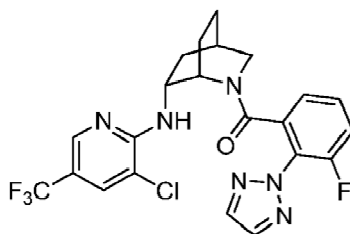
Ejemplo 553: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



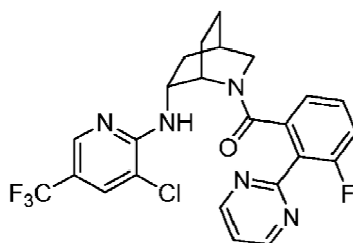
Ejemplo 554: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



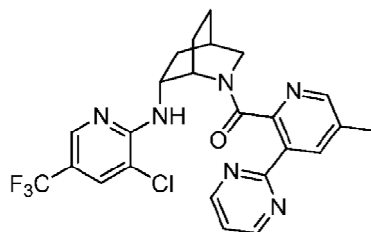
Ejemplo 555: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-((2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



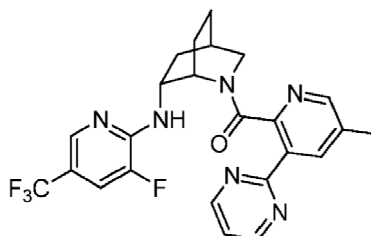
Ejemplo 556: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-((pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



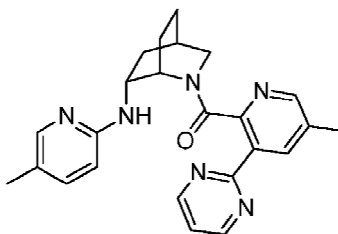
Ejemplo 557: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-((pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



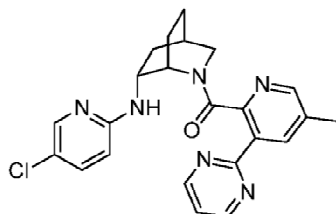
Ejemplo 558: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



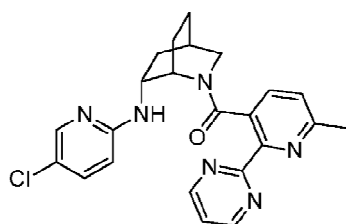
Ejemplo 559: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



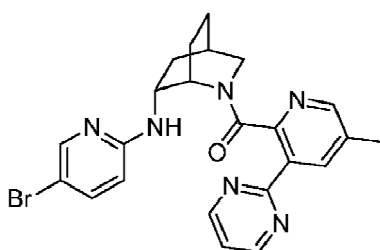
Ejemplo 560: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



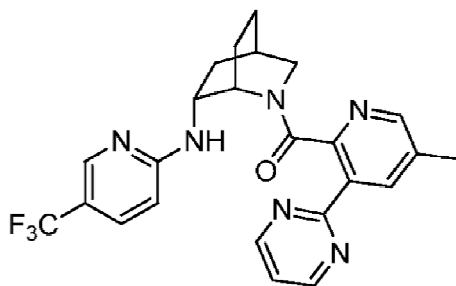
Ejemplo 561: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.



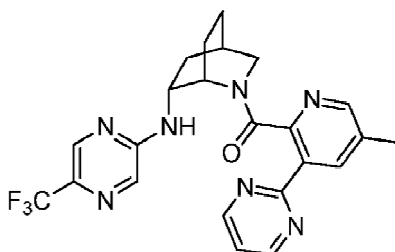
Ejemplo 562: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.



Ejemplo 563: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 564: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

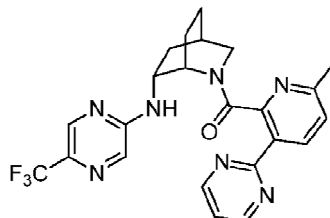


Ejemplo 565: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

5

10

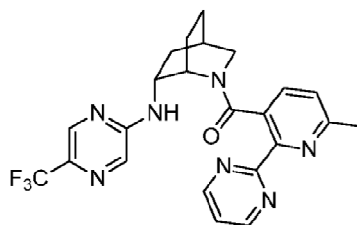


15

Ejemplo 566: (6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

20

25

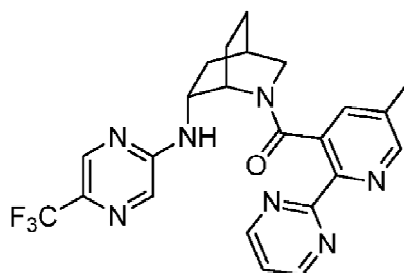


30

Ejemplo 567: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

35

40



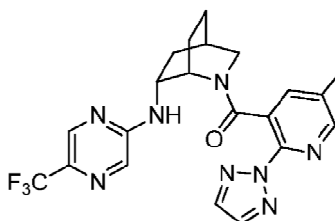
45

Ejemplo 568: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-3)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

50

55

60

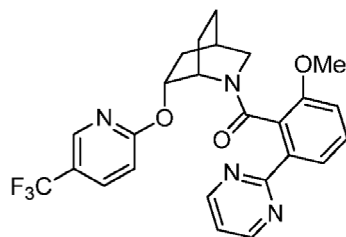


Ejemplo 569: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

65

5

10

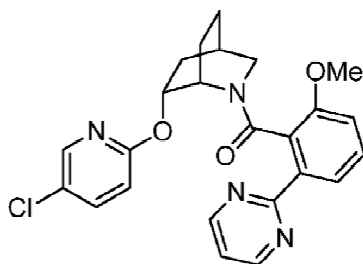


15 Ejemplo 570: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

20

25

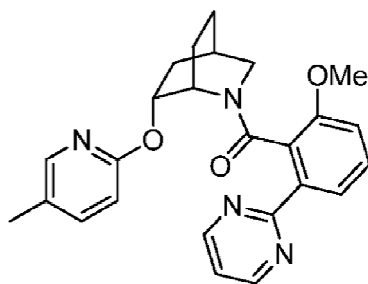
30



35 Ejemplo 571: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

40

45

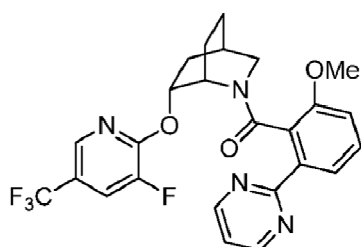


50

Ejemplo 572: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

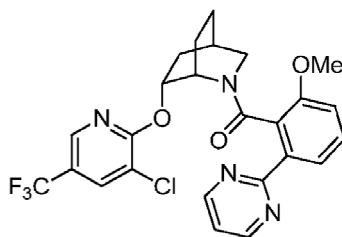
55

60

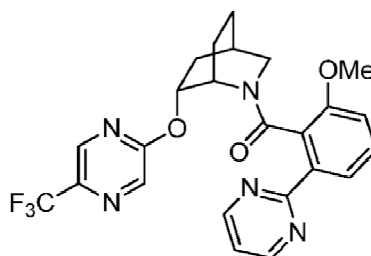


65

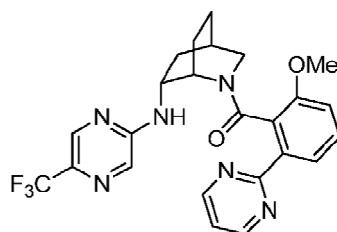
Ejemplo 573: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



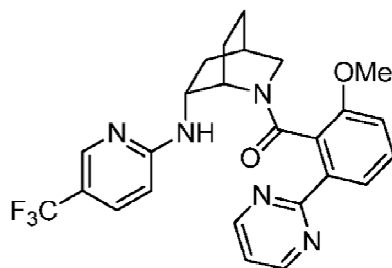
Ejemplo 574: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



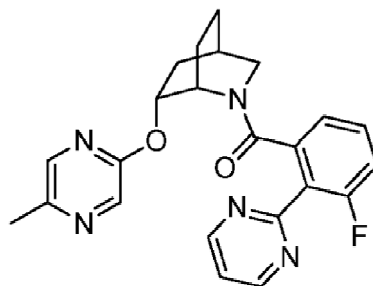
Ejemplo 575: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



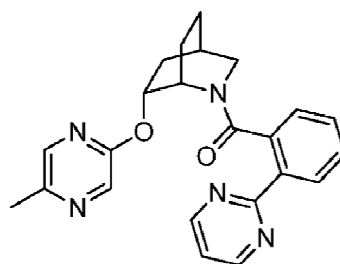
Ejemplo 576: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



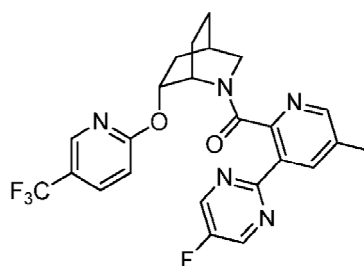
Ejemplo 577: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



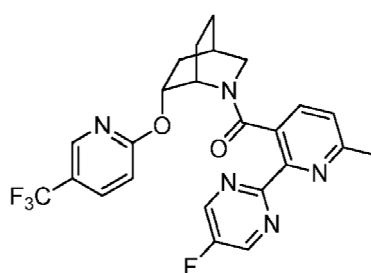
Ejemplo 578: ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.



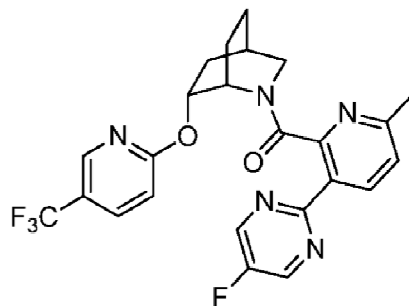
Ejemplo 579: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



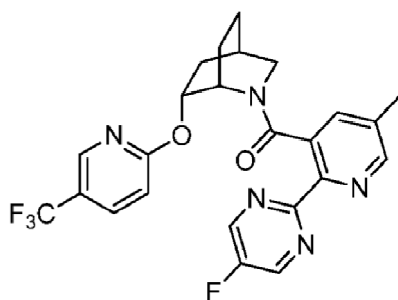
Ejemplo 580: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



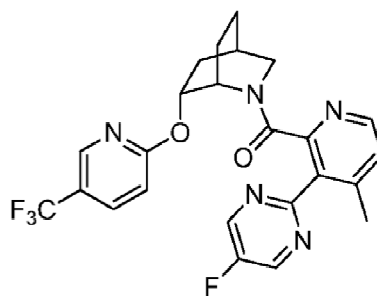
Ejemplo 581: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



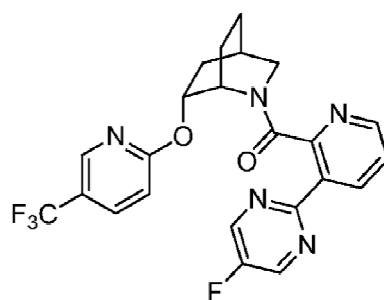
Ejemplo 582: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



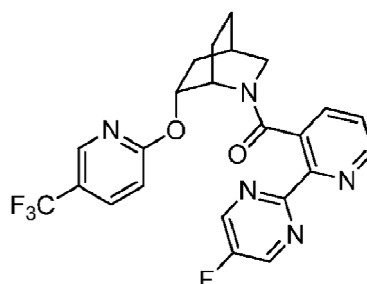
Ejemplo 583: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



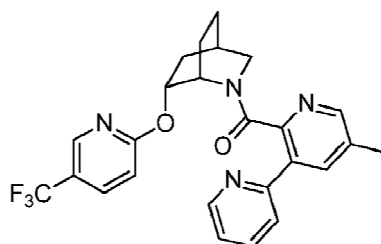
Ejemplo 584: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



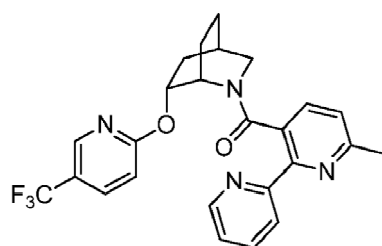
Ejemplo 585: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



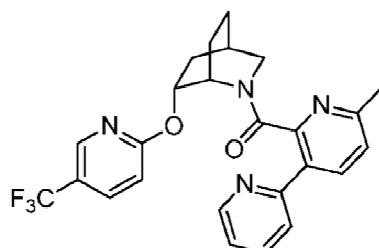
Ejemplo 586: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



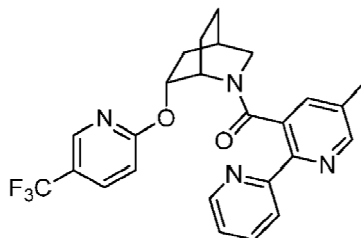
Ejemplo 587: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



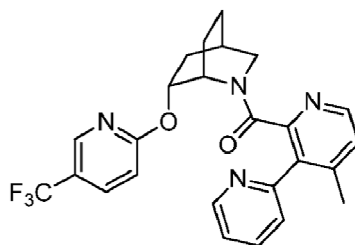
Ejemplo 588: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



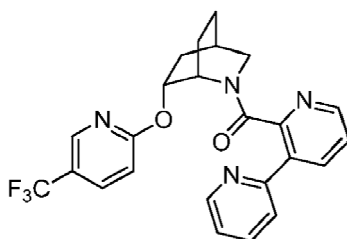
Ejemplo 589: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



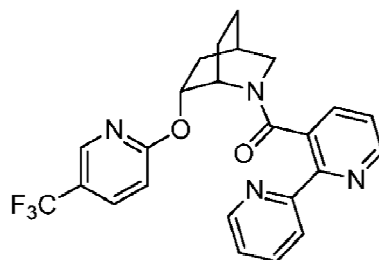
Ejemplo 590: (4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



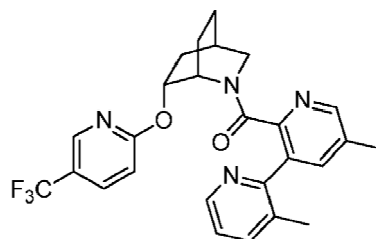
Ejemplo 591: [2,3'-bipiridina]-2'-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



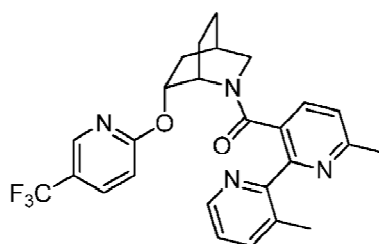
Ejemplo 592: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



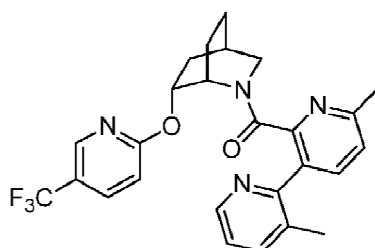
Ejemplo 593: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



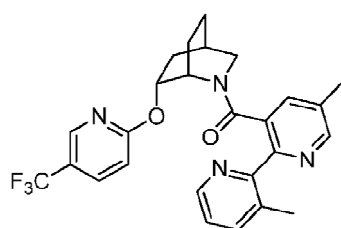
Ejemplo 594: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



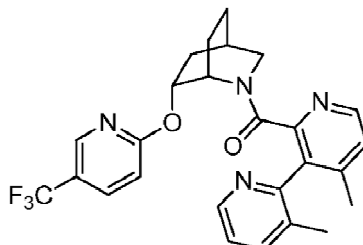
Ejemplo 595: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



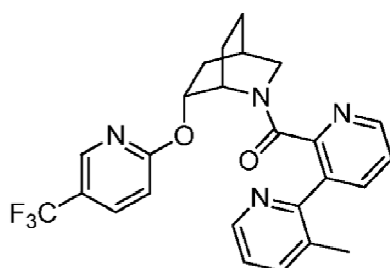
Ejemplo 596: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



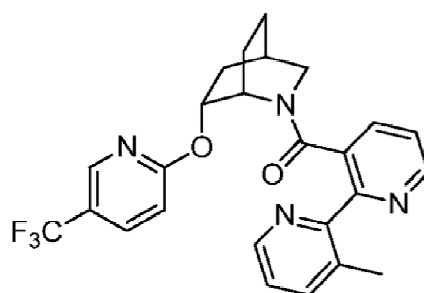
Ejemplo 597: (3,4'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



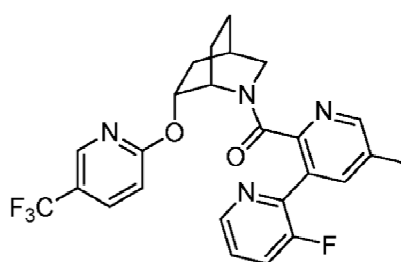
Ejemplo 598: (3-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



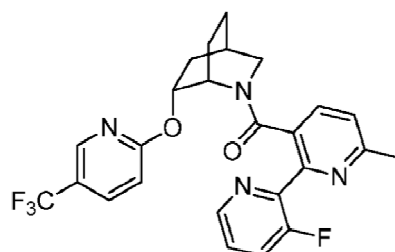
Ejemplo 599: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



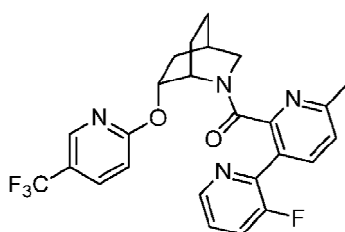
Ejemplo 600: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



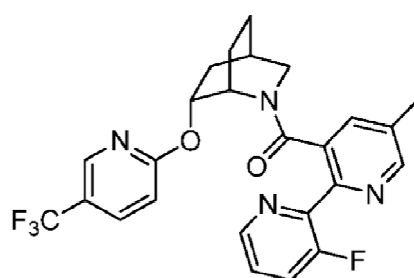
Ejemplo 601: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



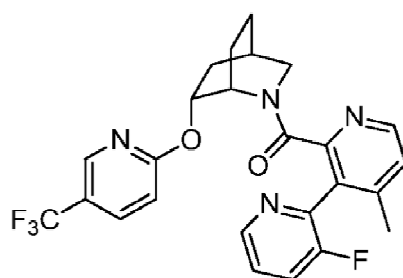
Ejemplo 602: (3-fluoro-6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



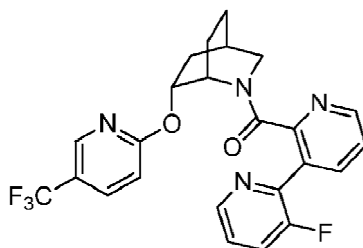
Ejemplo 603: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



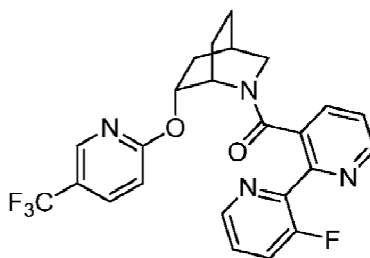
Ejemplo 604: (3-fluoro-4'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



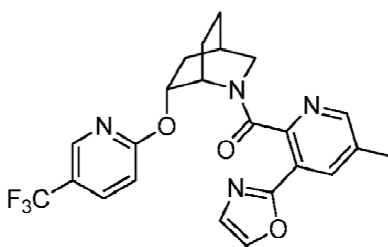
Ejemplo 605: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



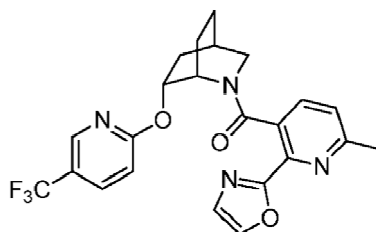
Ejemplo 606: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



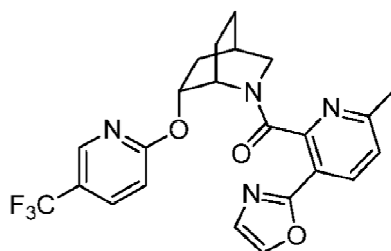
Ejemplo 607: (5-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



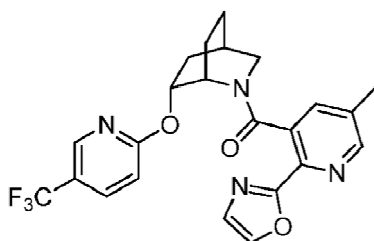
Ejemplo 608: (6-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



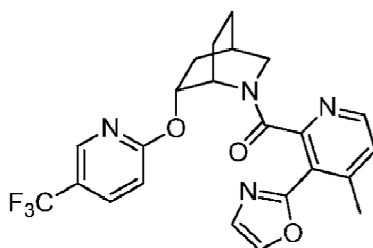
Ejemplo 609: (6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((LS,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



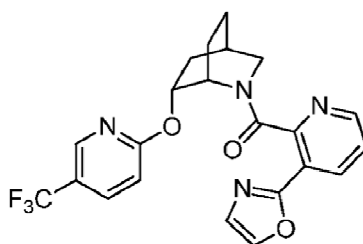
Ejemplo 610: (5-metilo-2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



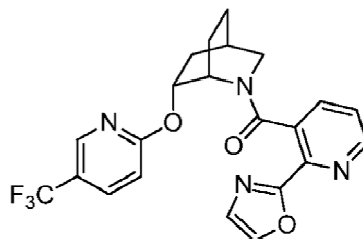
Ejemplo 611: (4-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



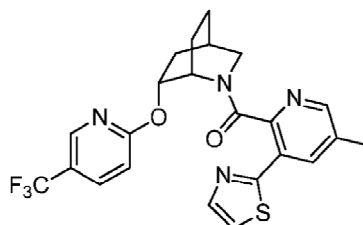
Ejemplo 612: 3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



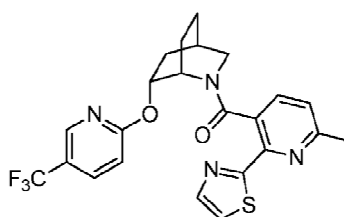
Ejemplo 613: (2-(oxazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



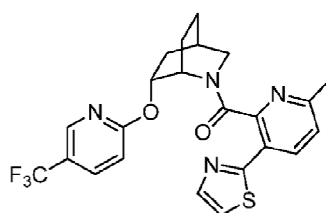
Ejemplo 614: 5-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



Ejemplo 615: (6-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

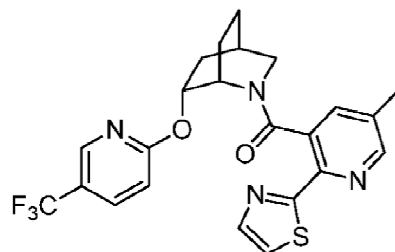


Ejemplo 616: (6-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.

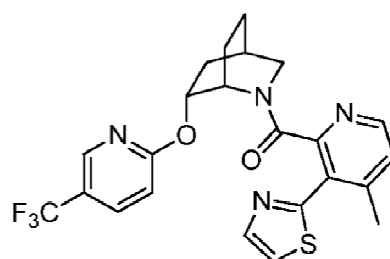


Ejemplo 617: (5-metilo-2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-

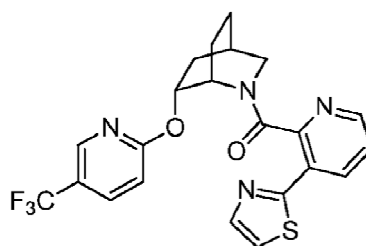
azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



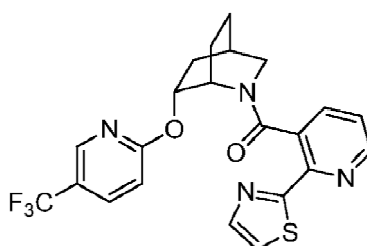
Ejemplo 618: (4-metilo-3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



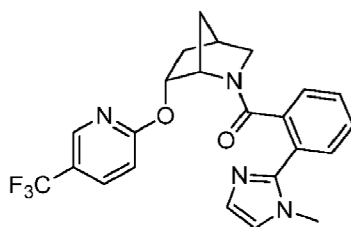
Ejemplo 619: (3-(tiazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



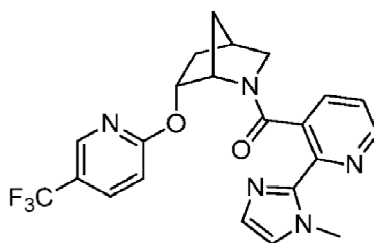
Ejemplo 620: (2-(tiazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



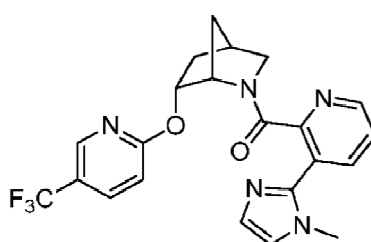
Ejemplo 621: (2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



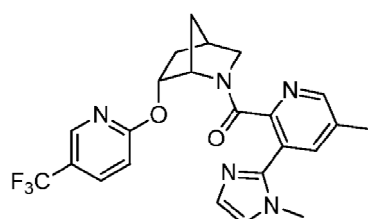
Ejemplo 622: (2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



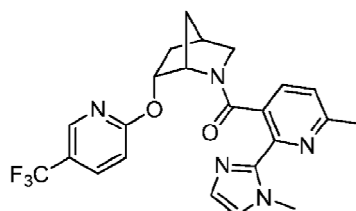
Ejemplo 623: (3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-oxi-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



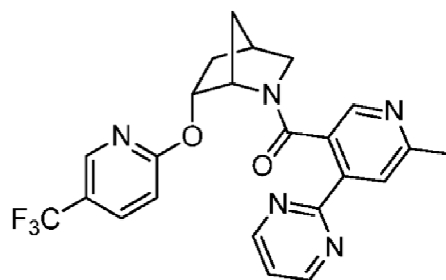
Ejemplo 624: (5-metilo-3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



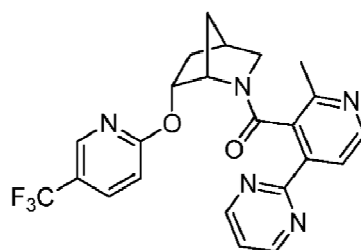
Ejemplo 625: (6-metilo-2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



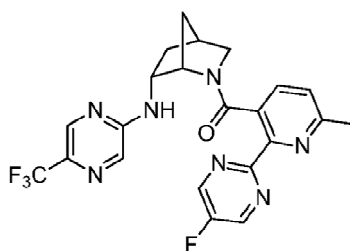
Ejemplo 626: (6-metilo-4-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



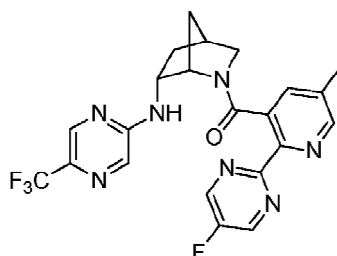
Ejemplo 627: (2-metilo-4-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



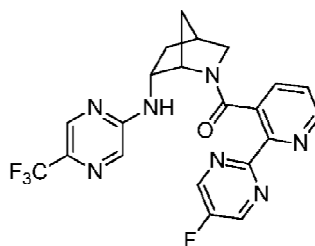
Ejemplo 628: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



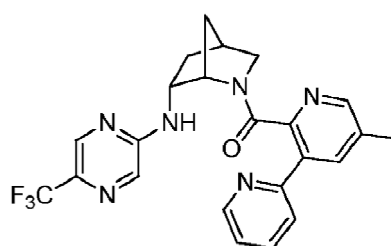
Ejemplo 629: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



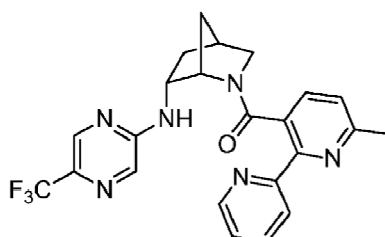
Ejemplo 630: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



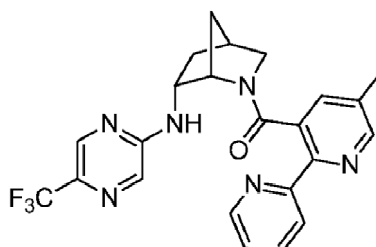
Ejemplo 631: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



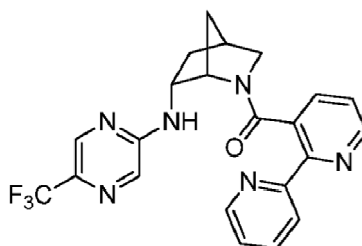
Ejemplo 632: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



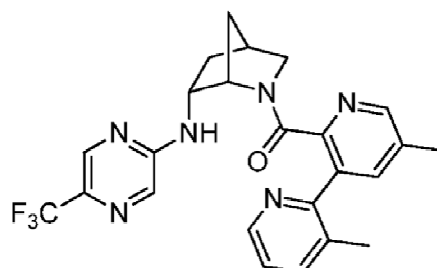
Ejemplo 633: (5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



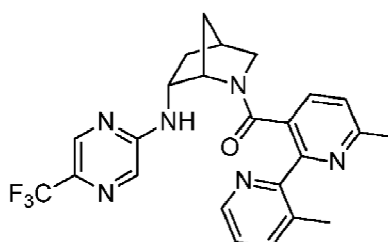
Ejemplo 634: [2,2'-bipiridina]-3-ilo((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



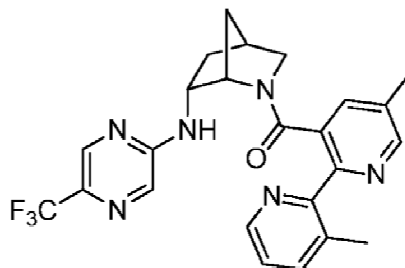
Ejemplo 635: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



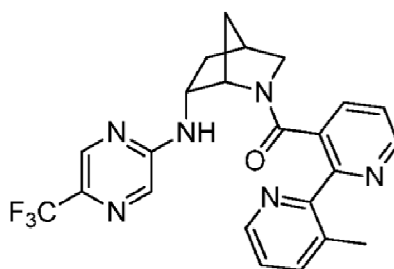
Ejemplo 636: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



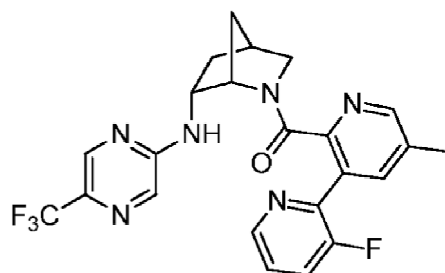
Ejemplo 637: (3',5-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



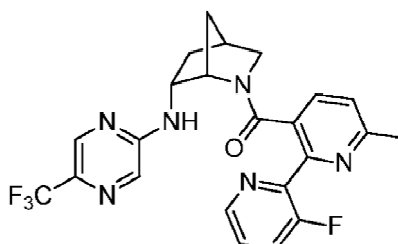
Ejemplo 638: (3'-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



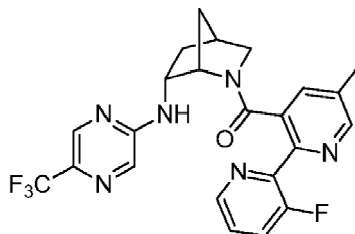
Ejemplo 639: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



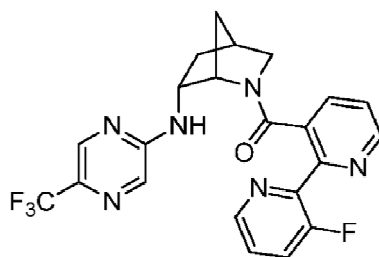
Ejemplo 640: (3'-fluoro-6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



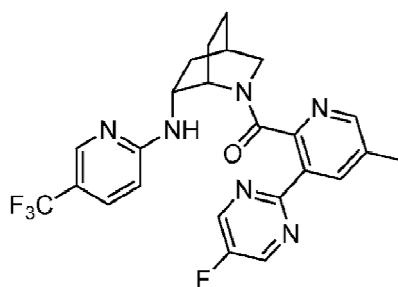
Ejemplo 641: (3'-fluoro-5-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



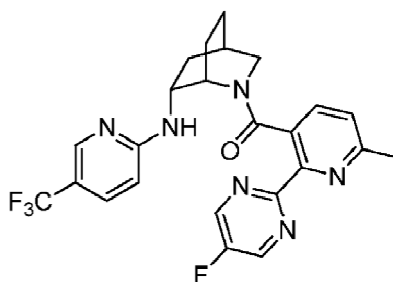
Ejemplo 642: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.



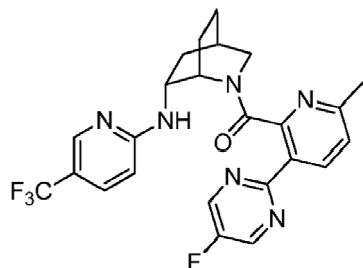
Ejemplo 643: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



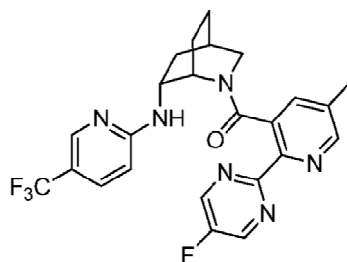
Ejemplo 644: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



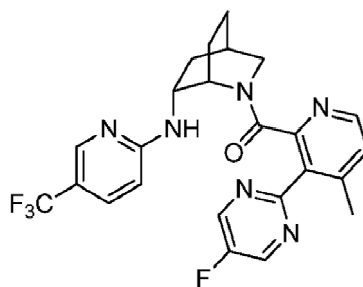
Ejemplo 645: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



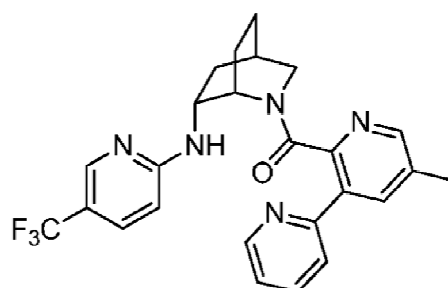
Ejemplo 646: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridin-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



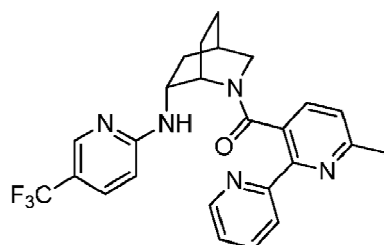
Ejemplo 647: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-4-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



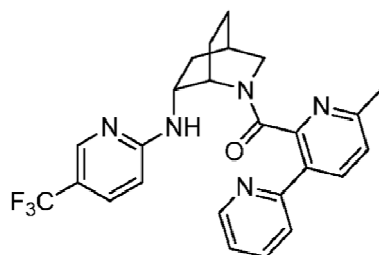
Ejemplo 648: (5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



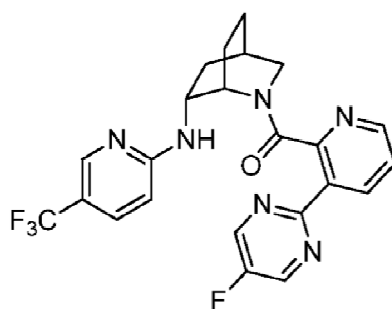
Ejemplo 649: (6-metilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



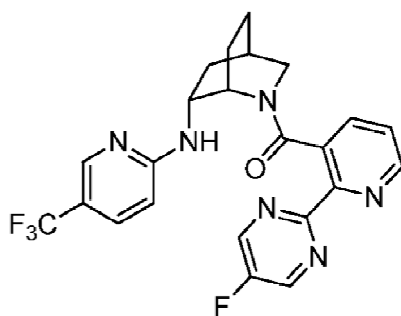
Ejemplo 650: (6'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



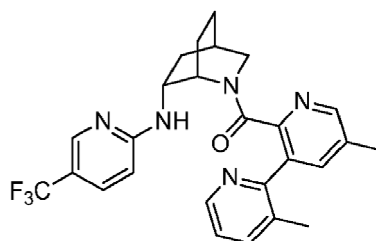
Ejemplo 651: (3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



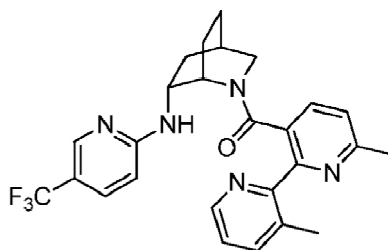
Ejemplo 652: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



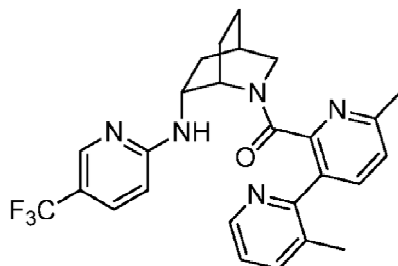
Ejemplo 653: (3,5'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



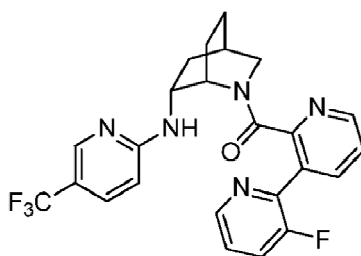
Ejemplo 654: (3',6-dimetilo-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



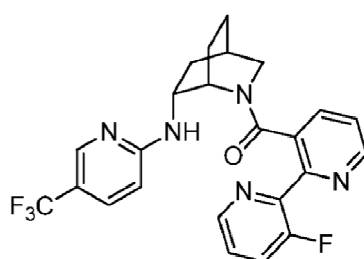
Ejemplo 655: (3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



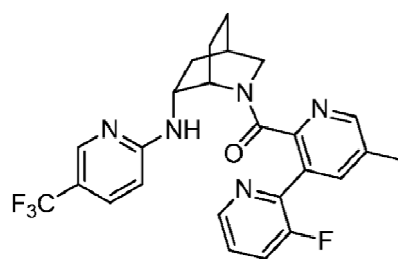
Ejemplo 656: (3-fluoro-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



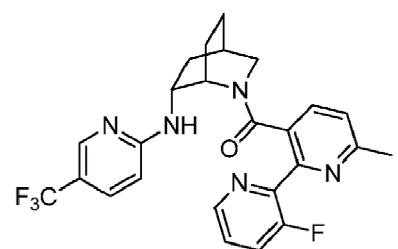
Ejemplo 657: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridina]-3-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



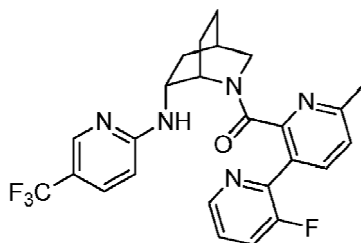
Ejemplo 658: (3-fluoro-5'-metilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona.



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.



Ejemplo 660: (3-fluoro-6'-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.



Ensayos:

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 [³H] (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 [³H]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).

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).

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, San Diego) para un sitio de competición donde X = log (concentración) y Y = unión específica. La parte superior denota la unión total de [³H]-(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 [³H]-(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 K_i de CI50 y los valores predeterminados de K_d para [³H]-(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 [³H]-EMPA. La K_i 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

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, n° 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 n° 11039), 10% de FBS, 1X Pen/Strep, 600 µg/ml de medio G418, respectivamente en placas de cultivo de tejido 150 cm², se lavaron con 5 mM de EDTA en PBS (solución salina tamponada con fosfato 1X de HyClone Dulbecco con calcio y magnesio, Cat n° 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 n° 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 [³H]-(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 n° 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 [³H]-(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 µL de la suspensión celular). Las reacciones se realizaron durante 60 min a temperatura ambiente y se terminó por filtración a través de placas de

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).

Los valores de CI_{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 $K_i = CI_{50}/(1 + C/K_d)$, 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

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 µg/ml de medios G418 en placas de cultivo de tejidos de 150 cm², 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 [³H]-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 [³H]-EMPA diluido en PBS y 100 µL de la suspensión celular). Las reacciones se realizaron durante 60 min 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).

Los valores de CI_{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 $K_i = CI_{50}/(1 + C/K_d)$, donde C es concentración de radioligando y $K_d = 2$ nM.

Ensayo de movilización de receptor Ca^{2+} de orexina 1 humana

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 CO₂. 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 CO₂ 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^{2+} 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_{50} . Valores de potencia antagonistas se convirtieron en valores de pK_b aparentes utilizando una corrección Cheng-Prusoff modificada. pK_b aparente = - log $CI_{50}/1 + [conc agonista / CE_{50}]$.

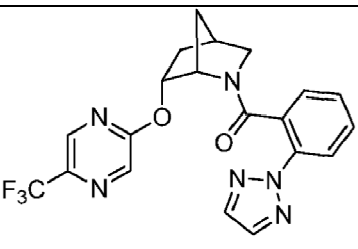
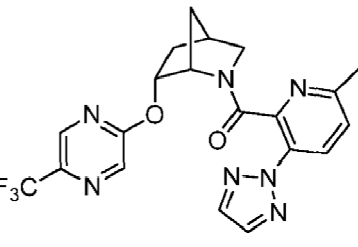
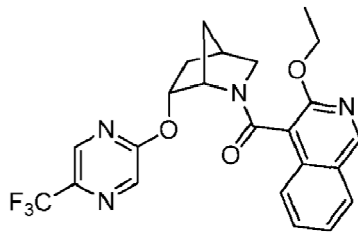
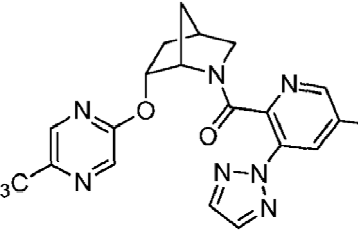
Ensayo de movilización de receptor Ca^{2+} de orexina 2 humana

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 CO₂. 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 CO₂ 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^{2+} 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

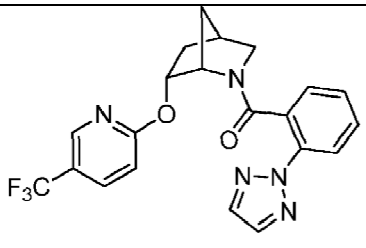
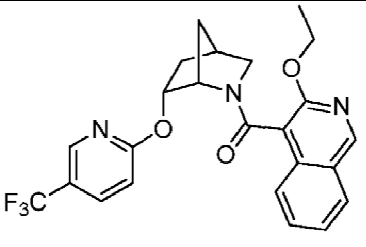
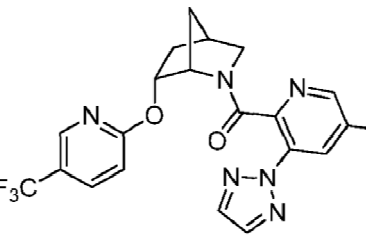
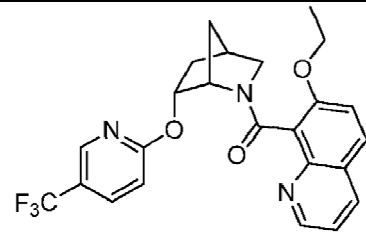
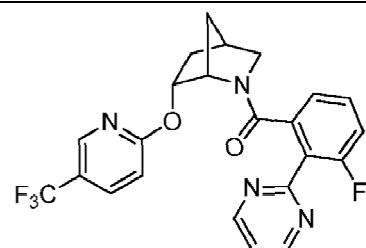
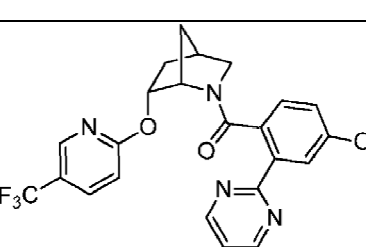
representada por el valor CE_{50} . valores de potencia antagonistas se convirtieron en valores de pK_B aparentes utilizando una corrección Cheng-Prusoff modificada. pK_B aparente = $-\log CI_{50}/1 + [conc\ agonista/CE_{50}]$.

[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.

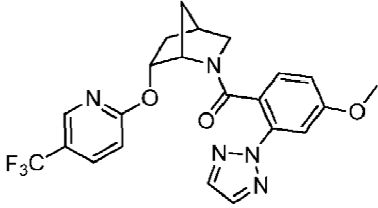
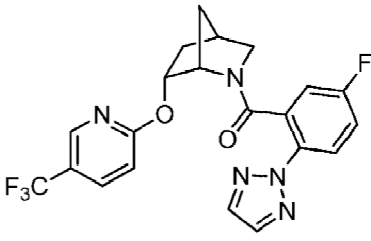
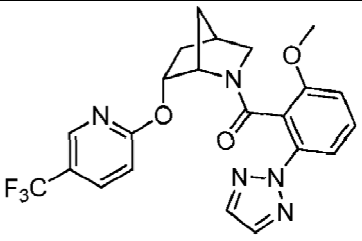
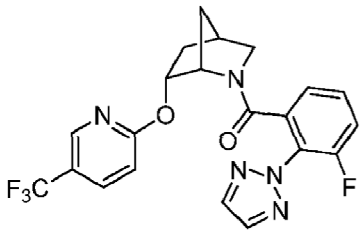
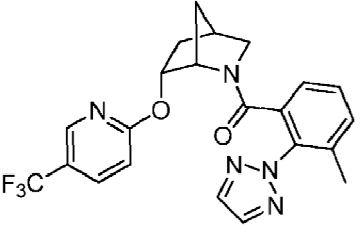
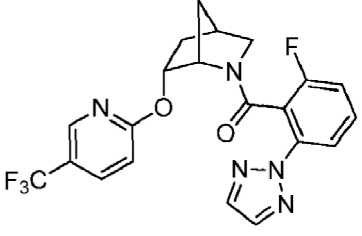
Tabla 1

Ej. N°	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-azabicyclo[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-etoxiisquinolina-4-ilo)((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

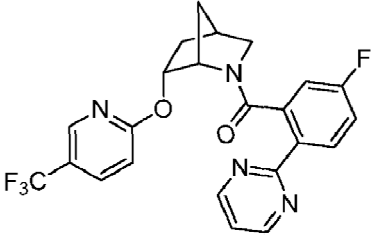
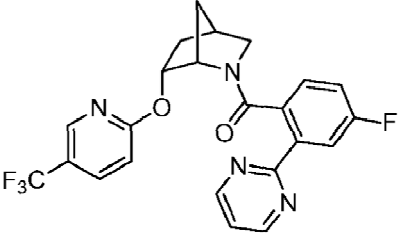
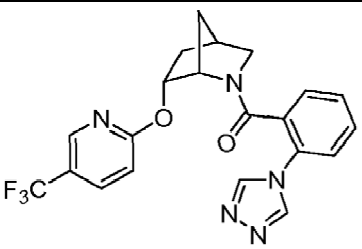
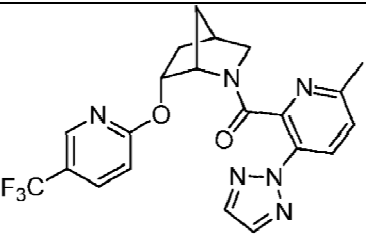
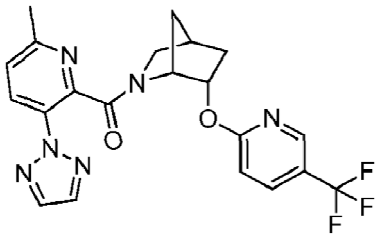
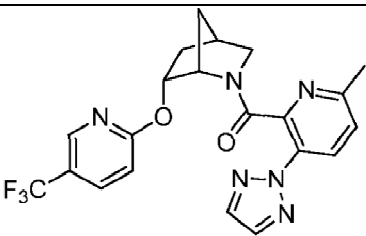
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
8		16	15	1450	(R/S)-(3-etoxiisquinolina-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-etoxiquinolona-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

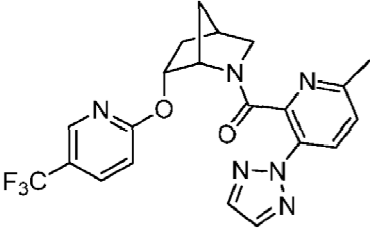
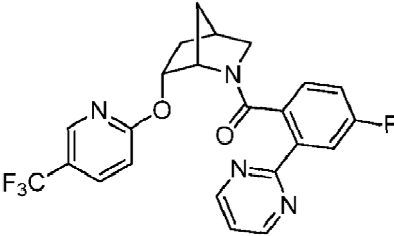
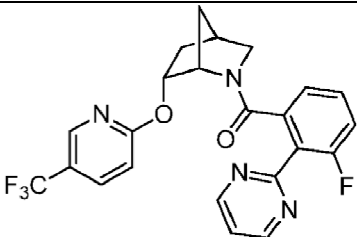
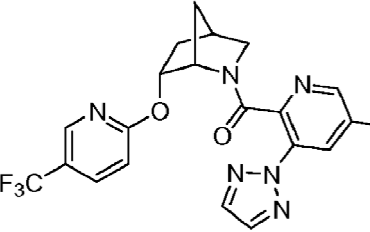
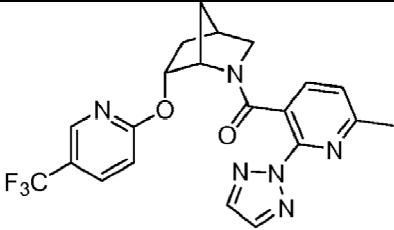
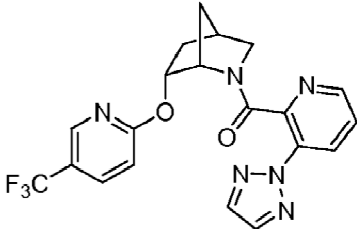
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2Ki (nM)	Nombre compuesto
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		16	21	855	(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
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

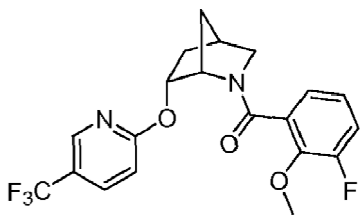
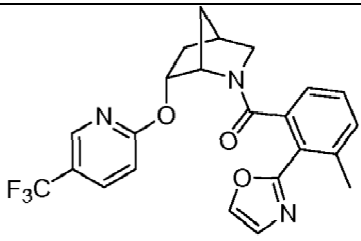
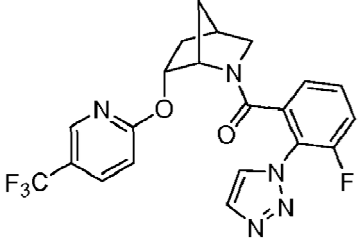
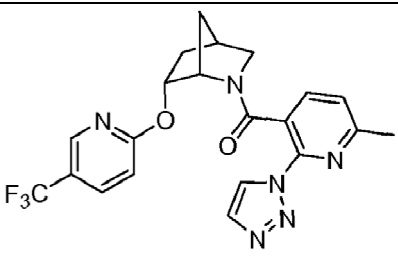
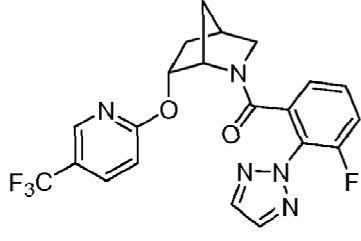
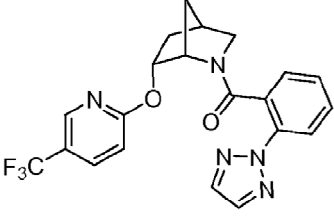
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (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

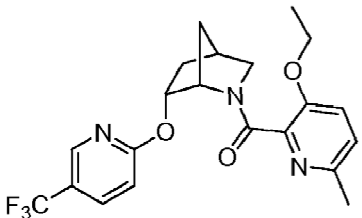
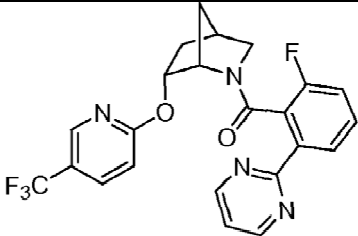
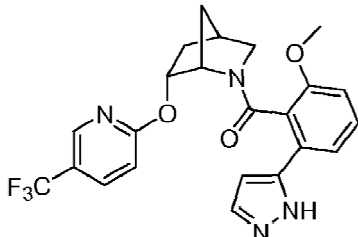
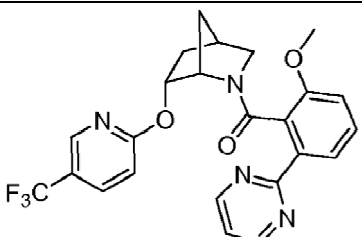
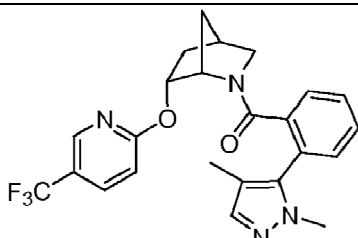
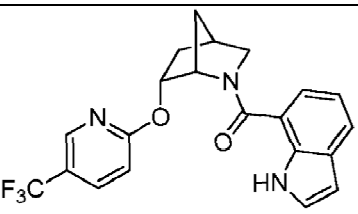
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (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-azabíciclo[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-azabíciclo[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-azabíciclo[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-azabíciclo[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-azabíciclo[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-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
31		707		> 10000	(3-fluoro-2-metoxifenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
32		3	4	143	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
36		5	11	322	(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

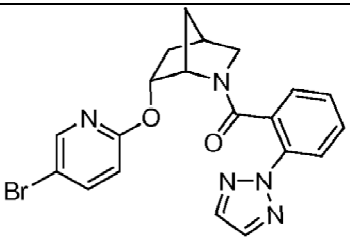
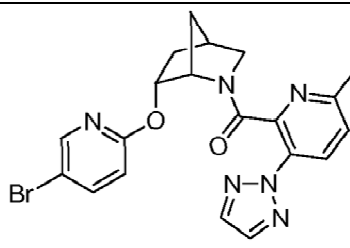
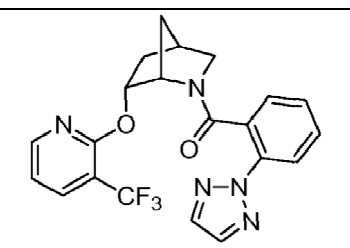
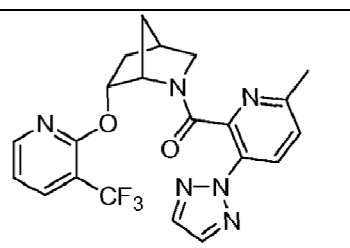
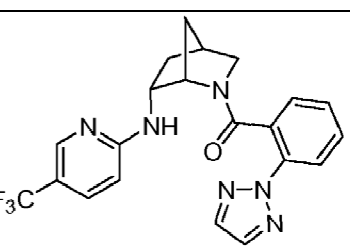
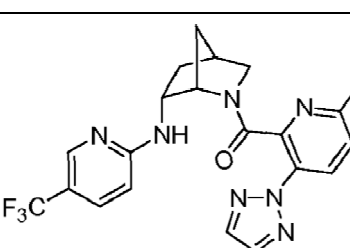
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
37		170	265	1800	(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
38		8	8	690	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
39		132	17	108	(2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
40		16	9	340	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
41		4399		> 10000	(2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

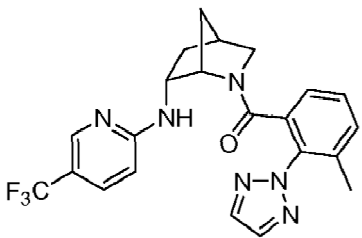
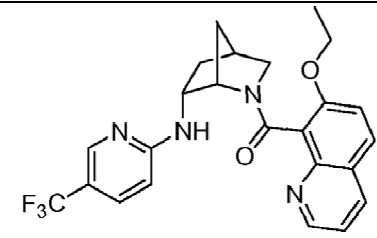
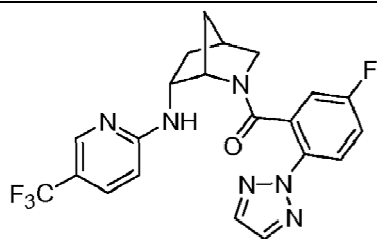
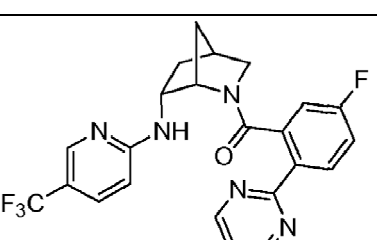
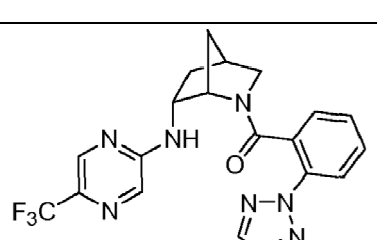
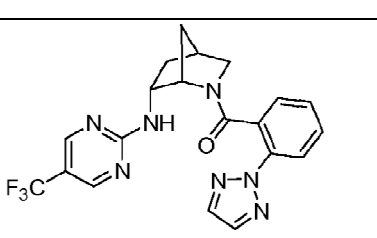
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
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
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
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
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
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
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

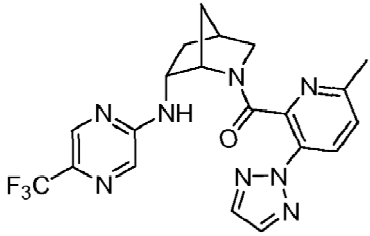
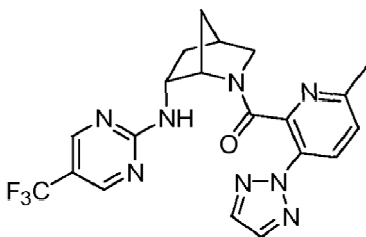
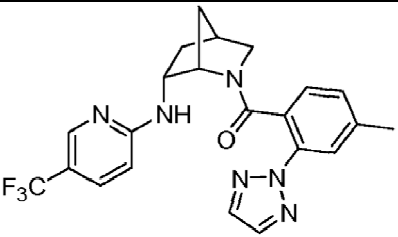
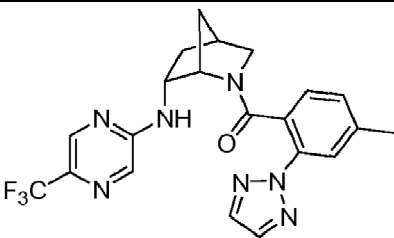
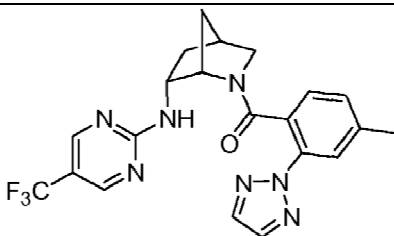
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
49		6	6	507	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
50		7	9	670	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-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
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
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
53		3	3	165	(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
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
56		8	10	192	(7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
58		4	2	181	(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	9	213	(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					(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

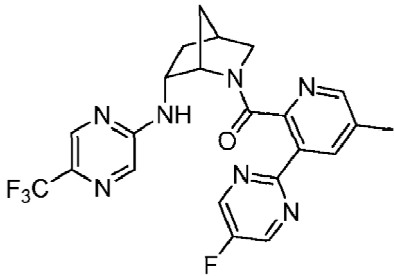
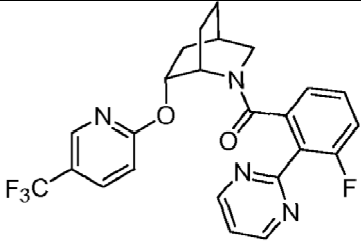
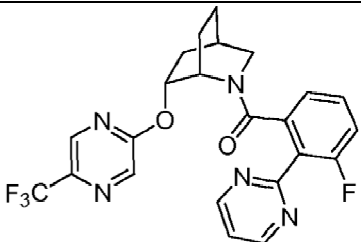
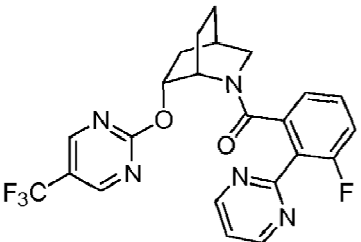
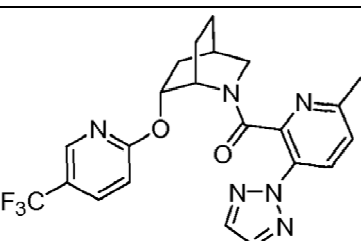
(continuación)

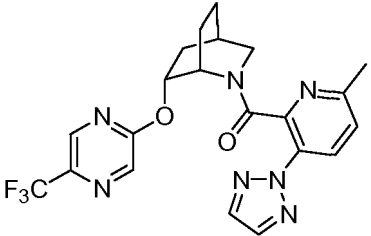
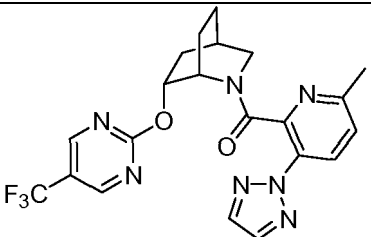
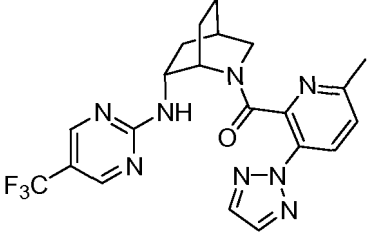
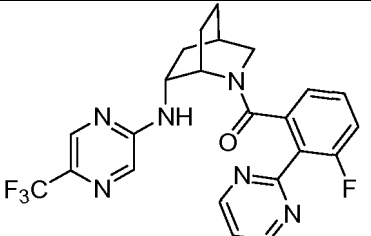
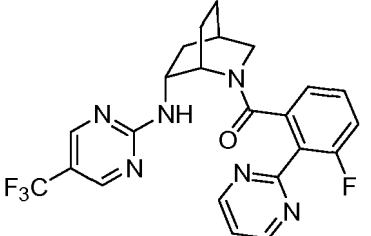
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
61					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
62					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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

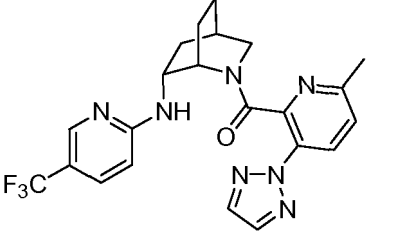
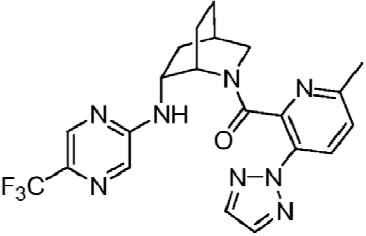
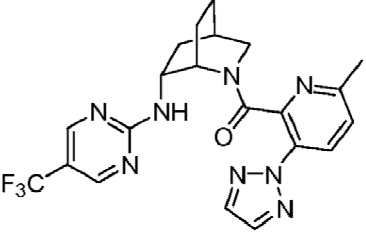
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (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)

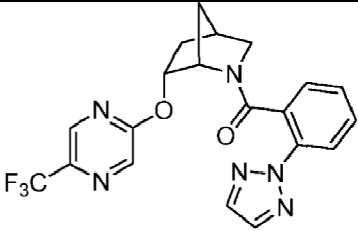
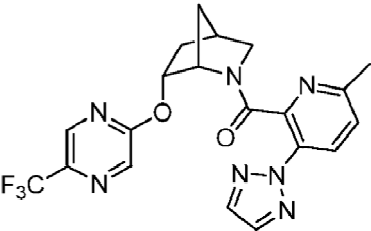
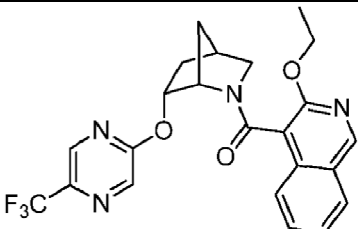
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
72					(3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5-metilpiridina-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona.
73					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
74					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

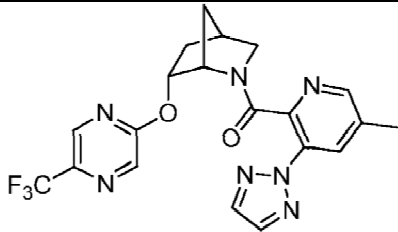
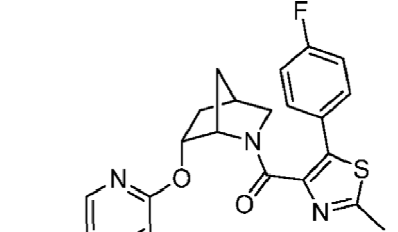
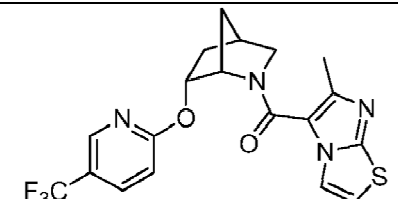
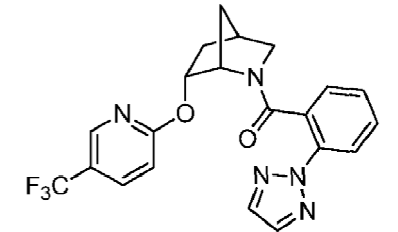
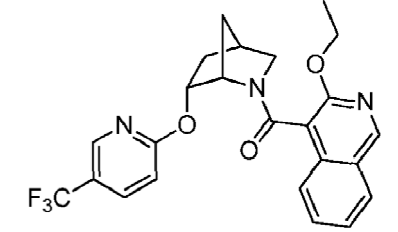
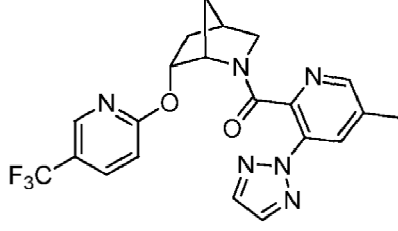
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2K _i (nM)	Nombre compuesto
82					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
83					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabíciclo[2.2.2]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-azabíciclo[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. N°	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-azabicyclo[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-etoxiisquinolina-4-ilo)((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

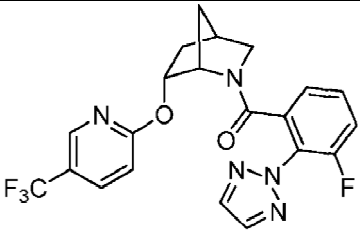
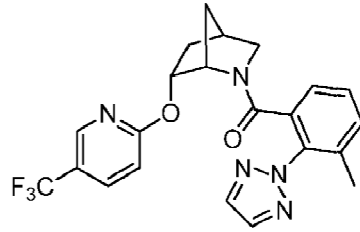
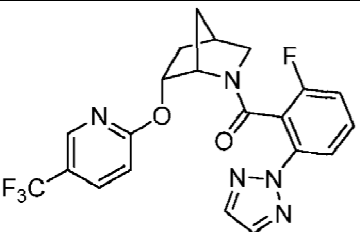
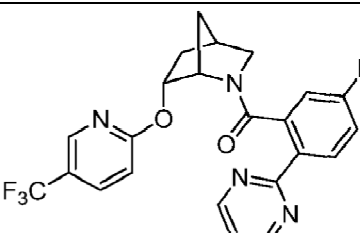
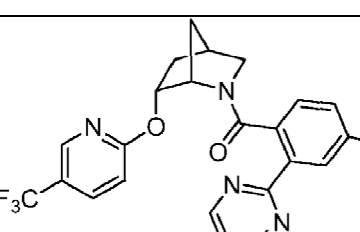
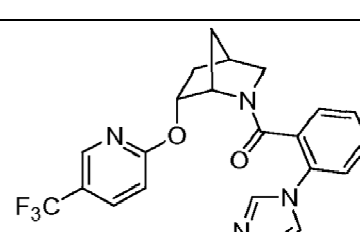
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
10		18	27	526	(R/S)-(7-etoxiquinolína-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

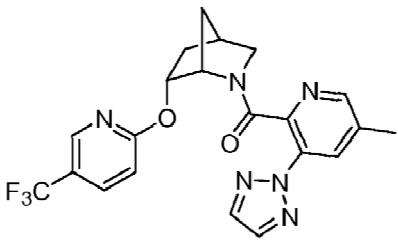
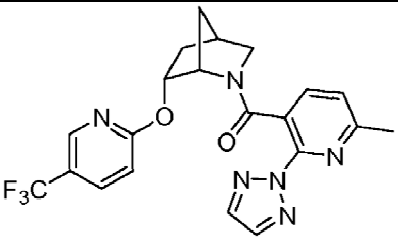
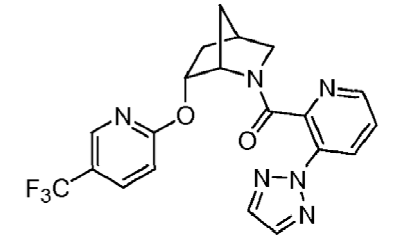
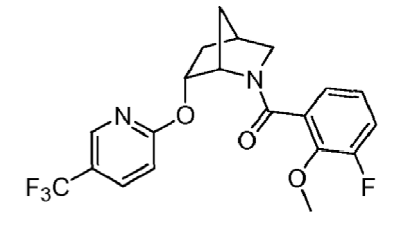
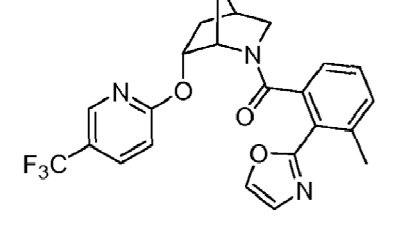
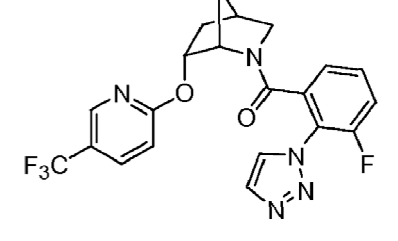
(continuación)

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

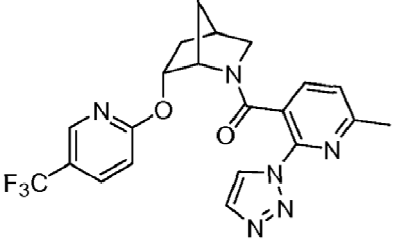
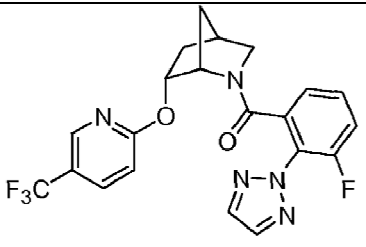
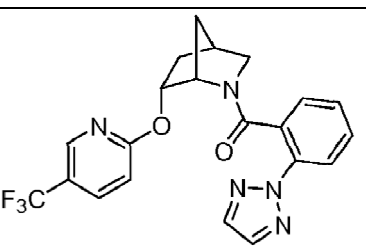
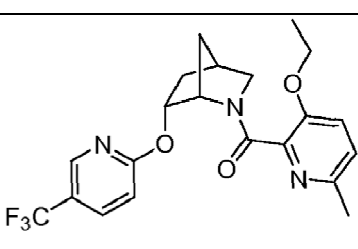
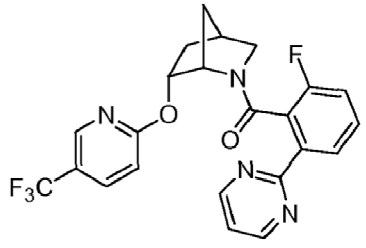
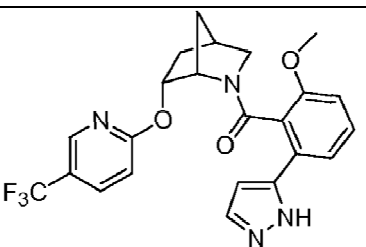
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((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

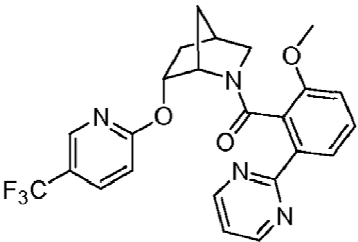
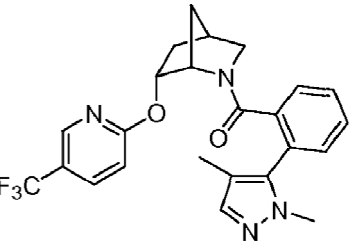
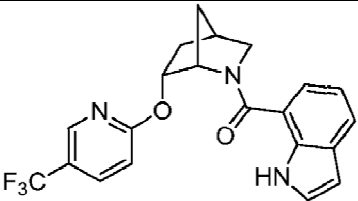
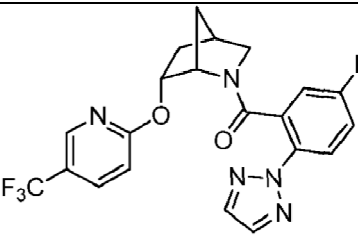
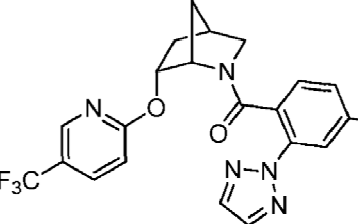
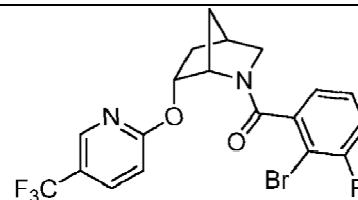
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

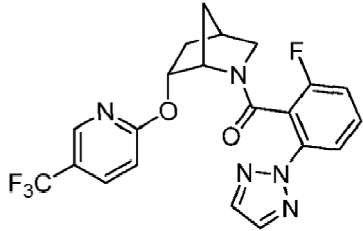
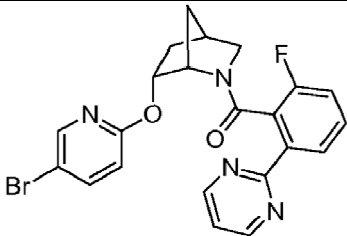
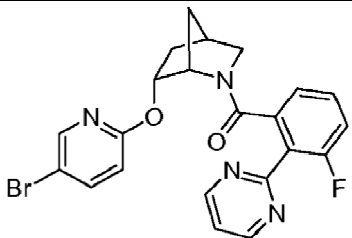
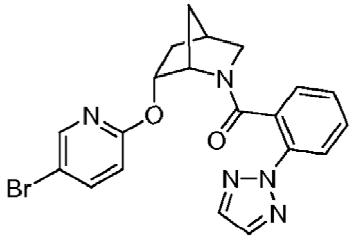
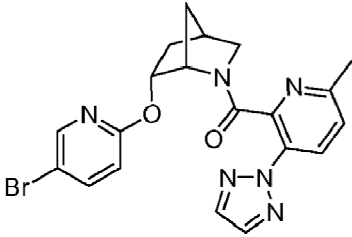
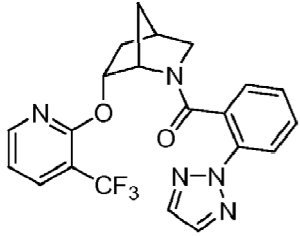
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
36		5	13	343	(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
37		170	265	1800	(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
38		8	8	633	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
39		72	17	104	(2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

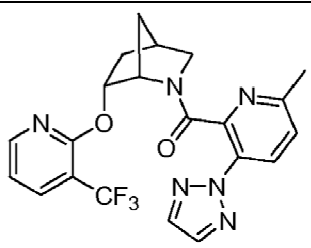
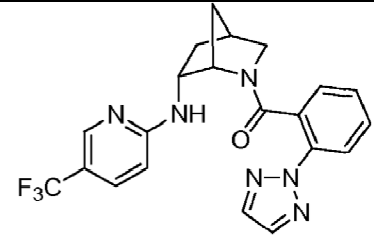
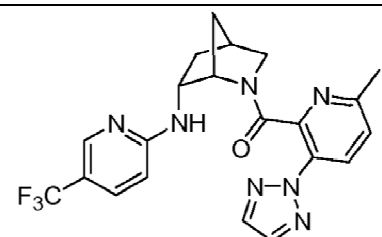
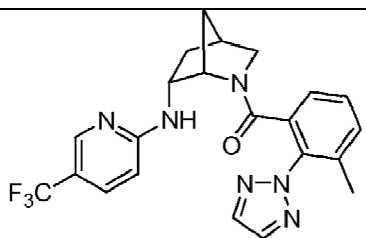
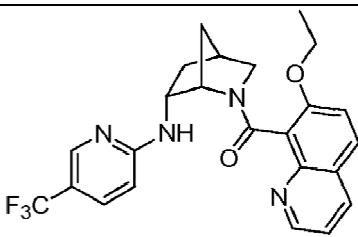
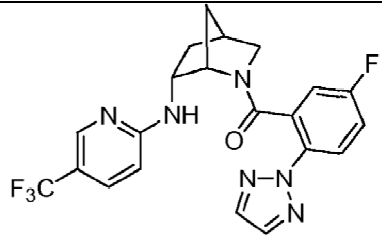
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
40		15	9	333	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

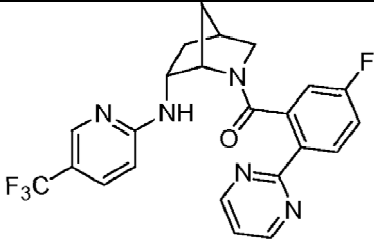
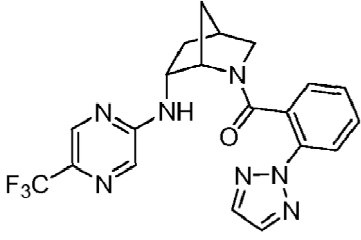
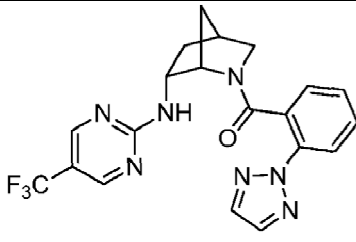
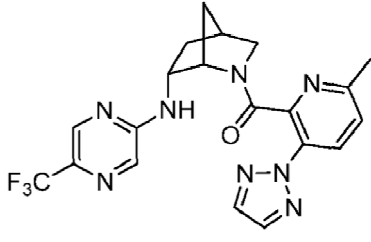
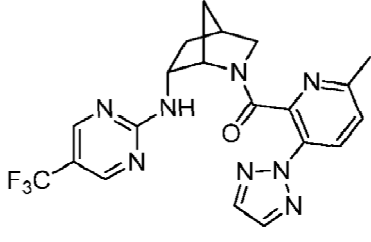
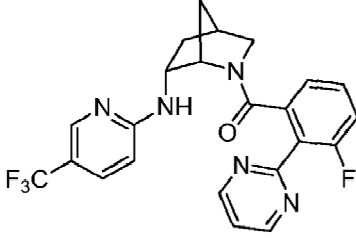
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
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
47		6	9	524	((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
48		4	5	903	((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
49		6	5	443	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
50		7	10	578	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-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
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

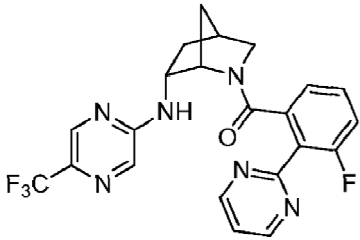
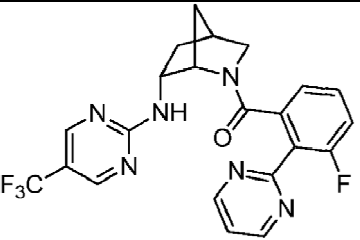
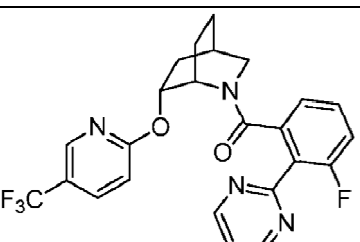
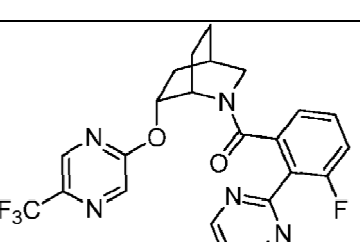
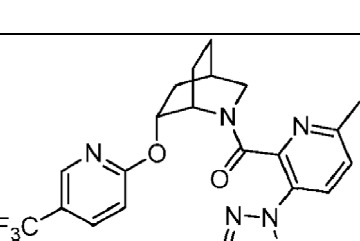
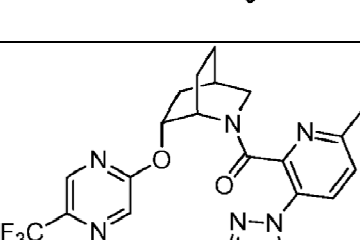
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
53		3	4	169	(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
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
56		8	10	192	(7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

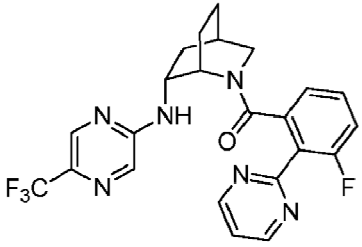
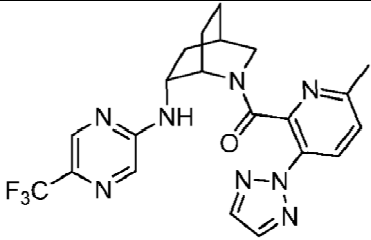
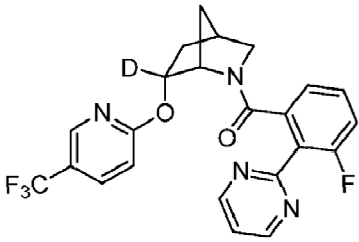
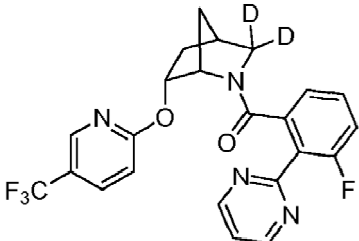
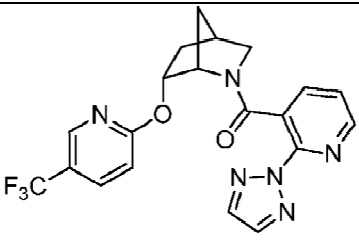
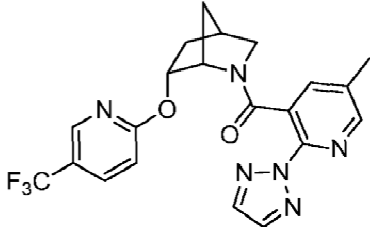
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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

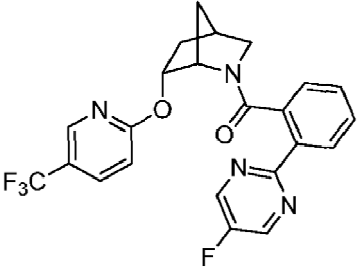
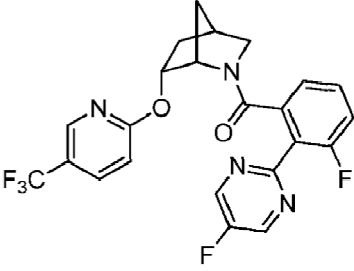
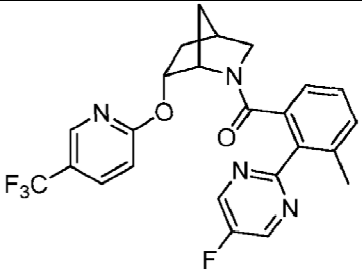
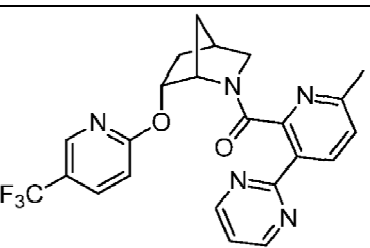
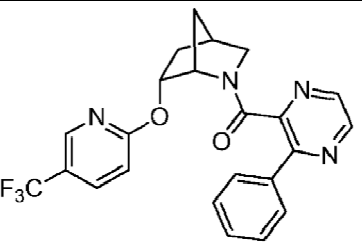
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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

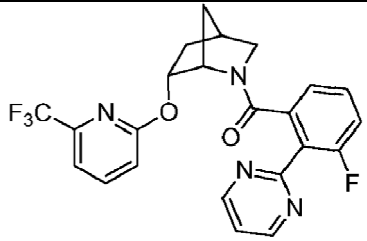
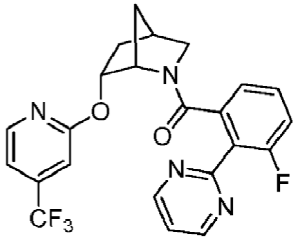
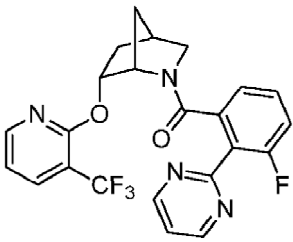
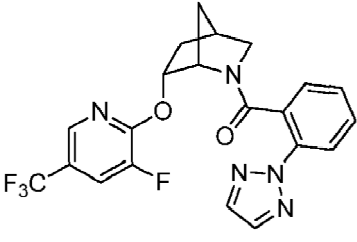
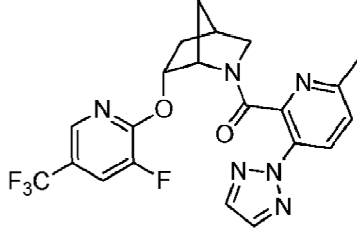
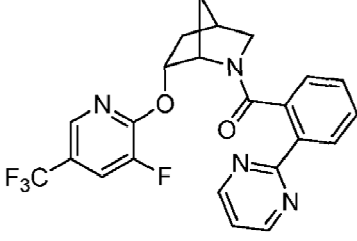
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicciclo[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-azabicciclo[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-azabicciclo[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-azabicciclo[2.2.1]-(3-2H,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-azabicciclo[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-azabicciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
89		18	8	1100	(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
90		15	19	2150	(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
91		8	6	331	(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
92		13	19	362	(6-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
93		125	76	3100	(3-fenilpirazina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

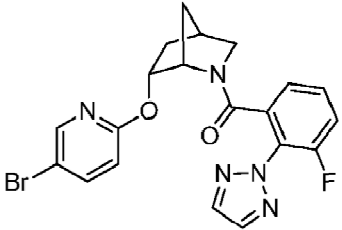
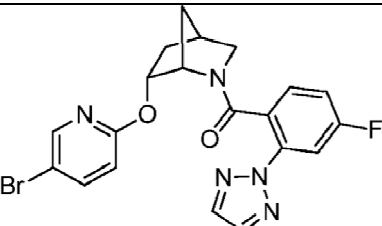
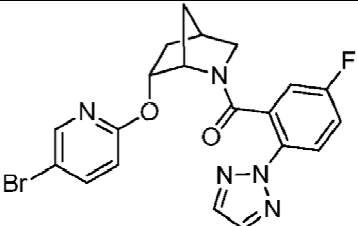
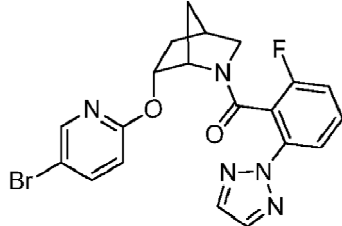
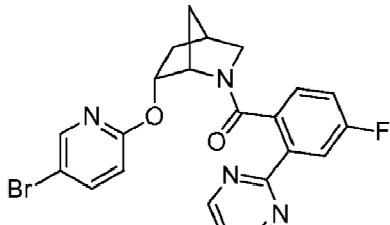
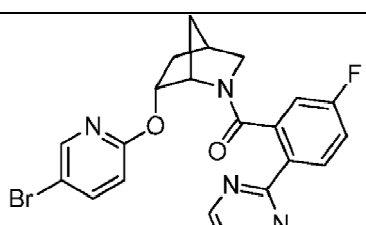
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
98		37	28	1200	((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-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
99		11	10	725	((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
105		119	337	> 10000	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona

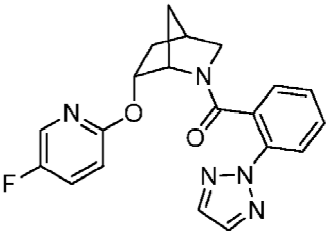
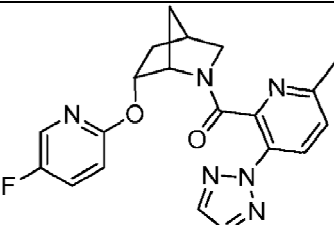
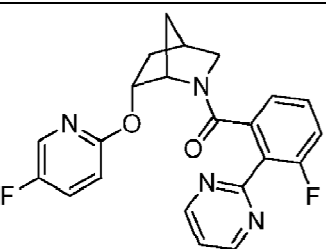
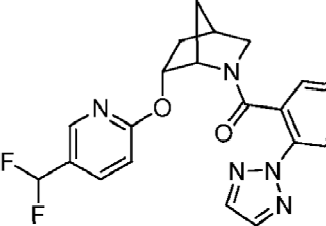
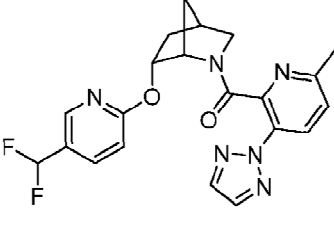
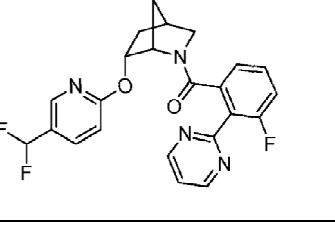
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
106		3	4	436	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

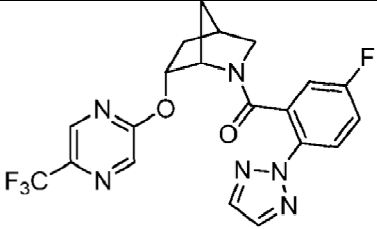
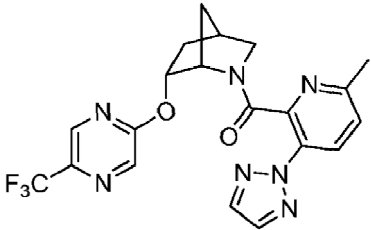
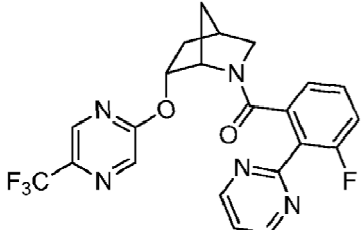
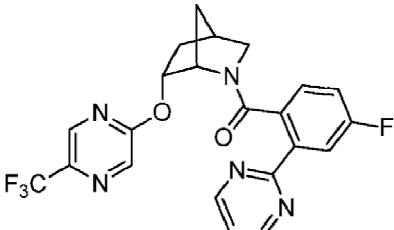
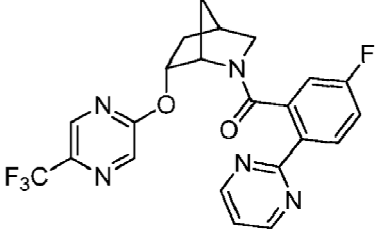
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
119		262		3600	((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-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
120		60	111	4100	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
122		28	30	218	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-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
123		11	10	149	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina)-2-ilo)fenilo)metanona

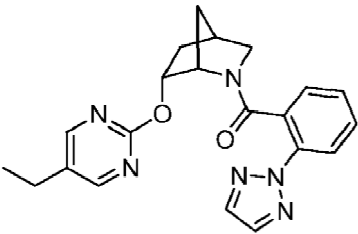
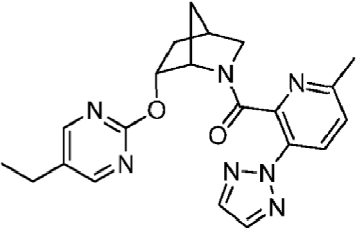
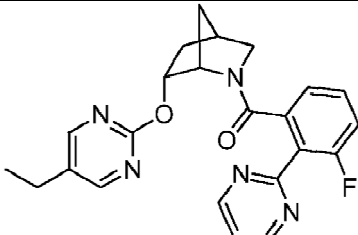
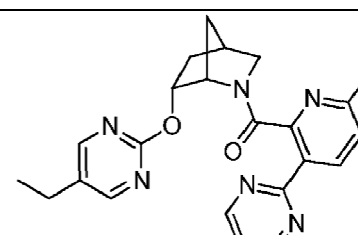
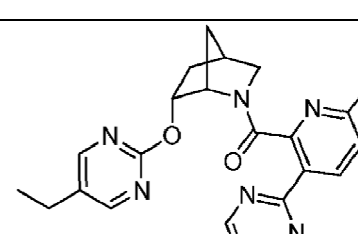
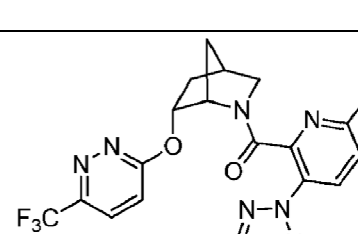
(continuación)

Ej. N°	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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-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
129		53	47	4400	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

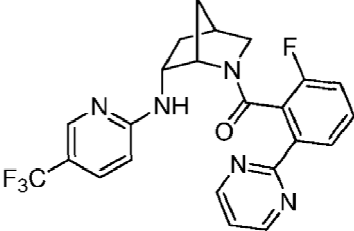
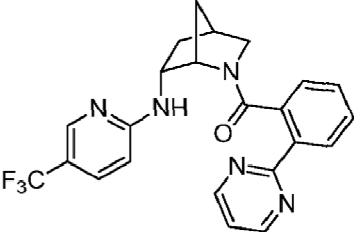
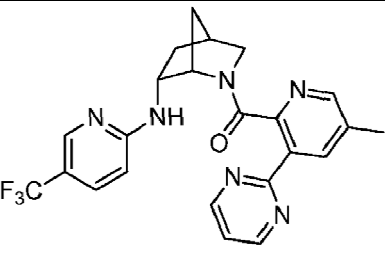
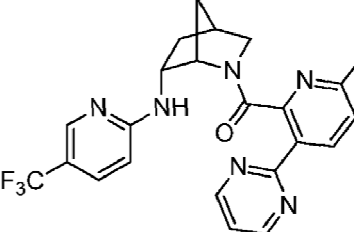
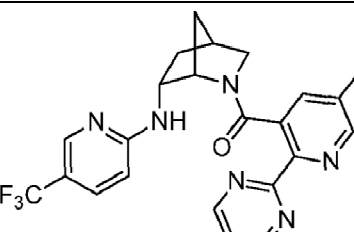
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
135		61	100	1200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
136		380		4700	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-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
137		39	65	1700	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
138		300		2700	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

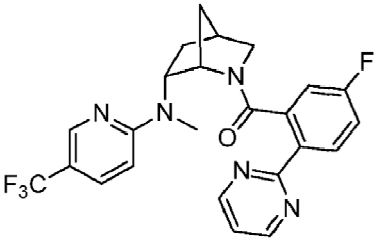
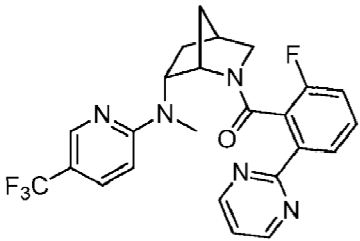
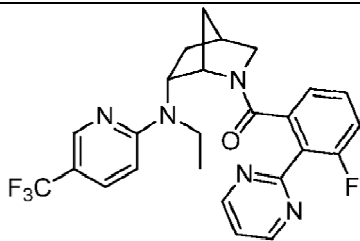
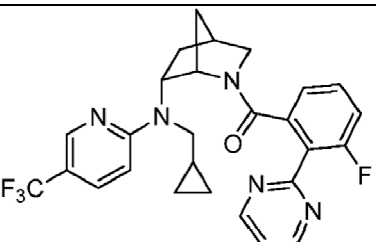
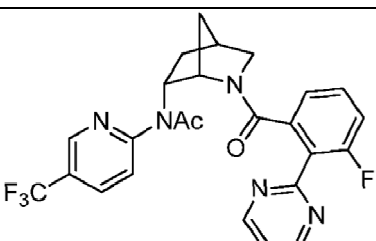
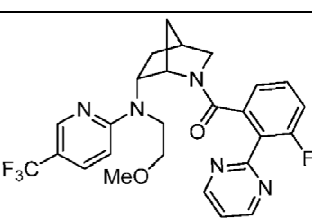
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-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
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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
156		7	5	274	((1S,4S,6R)-6-(metilo(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
157		6	3	351	(3-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

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-ilo)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)benzoilo)-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. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
166		2	4	236	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
167		2	6	239	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
168		2	4	351	((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
169		3	4	285	(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
170		4	12	321	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
171		27	25	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

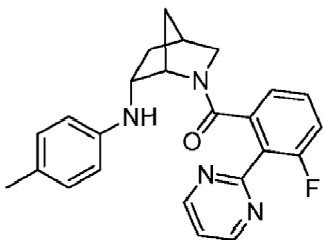
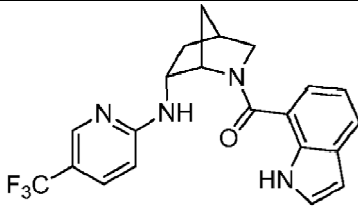
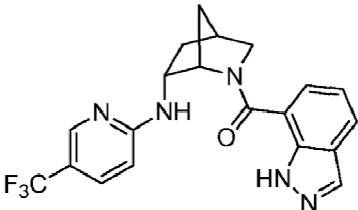
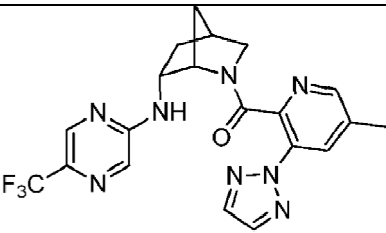
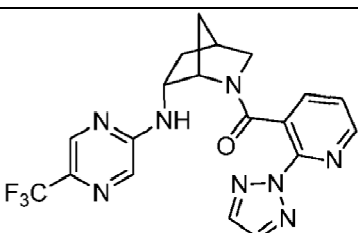
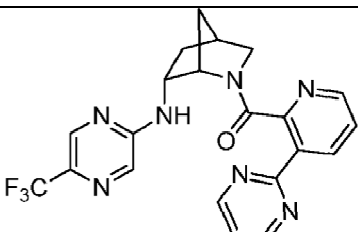
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
172		8	7	400	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
173		55	33	264	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
174		18	15	230	((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
175		170	191	844	(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
176		56	52	1300	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridina-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-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

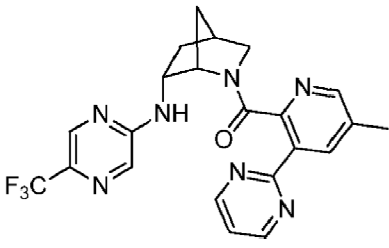
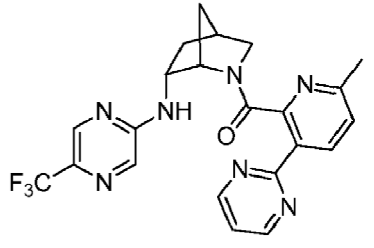
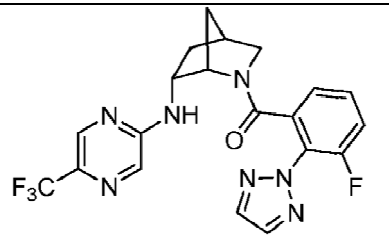
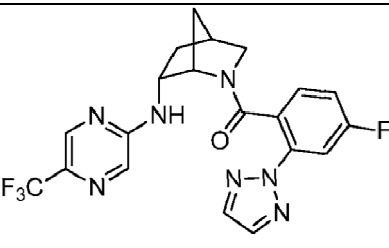
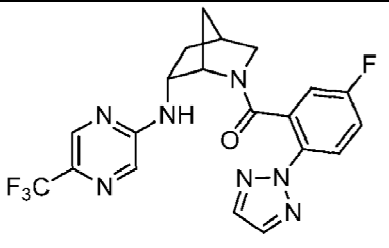
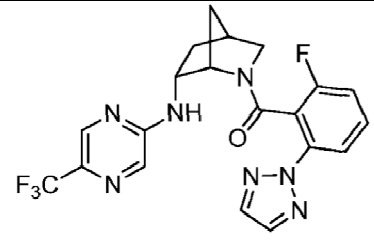
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
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 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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.

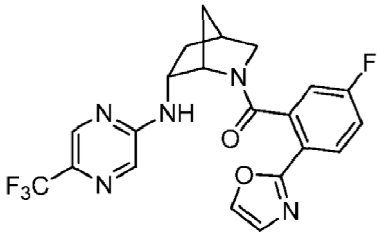
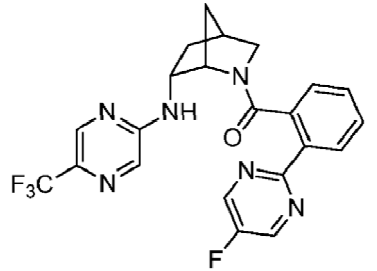
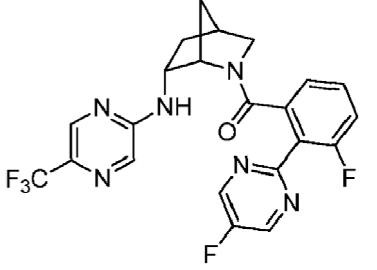
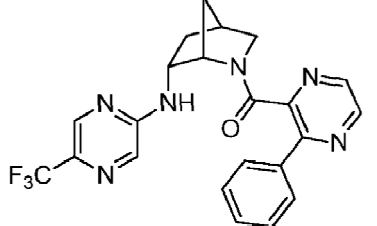
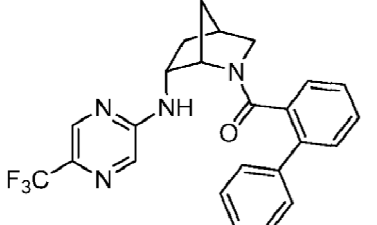
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

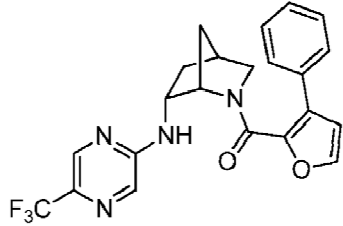
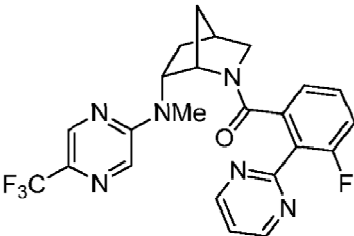
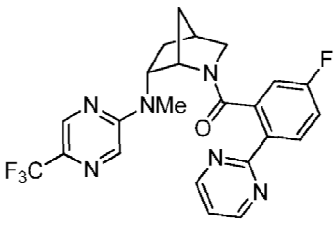
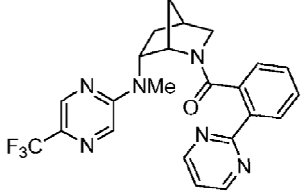
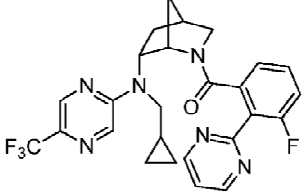
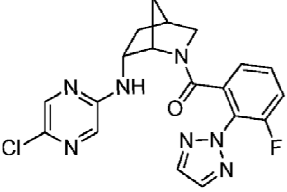
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
198		11	9	1375	(4-fluoro-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
199		6	8	221	(5-fluoro-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
200		7	6	240	(2-fluoro-6-((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
201		6	6	213	(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

(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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

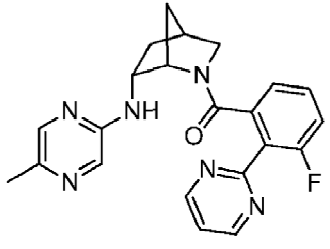
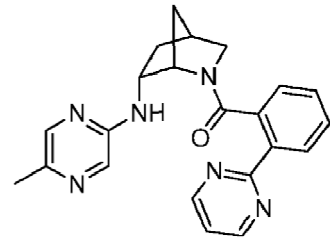
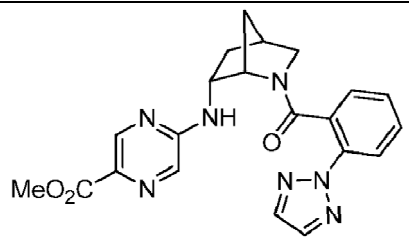
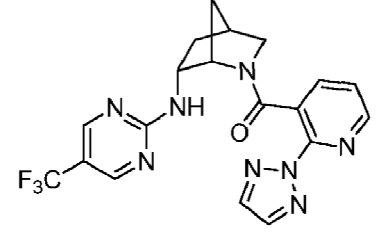
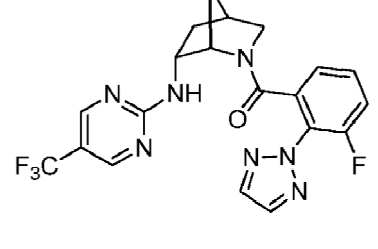
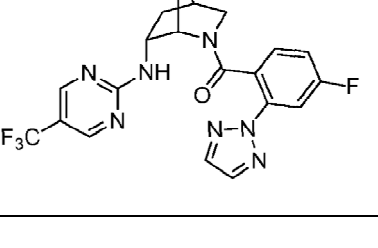
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
207		143	127	611	(3-fenilfuran-2-ilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
210		6	5	502	((1S,4S,6R)-6-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

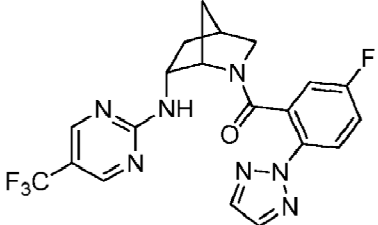
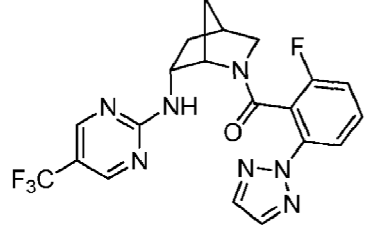
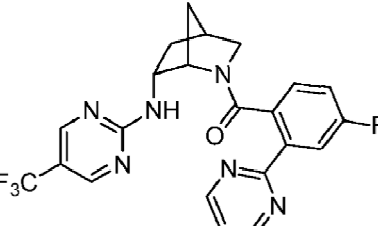
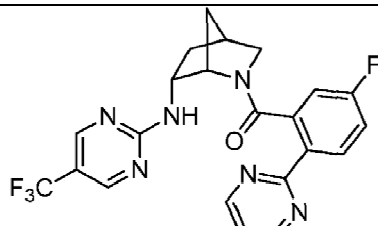
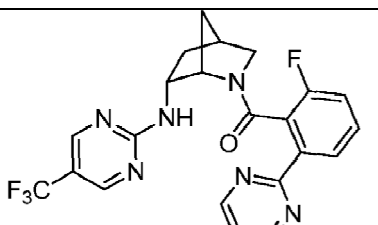
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
213		39	31	871	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-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-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
215		12	13	435	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
216		9	9	500	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
217		12	29	390	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-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-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona

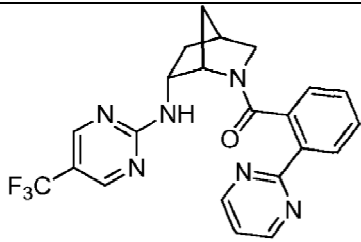
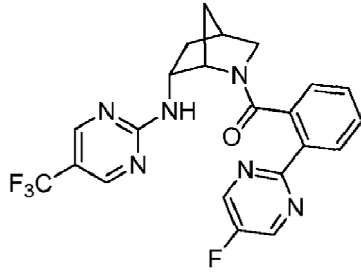
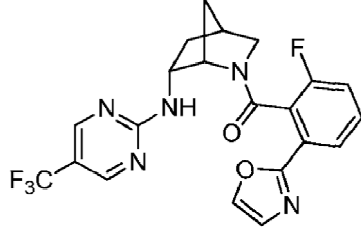
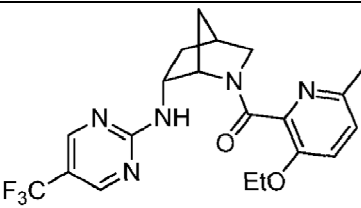
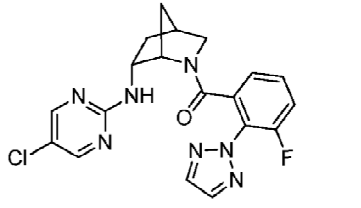
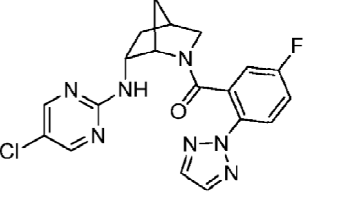
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
219		20	27	480	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
220		11	17	284	((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
221		2100		3000	Metilo 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoilo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-6-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato
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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
223		11	6	619	(3-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
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-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
225		20	16	800	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidin-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 _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
230		4	4	470	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
231		9	12	1300	(2-(5-fluoropirimidina-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-etoxi-6-metilpiridina-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-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
235		36	41	1300	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
236		10	9	1020	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidina-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-cloropirimidina-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-cloropirimidina-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-cloropirimidina-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-cloropirimidina-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-cloropirimidina-2-ilo)(metilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

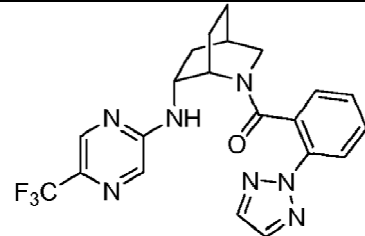
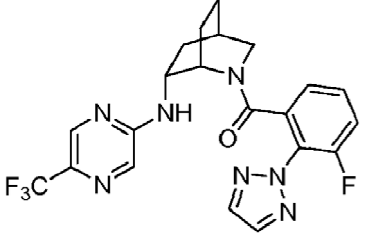
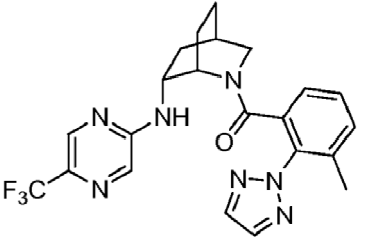
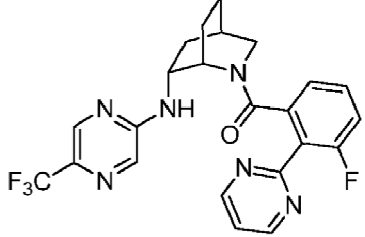
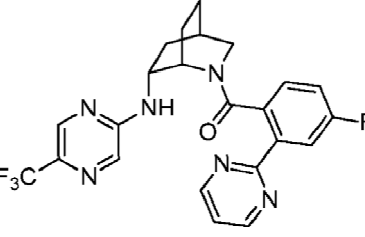
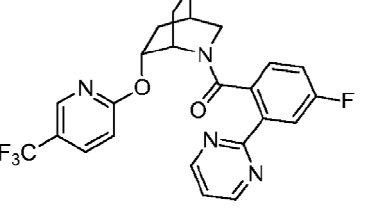
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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

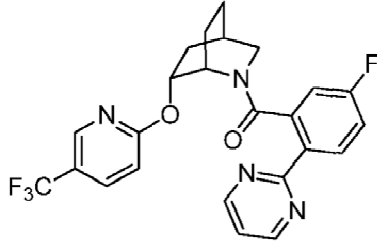
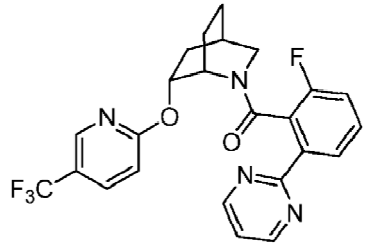
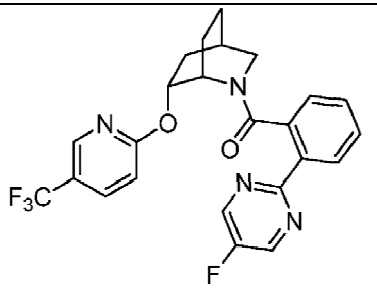
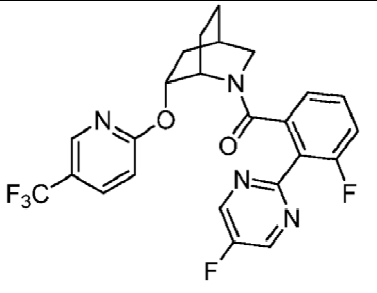
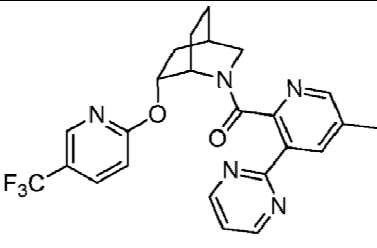
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
248		11	14	467	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(6-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
254		12	10	307	(R/S)-(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
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
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
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
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
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

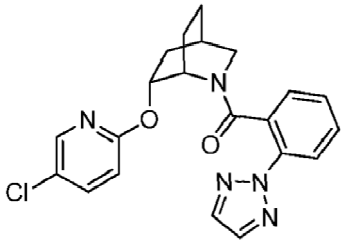
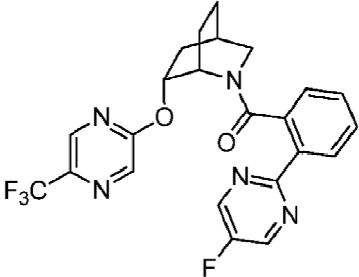
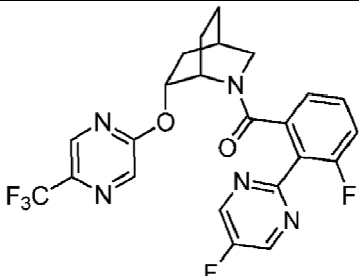
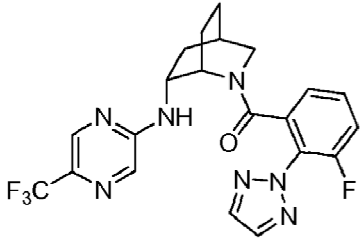
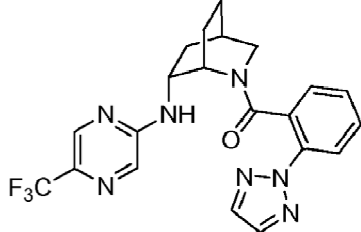
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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

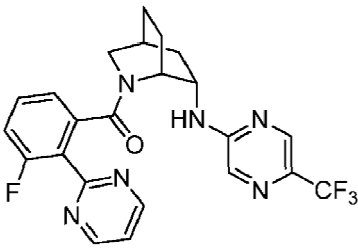
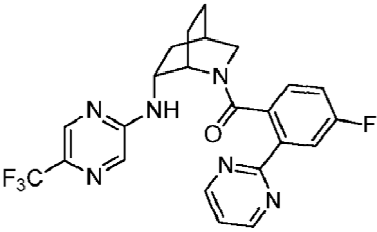
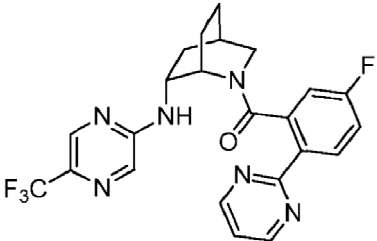
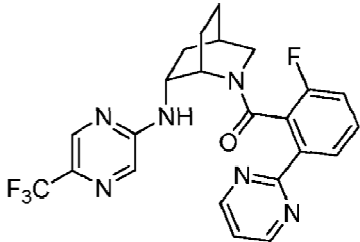
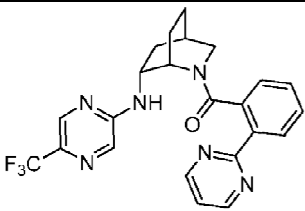
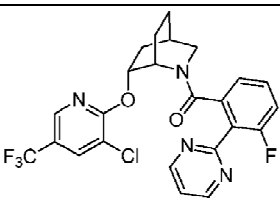
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
269		4	5	363	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona

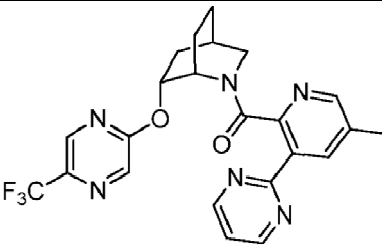
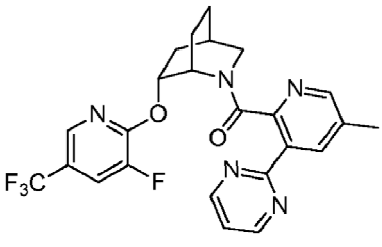
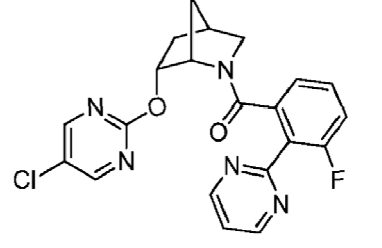
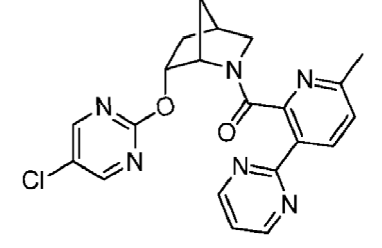
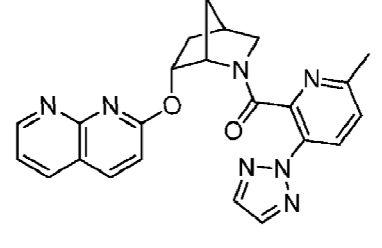
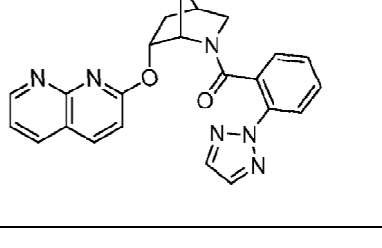
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
271		7	8	452	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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

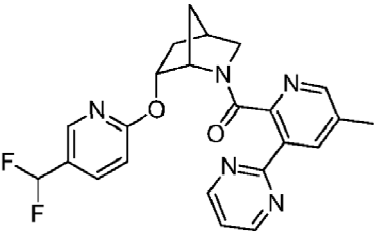
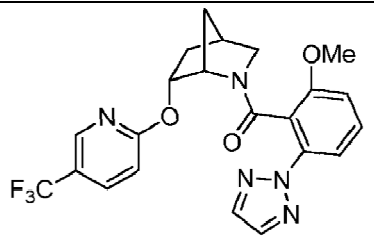
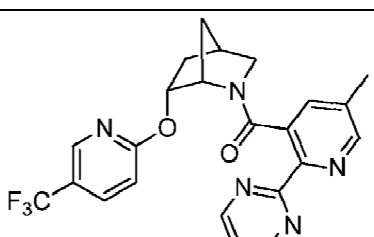
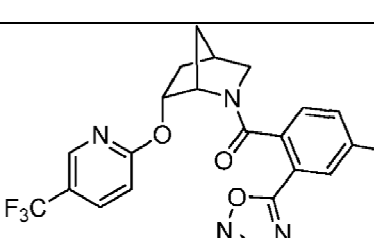
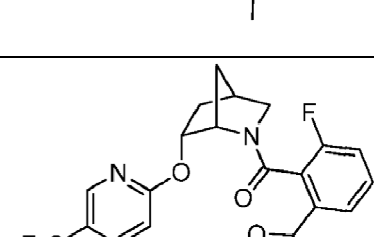
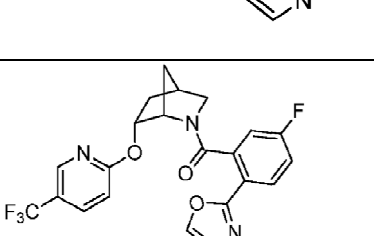
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
276		2700		> 10000	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)metanona
281		5	19	336	((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

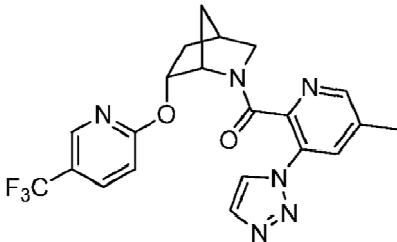
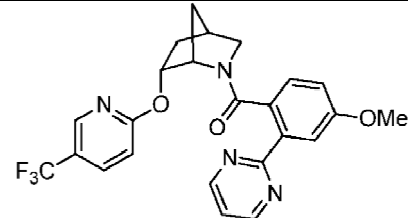
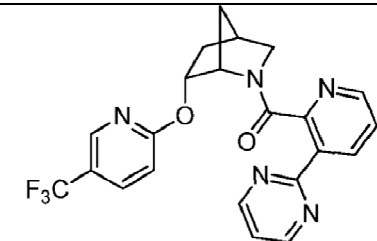
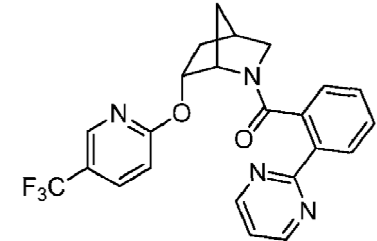
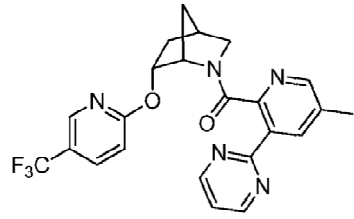
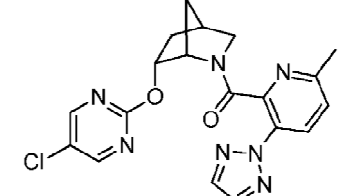
(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
282		81	sesenta y cinco	> 10000	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometilo)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

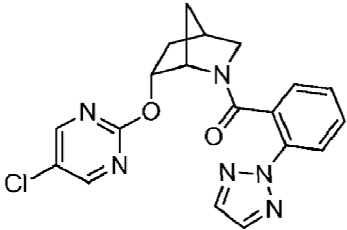
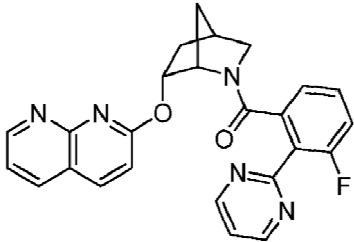
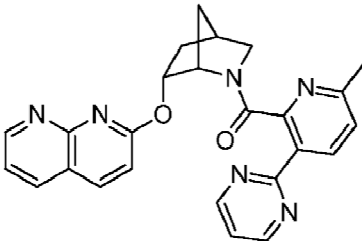
(continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
299					((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidina-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

(continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (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-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)metanona
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
302					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[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.

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.

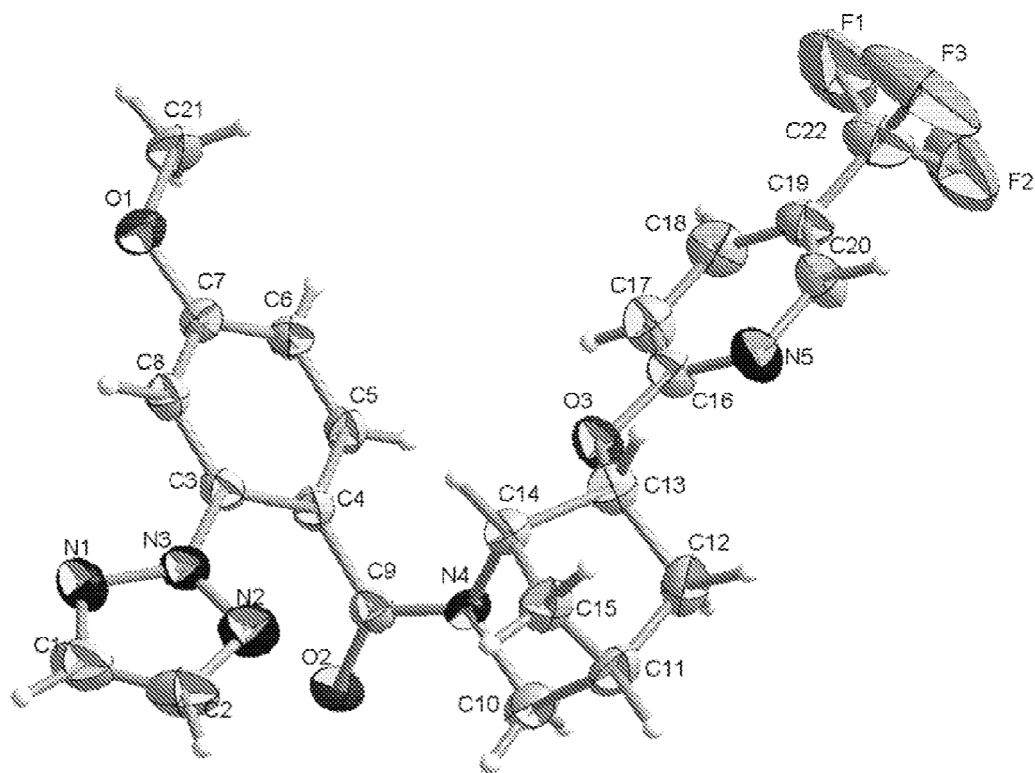


Figura 1

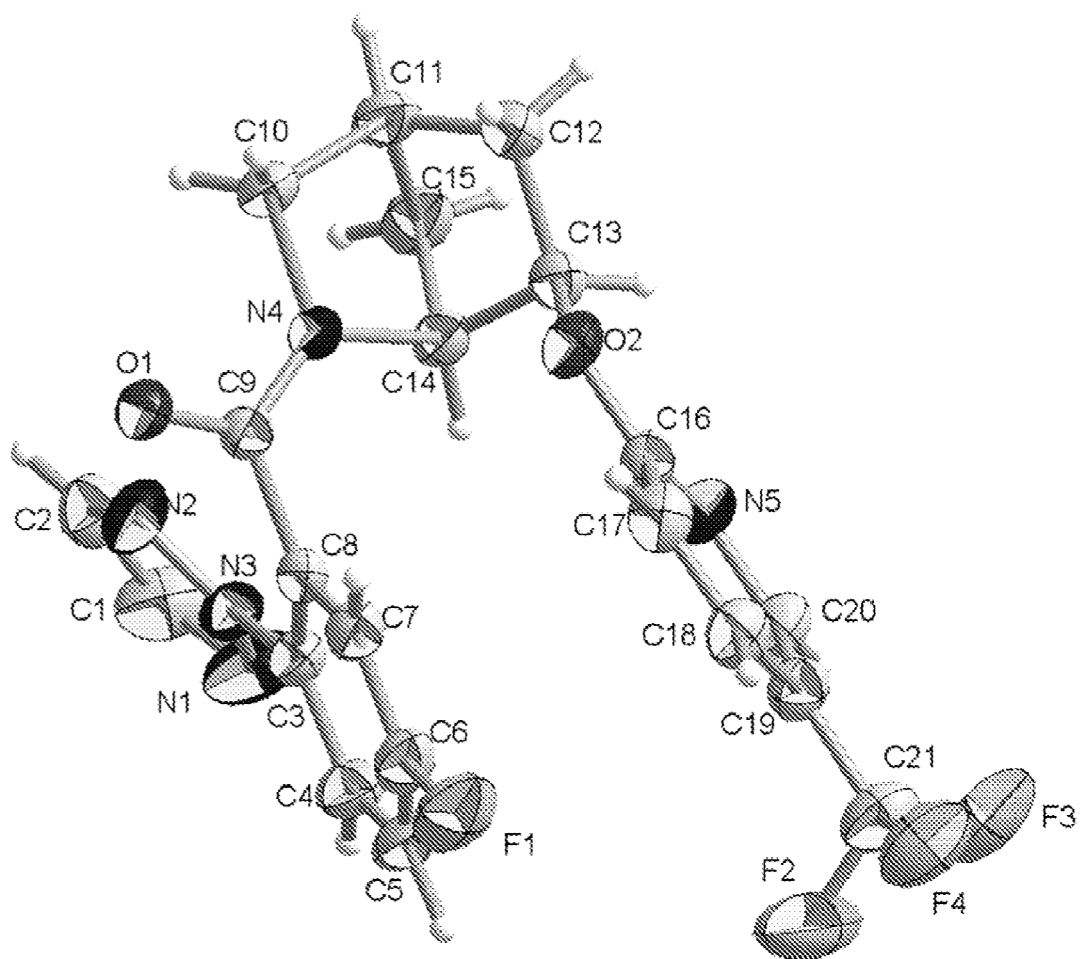


Figura 2