



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 350 460**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)	
A61P 25/00 (2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07826577 .4**

(96) Fecha de presentación : **28.09.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2079690**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

(54) Título: **Derivados de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.**

(30) Prioridad: **29.09.2006 WO PCT/IB2006/05357**

(73) Titular/es: **ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.**
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2011

(72) Inventor/es: **Sifferlen, Thierry;**
Koberstein, Ralf;
Trachsel, Daniel;
Lehmann, David;
Gude, Markus;
Aissaoui, Hamed y
Boss, Christoph

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2011

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano de fórmula (I) y a su uso como composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados, que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, 5 composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios compuestos de fórmula (I), y especialmente su uso como antagonistas del receptor de orexina.

Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B u OX-B) son novedosos neuropéptidos descubiertos en 1998 por dos grupos de investigación; la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 10 573-585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a receptores acoplados a la proteína G (receptores de OX₁ y OX₂). El receptor de orexina 1 (OX₁) es selectivo de OX-A, y el receptor de orexina 2 (OX₂) es capaz de unirse a OX-A y también a OX-B. Se ha descubierto que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas, lo cual sugiere un rol fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de 15 retroalimentación central que regula el comportamiento alimenticio (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). Por otro lado, también se observó que las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia, lo cual da lugar a enfoques terapéuticos potencialmente novedosos para la narcolepsia, así como el insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R. M. *et al.*, Cell, 1999, 98, 437-451).

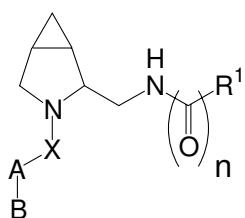
20 Los receptores de orexinas se encuentran en el cerebro de los mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en las patologías, como se conoce a partir de la literatura.

La presente invención proporciona derivados de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano, los cuales son antagonistas no peptídicos de receptores de orexina humana. Estos compuestos tienen en particular un potencial uso en el tratamiento de, por ejemplo, trastornos de la alimentación, 25 trastornos de la bebida, trastornos del sueño o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Hasta el momento, se conocen varios compuestos de bajo peso molecular con potencial para antagonizar específicamente OX₁ u OX₂, o ambos receptores al mismo tiempo. En WO2001/96302 se revelan derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de 30 orexina.

La presente invención describe por primera vez derivados de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano como antagonistas del receptor de orexina.

i) Un primer aspecto de la invención consiste en un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

X representa C(O) o SO₂;

- 5 A representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno;
- 10 B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), metoxi-alcoxi(C₁₋₄), ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno; o B representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;
- 15 o A y B juntos representan un grupo tricíclico;
n representa 0 o 1;
R¹ representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alquinilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆),
20 alcoxi(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)tio, halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, COOR² y C(O)NR²R³; o R¹ representa un grupo heterociclico-etenilo, heterociclico-alquilo(C₁₋₄) o ariloxi-alquilo(C₁₋₄), donde dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos en la porción arilo o heterociclico, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),
25 alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4-oxo-4H-cromenilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 4H-benzo[1,3]dioxinilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, morfolin-4-il-fenilo, piperazin-1-il-fenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

R^2 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-4}); y

R^3 representa hidrógeno o alquilo(C_{1-4}).

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o varios átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble o anillo pueden estar presentes en forma *cis* (= Z) o *trans* (= E), a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de fórmula (I) por lo tanto pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de manera conocida para el especialista en la técnica.

Debe entenderse que toda referencia a un compuesto de fórmula (I) se refiere también a las sales (en especial las sales farmacéuticamente aceptables) de un compuesto de fórmula (I), respectivamente, según sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición no tóxicas de bases y/o ácidos inorgánicos y orgánicos. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo(C_{1-4})", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada de 1 de 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo(C_{1-4}) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. Se prefieren metilo y etilo.

El término "cicloalquilo(C_{3-6})", solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo(C_{3-6}) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo.

El término "alcoxi(C_{1-4})", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil(C_{1-4})-O- en el cual el término "alquilo(C_{1-4})" tiene el significado suministrado antes, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Se prefieren metoxi y etoxi.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o a naftilo. Se prefiere el grupo fenilo. El grupo arilo puede no estar sustituido o estar independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo(C_{3-6}), alquinilo(C_{2-6}), hidroxi-alquilo(C_{1-4}), hidroxi-alquinilo(C_{2-6}), trimetilsilil-etinilo, cicloalquil(C_{3-6})-etinilo, alcoxi(C_{1-4}), trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi-alcoxi(C_{1-4}), ciano, alquil(C_{1-4})tio, hidroxi, COOR², NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno.

En caso de que "A" represente "arilo", el término preferentemente significa el grupo antes mencionado que no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. En especial, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. Los ejemplos especialmente preferidos donde “A” representa “arilo” son fenilo no sustituido o mono-sustituido, donde el sustituyente es alquilo(C₁₋₄). En otra forma de realización, los ejemplos especialmente preferidos donde “A” representa “arilo” son fenilo mono- o di-sustituido, donde un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquinilo(C₂₋₆) y cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo; y el otro sustituyente (si está presente) se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y trifluorometoxi (en especial, alquilo(C₁₋₄)). Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente “A” también está sustituido por el sustituyente “B”, con lo cual, en caso de que B represente arilo o heterociclico, B preferentemente está unido en posición *ortho* al punto de unión del grupo X. Los ejemplos en los que “A” representa “arilo” son fenilo, naftilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-(ciclopropil-etinil)-4-metilfenilo, 2-(etil-etinil)-4-metilfenilo y 2-(isobutil-etinil)-4-metilfenilo.

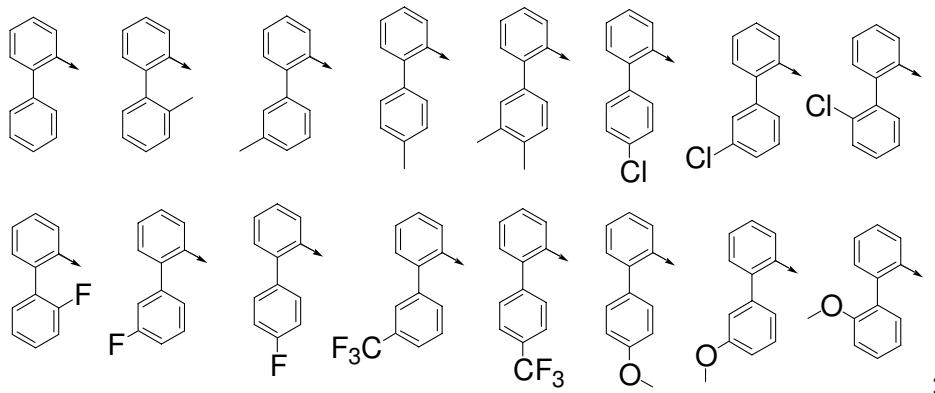
En caso de que “B” represente “arilo”, el término preferentemente significa el grupo antes mencionado que no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), metoxi-alcoxi(C₁₋₄), ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. En especial, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. Los ejemplos preferidos en los que “B” representa “arilo” son fenilo no sustituido o independientemente mono-, di- o tri-sustituido (se prefiere el fenilo mono-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente “B” está unido al sustituyente “A”. Los ejemplos en los que “B” representa “arilo” son fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 3-isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3-cianofenilo y 3-(2-metoxietoxi)-fenilo.

En caso de que “A” y “B” representen ambos “arilo”, la combinación “A-B” preferentemente significa un grupo bifenilo que no está sustituido o está independientemente

mono- o di-sustituido para "A" y que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido para "B", donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-4}), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^2R^3 , $N(R^2)C(O)R^3$, $C(O)NR^2R^3$ y halógeno. Los ejemplos preferidos en los cuales "A" y "B" representan ambos

- 5 "arilo" son grupos bifenilo que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos para "A" y que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos para "B", donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), trifluorometilo y halógeno. Los ejemplos especialmente preferidos en los que "A" y "B" representan ambos "arilo" son grupos bifenilo que no están sustituidos o están 10 mono-sustituidos con metilo para "A" y que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos para "B", donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), trifluorometilo y halógeno.

Los ejemplos son:



- 15 en las que, en los ejemplos anteriores, el anillo fenilo que representa "A" también puede estar mono-sustituido adicionalmente con metilo.

En caso de que R^1 represente "arilo", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados que no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste 20 en alquilo(C_{1-4}), alquinilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})tio, halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^2R^3 , $N(R^2)C(O)R^3$, $COOR^2$ y $C(O)NR^2R^3$. En especial, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^2R^3 , $N(R^2)C(O)R^3$ y $C(O)NR^2R^3$. Los ejemplos preferidos en los cuales " R^1 " representa "arilo" son 25 fenilo no sustituido o independientemente mono-, di- o tri-sustituido (se prefiere el fenilo mono-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y $COOR^2$. Los ejemplos en los cuales R^1 representa "arilo" son fenilo, naftilo, 2-cloro-4,5-difluorofenilo, 3-

bromo-6-clorofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-
 5
3-fluorofenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 2-bromo-5-metilfenilo, 2-bromo-3-metilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 4-etilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,5-dicloro-4-hidroxifenilo, 3-yodofenilo, 3-bromofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-etinilfenilo, 4-metil-3-trifluorometilfenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo y 4-dimetilaminofenilo.

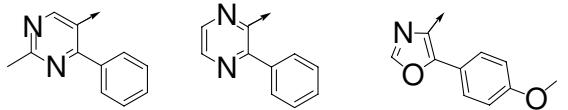
El término “ariloxi-alquilo(C₁₋₄)” significa un grupo alquilo(C₁₋₄) como se definió previamente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo de fórmula aril-O-, donde “arilo” tiene el significado definido antes y no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³. Los ejemplos en los cuales R¹ representa “ariloxi-alquilo(C₁₋₄)” son naftalen-2-iloxi-metilo, 2-metoxi-fenoxy-metilo y 3-metoxi-fenoxy-metilo.

El término “heterociclico”, solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene, por ejemplo, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos grupos heterociclico son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo. Los grupos heterociclico antes mencionados también pueden estar independientemente mono-, di- o tri-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi-alcoxi(C₁₋₄), ciano, alquil(C₁₋₄)tio, hidroxi, COOR², NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno.

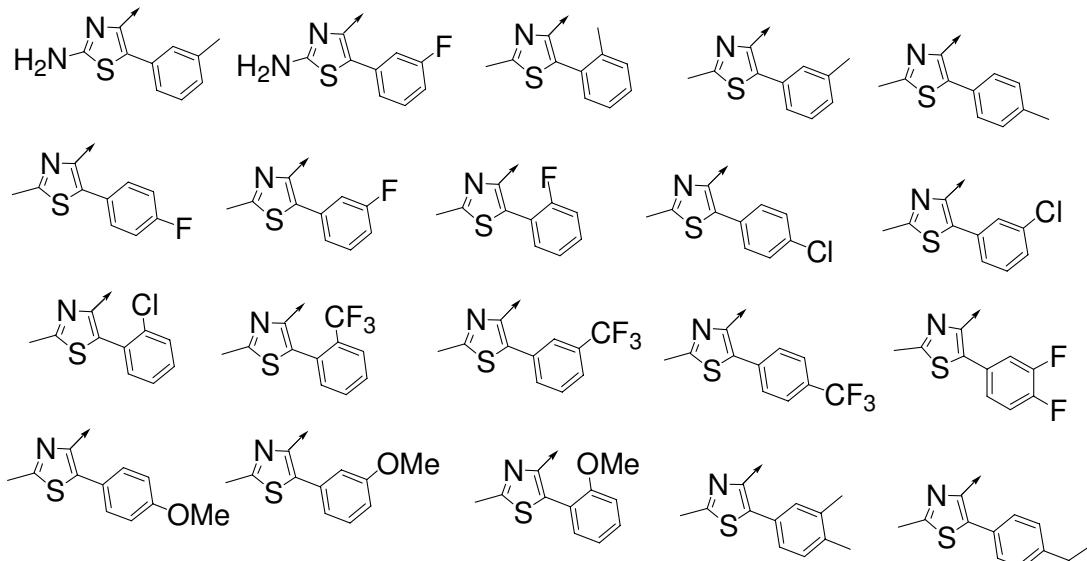
En caso de que “A” represente “heterociclico”, el término preferentemente significa los grupos antes mencionados que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-

sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. En especial, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. En otra forma de realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno. En otra forma de realización preferida, en caso de que "A" represente "heterociclico", el término significa un heterociclico monocíclico de 5 a 6 miembros como se definió anteriormente, que no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido (se prefiere que no esté sustituido o que esté mono-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno. Los ejemplos preferidos donde "A" representa "heterociclico" son heterociclico no sustituido o mono-sustituido como se mencionó anteriormente (se prefiere tiazolilo, especialmente tiazol-4-ilo), donde el sustituyente se selecciona de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno (en especial bromo), y NR²R³ (en especial el sustituyente se selecciona de alquilo(C₁₋₄) y NR²R³). En otra forma de realización, el sustituyente se selecciona de hidroxi-alquilo(C₁₋₄) e hidroxi-alquinilo(C₂₋₆). Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "A" también está sustituido por el sustituyente "B", con lo cual, en caso de que B represente arilo o heterociclico, B preferentemente está unido en posición *ortho* al punto de unión del grupo X.

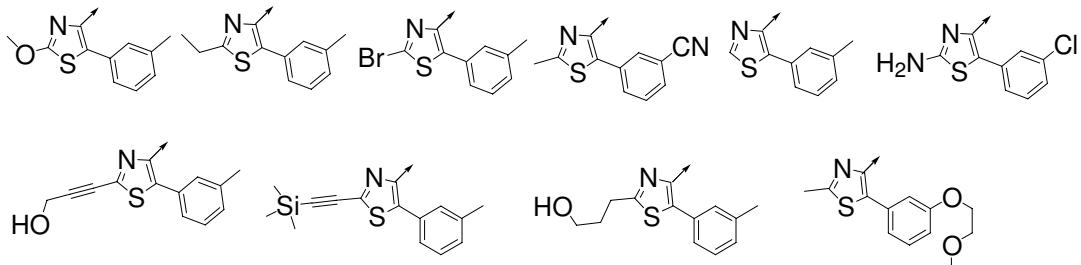
Los ejemplos particulares en los que "A" representa "heterociclico" y uno de los sustituyentes está representado por "B" son:



Otros ejemplos particulares son:



Otros ejemplos particulares son:

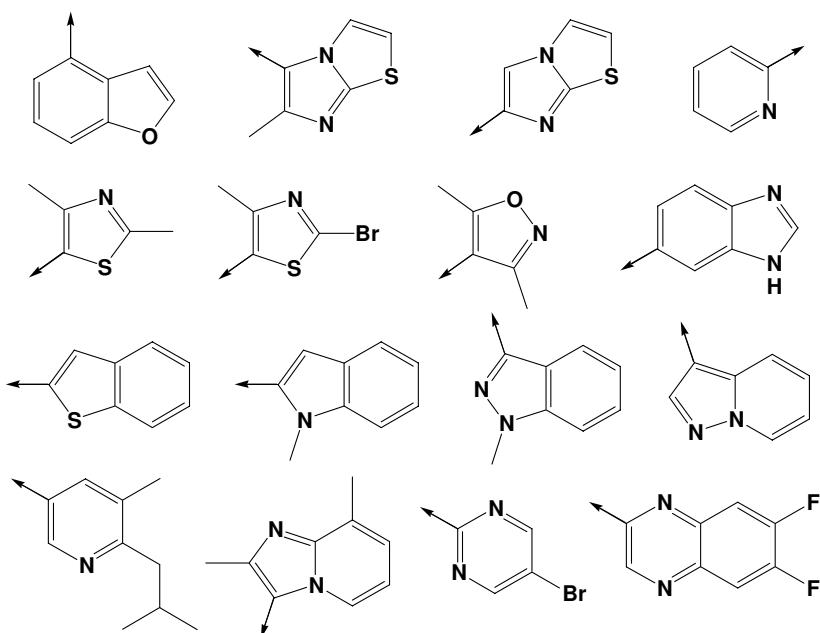


- 5 En caso de que "B" represente "heterociclico", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que estén mono- o di-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), metoxi-alcoxi(C₁₋₄), ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. En especial, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "B" está unido al sustituyente "A". Los ejemplos en los cuales "B" representa "heterociclico" son pirazolilo (en especial 2-metil-pirazol-5-ilo o pirazol-5-ilo), piridilo (en especial 3-piridilo), tienilo (en especial 4-metil-tien-2-ilo) y tiazolilo (en especial 2-aminotiazol-4-ilo).
- 10 15 En caso de que R¹ represente "heterociclico", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),

En caso de que R¹ represente "heterociclico", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),

alquinilo(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-4}), alquil(C_{1-4})tio, halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^2R^3 , $N(R^2)C(O)R^3$, $COOR^2$ y $C(O)NR^2R^3$. En especial, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo(C_{3-6}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^2R^3 ,
5 $N(R^2)C(O)R^3$ y $C(O)NR^2R^3$. En otra forma de realización preferida, en caso de que R^1 represente “heterociclico”, el término significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}) y halógeno. En otra
10 forma de realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), trifluorometilo y halógeno. En otra forma de realización preferida, en caso de que R^1 represente “heterociclico”, el término significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde el sustituyente es
15 metilo. Los ejemplos preferidos en los cuales “ R^1 ” representa “heterociclico” son heterociclico no sustituido o independientemente mono-, di- o tri-sustituido (se prefiere que no esté sustituido o que esté mono-sustituido), donde el heterociclico se selecciona del grupo que consiste en furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo,
20 benzoxadiazolilo, benzotiadiazoilolo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo (en especial imidazo[2,1-b]tiazolilo); donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo(C_{1-4}), trifluorometilo y halógeno. Los ejemplos en los cuales R^1 representa “heterociclico” son:

10



En otra forma de realización, los ejemplos preferidos en los cuales R¹ representa “heterociclico” son imidazo[2,1-b]tiazolilo e imidazo[1,2-a]piridilo (en especial imidazo[2,1-b]tiazolilo).

5 El término “heterociclit-etenilo” significa un grupo etenilo en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heterociclico como se definió previamente. El grupo heterociclico puede no estar sustituido o estar independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³. Un ejemplo es 2-furanil-etenilo.

10 El término “heterociclit-alquilo(C₁₋₄)” significa un grupo alquilo(C₁₋₄) como se definió previamente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heterociclico como se definió previamente. El grupo heterociclico puede no estar sustituido o estar independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³. Un ejemplo es 2,5-dimetil-tiazol-4-ilmetilo.

15 El término “grupo tricíclico” significa un grupo fluorenilo, carbazolilo, dibenzofuranilo o dibenzotiofenilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³ y C(O)NR²R³. Un ejemplo es un grupo fluorenilo.

20 Los grupos 2,3-dihidro-benzofuranilo según se usan para el sustituyente R¹ preferentemente no están sustituidos, o están di-sustituidos en la posición 2 con metilo.

Los grupos benzo[1,3]dioxolilo según se usan para el sustituyente R¹ preferentemente no están sustituidos, o están di-sustituidos en la posición 2 con flúor.

Los grupos 4H-benzo[1,3]dioxinilo según se usan para el sustituyente R¹ preferentemente no están sustituidos, o están mono-sustituidos en la posición 6 con flúor.

5 Los grupos 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo según se usan para el sustituyente R¹ preferentemente no están sustituidos, o están mono-sustituidos en el átomo de nitrógeno con metilo.

10 Los grupos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4-oxo-4H-cromenilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, morfolin-4-il-fenilo, piperazin-1-il-fenilo y 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo según se usan para el sustituyente R¹ preferentemente no están sustituidos.

El término “NR²R³” significa, por ejemplo, NH₂ y N(CH₃)₂ (en especial NH₂).

El término “N(R²)C(O)R³” significa, por ejemplo, N(CH₃)C(O)CH₃.

El término “C(O)NR²R³” significa, por ejemplo, C(O)N(CH₃)₂.

15 El término “COOR²” significa, por ejemplo, COOCH₃.

El término “alquinilo(C₂₋₆)”, solo o en combinación, significa un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada, preferentemente un grupo alquin-1-ilo de cadena recta o de cadena ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son etinilo, etil-etinilo o isobutil-etinilo.

20 El término “hidroxi-alquilo(C₁₋₄)” significa un grupo alquilo(C₁₋₄) como se definió antes, que está sustituido con hidroxi. Un ejemplo es 3-hidroxi-n-propilo.

El término “hidroxi-alquinilo(C₂₋₆)” significa un grupo alquinilo(C₂₋₆) como se definió antes, que está sustituido con hidroxi. Un ejemplo es hidroximetil-etinilo.

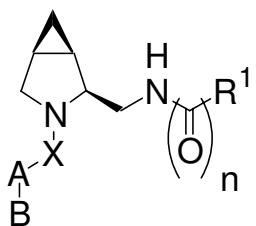
25 El término “cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo” significa un grupo etinilo que está sustituido con un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) como se definió antes. Un ejemplo es ciclopropil-etinilo.

El término “metoxi-alcoxi(C₁₋₄)” significa, por ejemplo, 2-metoxi-etoxi.

El término “alquil(C₁₋₄)tio” significa un grupo de fórmula alquil(C₁₋₄)-S- en la cual el término “alquilo(C₁₋₄)” tiene el significado proporcionado antes, tal como metil-tio.

ii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma 30 de realización i), donde los centros estereogénicos se encuentran en configuración *cis* relativa

12



Fórmula general (Ia)

iii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las formas

5 de realización i) o ii), donde al menos una, preferentemente todas las siguientes características están presentes:

X representa C(O) o SO₂;

A representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan

10 independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno;

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),

15 cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno;

o A y B juntos representan un grupo tricíclico;

n representa 0 o 1; y

R¹ representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está

20 independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³ y C(O)NR²R³; o R¹

representa un grupo heterociclo-etenilo, heterociclo-alquilo(C₁₋₄) o ariloxi-alquilo(C₁₋₄), donde dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos en la

25 porción arilo o heterociclico, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxinilo o 4-oxo-4H-cromenilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están mono-sustituidos en el anillo aromático con sustituyentes independientemente seleccionados

30 del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

R² representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);

R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄).

iv) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i) a iii), donde al menos una, preferentemente todas las siguientes características están presentes:

5 A representa heterociclico, donde el heterociclico no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y NR²R³;

B representa arilo, donde el arilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que 10 consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno; y

R¹ representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno; o R¹ 15 representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo.

v) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i) a iv), donde al menos una, preferentemente todas las siguientes características están presentes:

A representa un grupo oxazolilo, tiazolilo, pirimidilo o pirazinilo, donde dichos grupos no están 20 sustituidos o están mono-sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y NR²R³;

B representa fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno; y

25 R¹ representa un grupo fenilo, naftilo, benzofuranilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo o benzotiofenilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno; o R¹ 30 representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo.

vi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i) a v), donde X representa C(O).

vii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con 35 cualquiera de las formas de realización i) a vi), donde n representa 1.

vii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), vi) o vii), donde

A representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),

5 cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno.

ix) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), o vi) a viii), donde

B representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está 10 independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), ciano, trifluorometilo, NR²R³ y halógeno.

x) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), o vi) a ix), donde

15 R¹ representa arilo o heterociclico, donde el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo y COOR²; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 4H- 20 benzo[1,3]dioxinilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno.

xi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con 25 cualquiera de las formas de realización i), ii), o vi) a x), donde

A representa arilo, donde el arilo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo y halógeno.

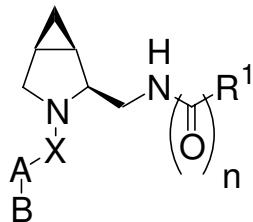
xii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con 30 cualquiera de las formas de realización i), ii), o vi) a x), donde

A representa heterociclico, donde el heterociclico no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno.

- xiii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), o vi) a xii), donde
B representa fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que
5 consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.
- xiv) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i) a iii), o vi) a xiii), donde
R¹ representa heterociclico, donde el heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del
10 grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo.
- xv) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i) a iii), o vi) a xiii), donde
R¹ representa arilo, donde el arilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste
15 en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, hidroxi, ciano y trifluorometilo.
- xvi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), o vi) a xiii), donde
R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo,
2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, donde dichos grupos
20 no están sustituidos o están mono-sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo
que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno.
- xvii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i) a iii), o vi) a xiv), donde, en caso de que R¹
25 represente heterociclico, dicho heterociclico es un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo o imidazo[1,2-a]piridilo (en especial imidazo[2,1-b]tiazolilo), donde dichos grupos no están sustituidos o están
mono-sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),
halógeno y trifluorometilo.
- xviii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), vi) a x), o xii) a xvii), donde, en caso de que A
30 represente heterociclico, dicho heterociclico es un grupo tiazol, el cual no está sustituido o está
mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄),
hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno.
- xix) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las formas de realización i), ii), vi), vii), x), o xiv) a xvii), donde A representa fenilo
35 mono- o di-sustituido, donde un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en

alquinilo(C₂₋₆) y cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo; y el otro sustituyente (si está presente) se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y trifluorometoxi (en especial alquilo(C₁₋₄)); y B representa hidrógeno.

- 5 xx) Otra forma de realización de la invención comprende compuestos de fórmula (Ib), donde los centros estereogénicos se encuentran en configuración (1R,2S,5S)



Fórmula (Ib);

con lo cual toda preferencia indicada para los compuestos de fórmula (I) o (Ia) (ya sea para los 10 compuestos mismos como se indica en las formas de realización iii) a xix), sus sales, las composiciones que contienen los compuestos o sus sales, los usos de los compuestos o sus sales, etc.) se aplica *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (Ib).

xxi) Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la forma de realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 15 4-fluoro-N-[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
{(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
{(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
25 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
{(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;}</sup></sup></sup></sup></sup></sup></sup>

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 10 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 30 [(1R*,2S*,5S*)-3-(9H-fluoren-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-(3-fenil-pirazin-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 35 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-piridin-3-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 {[(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {[(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 30 {[(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {[(1R*,2S*,5S*)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona;
- {[(1R*,2S*,5S*)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-(5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il)-metanona;

- {(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico;
- 5 [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido naftalen-1-carboxílico;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 10 [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-5-carboxílico;
- 2-hidroxi-N-[(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 15 [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido furan-3-carboxílico;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 3,5-dimetoxi-N-[(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 20 [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- 2,4-dimetoxi-N-[(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 25 [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- 30 [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]oxadiazol-5-carboxílico;
- [(1R⁺,2S⁺,5S⁺)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 6-isobutil-5-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-nicotinamida;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido quinolin-8-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido quinolin-2-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
30 ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxina-5-carboxílico;
- 3-bromo-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-
10 benzamida;
- N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-
trifluorometil-benzamida;
- 3-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-
benzamida;
- 15 3-fluoro-4-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-
2-ilmetil]-benzamida;
- 3,4-dicloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;
- 20 2-cloro-4,5-difluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-
biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2-fluoro-5-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;
- 3-fluoro-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;
- 25 5-fluoro-2-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-
2-ilmetil]-benzamida;
- 2-cloro-3-fluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;
- 30 2,5-dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;
- 3,4-dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;
- 2,5-dimetoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;

- éster metílico del ácido N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-isoftalámico;
- 2-cloro-4-fluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 5 2-cloro-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-dicloro-4-hidroxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 10 2,4-dicloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 4-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 4-metoxi-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 15 4-etil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 4-metoxi-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 20 5-bromo-2-cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-ciano-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 25 4-ciano-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 4-cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-iodo-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 30 2-bromo-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido croman-8-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- 30 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- 10 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 20 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-etyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-bromo-N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-benzamida;
- N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-trifluorometil-benzamida;

- N- $\{(1R^*,2S^*,5S^*)$ -3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-metoxi-benzamida;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 10 {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 4-metoxi-quinolin-2-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;
- 25 {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- 30 {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico;
- {(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-etyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
 10 amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico;
 20 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 3-bromo-N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-benzamida;
 N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-trifluorometil-benzamida;
 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
 30 ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
 35 ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- 10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-bromo-benzamida;
- 25 N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-metoxi-benzamida;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-30 amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 10 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-ethyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-20 3-bromo-benzamida;
- N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-metoxi-benzamida;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 30 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(5,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-cloro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metoxi-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5,4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-5,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 30 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-ciclopropiletinil-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R,2S,5S)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R,2S,5S)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

[(1R,2S,5S)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-m-tolil-2-trimetilsilaniletinil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-etil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(3-hidroxi-propil)-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-
metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico; y

15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

donde, en caso de que los compuestos anteriores tengan una configuración relativa
(1R*,2S*,5S*), también se encuentran comprendidos los respectivos enantiómeros que tienen
la configuración absoluta (1R,2S,5S) o (1S,2R,5R), en especial los enantiómeros que tienen la
20 configuración absoluta (1R,2S,5S).

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, se entiende también un solo compuesto, sal, enfermedad o similar.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden
25 usar como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para
administración enteral o parenteral.

Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que contiene al
menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de
dicho compuesto, y un material portador farmacéuticamente aceptable.

30 La producción de las composiciones farmacéuticas se puede realizar de manera
conocida por el especialista en la técnica (véase, por ejemplo, Mark Gibson, editor,
Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, EE.UU.,
2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20º edición, Philadelphia College of
Pharmacy and Science) dándoles a los compuestos de fórmula (I) descritos y sus sales
farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas

desde el punto de vista terapéutico, una forma de administración médica, junto con materiales portadores líquidos o sólidos que sean adecuados, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles, y, si así se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades distímicas, que incluyen depresión grave y ciclotimia, neurosis afectiva, depresión maníaca, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, paranoia delusional, trastornos de ajuste y todas las combinaciones de trastornos de la personalidad; trastornos de ansiedad, que incluyen ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, ataques de pánico, todo tipo de ansiedad fóbica y evitación; síndromes relacionados con el estrés; uso, abuso, búsqueda y reinstalación de sustancias psicoactivas; todo tipo de adicciones psicológicas o físicas, trastornos disociativos, que incluye síndromes de personalidad múltiple y amnesias psicogénicas; disfunción sexual; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; disfunciones hipotalámico-adrenales; alteración del ritmo biológico y circadiano; todo tipo de trastornos del sueño; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, que incluyen dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; insomnio relacionado con trastornos psiquiátricos; todo tipo de insomnio y parasomnio idiopático; trastornos en el régimen de sueño y vigilia, que incluye la desadaptación horaria (*jet-lag*); todo tipo de demencia y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales relacionadas con el envejecimiento; retardo mental severo; disquinesias y enfermedades musculares; trastornos neurodegenerativos, que incluyen enfermedades de Huntington, Creutzfeld-Jacob y Alzheimer, y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; enfermedades desmielinizantes; enfermedades de nervios espinales y craneales; epilepsia; trastornos convulsivos; convulsiones de ausencia, convulsiones generalizadas y parciales complejas; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefalea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor por quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones en deportes; dolor relacionado con infecciones, por ejemplo, por VIH; dolor post-quimioterapia; dolor post-accidente cerebrovascular; dolor post-operatorio; neuralgia; afecciones asociadas con el dolor visceral, tales como síndrome de intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos, que incluyen anoxia cerebral, neuropatías

diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación o de la bebida; trastornos somatoformes, que incluyen hipocondriasis; vómitos/náuseas; enfermedad intestinal inflamatoria; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman (anosmia); alteración de la tolerancia a la glucosa; disquinesias de motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; 5 enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, convulsiones febres; deficiencia de crecimiento idiopática; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma de basófilos; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; todo tipo de disfunciones testiculares, control de la fertilidad; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de la 10 vejiga urinaria; asma; alergias; todo tipo de dermatitis, acné y quistes, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; ataque isquémico o hemorrágico; todo tipo 15 de trastornos cerebrovasculares, que incluyen hemorragia subaracnoide, ataque isquémico y hemorrágico y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones del sistema de orexina en general. Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de uso y abuso de sustancias psicoactivas, de 20 disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la alimentación o la bebida. Los trastornos de la alimentación se pueden definir como aquellos que comprenden disfunción metabólica; control del apetito desregulado; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. La ingesta de alimentos patológicamente modificada puede resultar de una alteración del apetito (atracción o aversión 25 por la comida); alteración del equilibrio energético (ingesta versus gasto); percepción alterada de la calidad de la comida (alto contenido de grasas o carbohidratos, alimentos muy gustosos); alteraciones en la disponibilidad de los alimentos (dieta irrestricta o carencia) o alteración del equilibrio de agua. Los trastornos de la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los demás tipos de ingesta excesiva de fluidos. Los trastornos del sueño incluyen todo 30 tipo de insomnio, narcolepsia y demás trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de las piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de *jet-lag*; síndrome del trabajo en turnos, síndrome de fase de sueño demorada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios se definen como aquellos que comprenden trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento 35 intermitente del insomnio crónico; insomnio situacional transitorio (nuevo entorno, ruidos) o

insomnio de corto plazo debido al estrés; pesar; dolor o enfermedad. El insomnio también incluye síndromes relacionados con el estrés, que incluyen trastornos de estrés post-traumático, así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad, tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico y todo tipo de ansiedad fóbica y evitación; el uso, abuso, búsqueda y reinstalación de sustancias psicoactivas se define como todo tipo de adicciones psicológicas o físicas y su tolerancia relacionada y componentes de dependencia. Las disfunciones cognitivas incluyen déficits en todo tipo de función de la atención, el aprendizaje y la memoria que se producen en forma transitoria o crónica en el adulto joven o en la población geriátrica sanos normales, y además que se producen en forma transitoria o crónica en los trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunes.

En otra forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos distínicos, del humor, psicóticos y de la ansiedad; diabetes y trastornos de apetito, gusto, alimentación o bebida; enfermedades hipotalámicas; alteración del ritmo biológico y circadiano; todo tipo de trastornos del sueño; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, que incluyen dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; apnea del sueño; narcolepsia; insomnios idiopáticos; parasomnios; síndromes relacionados con el estrés; hipertrofia prostática benigna; todo tipo de uso y abuso de sustancias psicoactivas; todo tipo de demencia y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; y demás enfermedades relacionadas con disfunciones del sistema de orexina en general.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que están relacionadas con los receptores de orexina, tales como trastornos de la alimentación o trastornos del sueño, que comprenden la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se muestra en los esquemas a continuación, donde A, B, X, n y R¹ son como se define en la descripción de la fórmula (I). Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de una manera conocida *per se*.

En general, todas las transformaciones químicas se pueden llevar a cabo de acuerdo con metodologías convencionales bien conocidas como se describe en la literatura o como se describe en los procedimientos a continuación.

Preparación de compuestos de fórmula (I):**Abreviaturas:**

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

ac.	acuoso/a
5 Boc	terc-Butoxicarbonilo
BSA	Albúmina de suero bovino
CC	Cromatografía en columna sobre gel de sílice
CHO	Ovario de hámster chino
conc	Concentrado/a
10 ci-	Ciclo-
d	Día(s)
DBU	1,8-Diazabiciclo-[5.4.0]-undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
15 DIPEA	Diisopropiletilamina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
ent	Enantiómero
eq	Equivalente(s)
20 ES	Pulverización de electrones
Éter	Dietiléter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FCS	Suero fetal bovino
25 FLIPR	Lector de placas de imágenes fluorescentes
h	Hora(s)
HBSS	Solución de sal equilibrada de Hank
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
30 LC	Cromatografía líquida
M	Molar/molaridad
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
35 MS	Espectroscopia de masa

NEt ₃	Trietilamina
PPh ₃	Trifenilfosfina
TA	Temperatura ambiente
sat	Saturado/a
5 t _R	Tiempo de retención
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	terc-Butil metil éter
TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
THF	Tetrahidrofurano

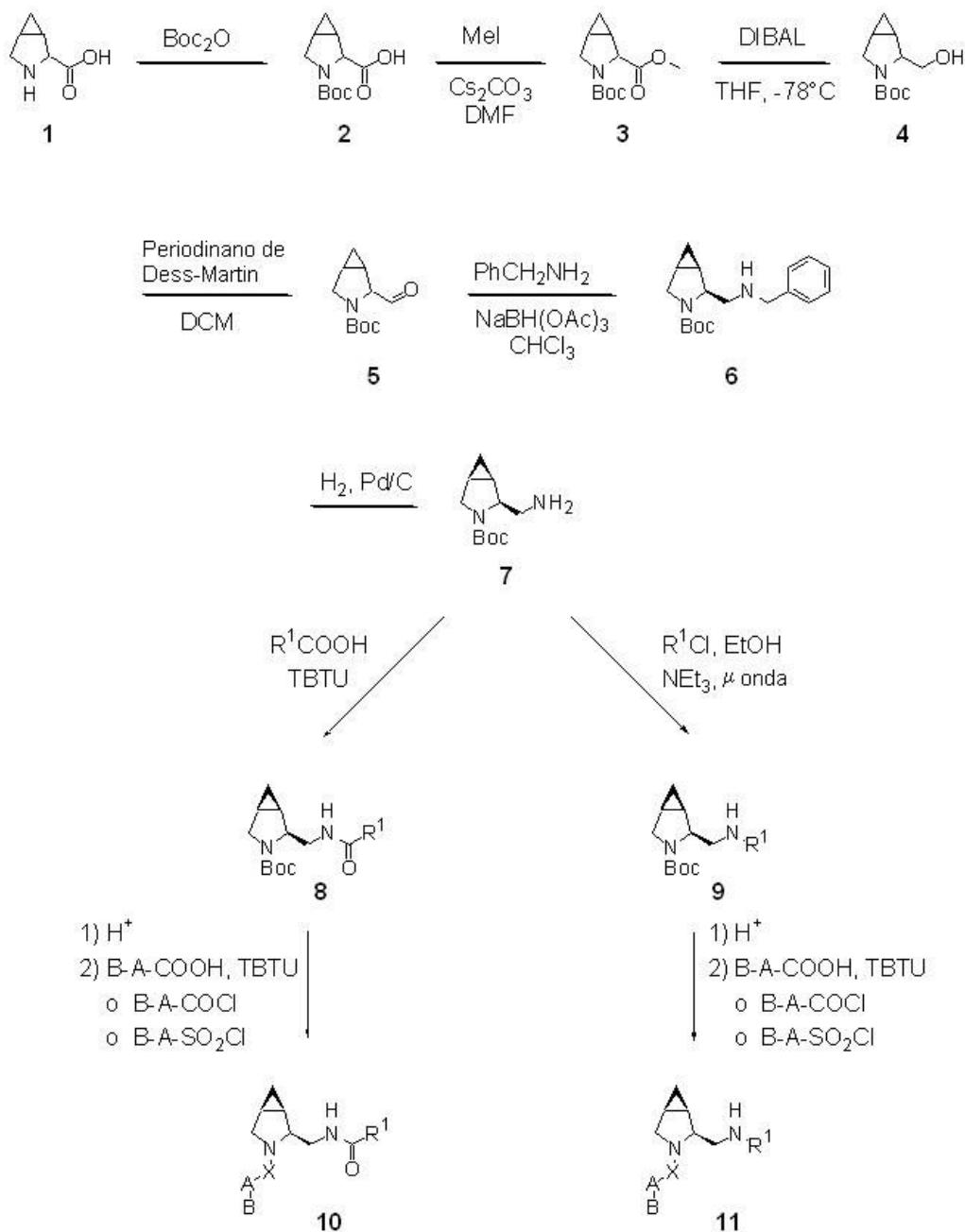
10 Procedimientos de preparación generales:

Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el método ilustrado en el *Esquema 1* a continuación.

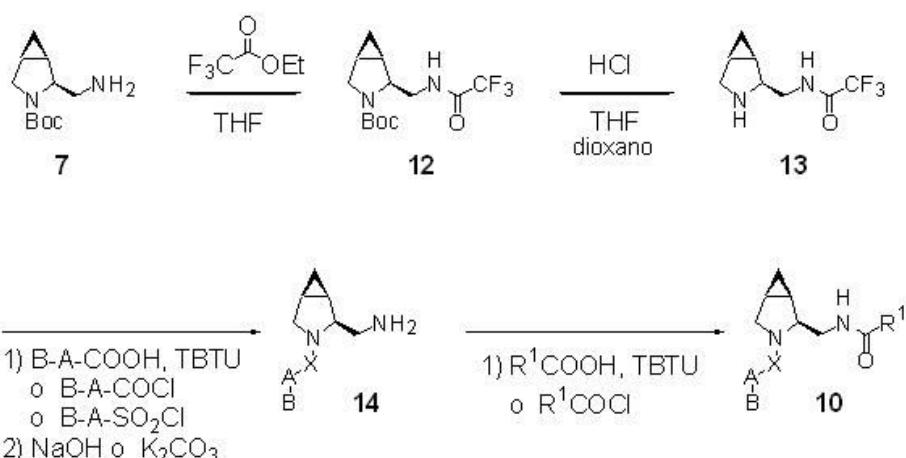
La preparación de los derivados de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano comenzó con la 15 protección del átomo de nitrógeno del aminoácido conocido (**1**) [V. V. Tverezovsky *et al.* *Tetrahedron* **1997**, 53(43), 14773-14792 y literatura citada] con Boc₂O. El éster (**3**) se pudo obtener, por ejemplo, por reacción del ácido (**2**) con yoduro de metilo en presencia de una base tal como carbonato de cesio, en un solvente como DMF. Luego de la reducción con DIBAL a bajas temperaturas, el respectivo alcohol (**4**) se oxidó para obtener el correspondiente aldehído 20 (**5**) con, por ejemplo, periodinano de Dess-Martin. Luego de la aminación reductiva de (**5**) con bencilamina en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, el grupo bencilo se eliminó por hidrogenólisis para obtener la amina primaria (**7**). La acilación de (**7**) con un ácido carboxílico R¹COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU dio como resultado la formación de amidas (**8**), las cuales, tras la eliminación del grupo 25 Boc, se transfirieron en condiciones de acoplamiento de amidas (por ejemplo, B-A-COOH, TBTU o B-A-COCl) o por reacción con cloruros de sulfonilo (B-A-SO₂Cl), a compuestos (**10**), que son compuestos de fórmula (I), donde n es 1. Alternativamente, la amina (**7**) se transfirió a intermediarios (**9**) calentando una mezcla de (**7**) y un heterociclicl- o aril-haluro 30 (preferentemente, el cloruro o bromuro) en un solvente como etanol en presencia de NEt₃ en condiciones de microondas, o en presencia de un catalizador de paladio en condiciones de aminación convencionales de Buchwald o Hartwig. Luego de la eliminación del grupo Boc, la reacción en condiciones de acoplamiento de amidas (por ejemplo, B-A-COOH, TBTU o B-A-COCl) o la reacción con cloruros de sulfonilo (B-A-SO₂Cl) conduce a los compuestos (**11**), que son compuestos de fórmula (I), donde n es 0. Mediante la determinación de la estructura

cristalina de uno de los derivados (**9**) fue posible demostrar que la aminación reductiva conduce a compuestos de configuración relativa *cis* (véase la parte experimental).



5 Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I)

37

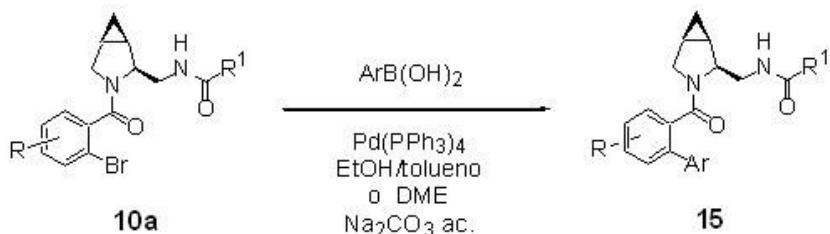


Esquema 2: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (I)

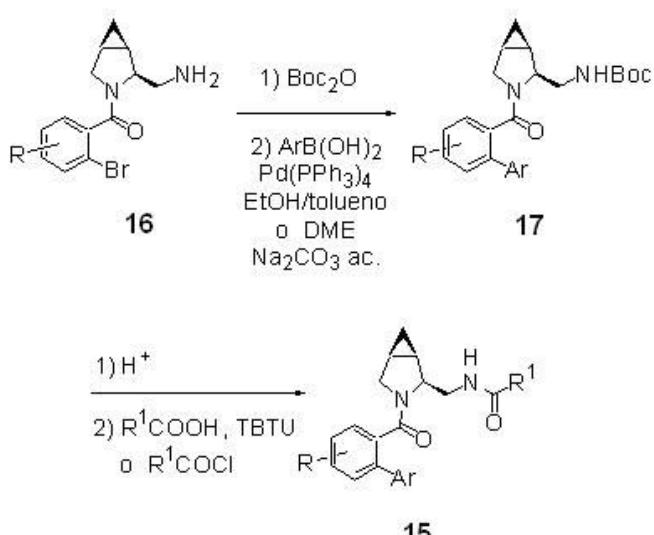
Otro enfoque para obtener compuestos de fórmula (I) comenzó con la protección de la amina (7) con trifluoroacetato de etilo para proporcionar las amidas (12), las cuales se Boc-desprotegieron con un ácido tal como HCl en un solvente o mezcla de solventes como dioxano o THF. La amina obtenida (13) se acopló con un ácido carboxílico B-A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento como TBTU o con un cloruro de ácido B-A-COCl a una amida o con un cloruro de sulfonilo a una sulfonamida. Luego de la desprotección con, por ejemplo, NaOH acuoso o K_2CO_3 acuoso, se obtuvieron las aminas (14), las cuales se acoplaron con un ácido carboxílico $\text{R}'\text{COOH}$ en presencia de un reactivo de acoplamiento como TBTU o con un cloruro de ácido $\text{R}'\text{COCl}$ para obtener compuestos (10), que son compuestos de fórmula (I), donde n es 1.

Los compuestos (15), que son compuestos de fórmula (I), donde A representa fenilo sustituido con R y B representa un grupo arilo o heterociclico, se pueden sintetizar de acuerdo con una de las vías ilustradas en el esquema 3.

vía 1:



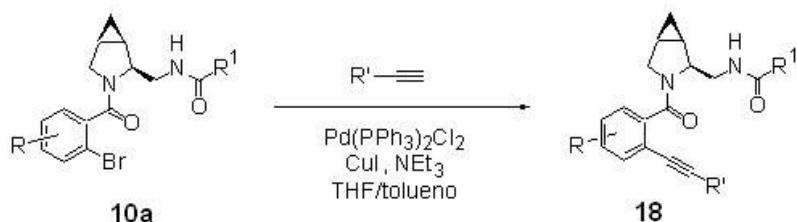
via 2:



Esquema 3: Síntesis de compuestos (**15**), donde R es alquilo(C₁₋₄), y Ar representa arilo o heterociclo.

Partiendo de derivados de 2-bromo-benzamida (**10a**), sintetizados de acuerdo con el esquema 1, se obtuvieron los compuestos (**15**) en un acoplamiento tipo Suzuki con ácidos aril- o heterocicliclborónicos en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ como catalizador. Alternativamente, las aminas (**16**), obtenidas de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el esquema 2, se protegieron por reacción con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base como NEt_3 y se acoplaron con ácidos aril- o heterocicliclborónicos en presencia de un catalizador de paladio como $Pd(PPh_3)_4$ para proporcionar compuestos (**17**). La eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas condujo a las respectivas aminas, las cuales se acoplaron con un ácido carboxílico R^1COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento como TBTU para obtener los compuestos (**15**).

Los compuestos (**18**), que son compuestos de fórmula (I), donde A representa fenilo mono- o di-sustituido, donde un sustituyente se selecciona de alquinilo(C₂₋₆) y cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, y el otro sustituyente (si está presente) es alquilo(C₁₋₄), y B representa hidrógeno, se sintetizaron de acuerdo con el *esquema 4*.

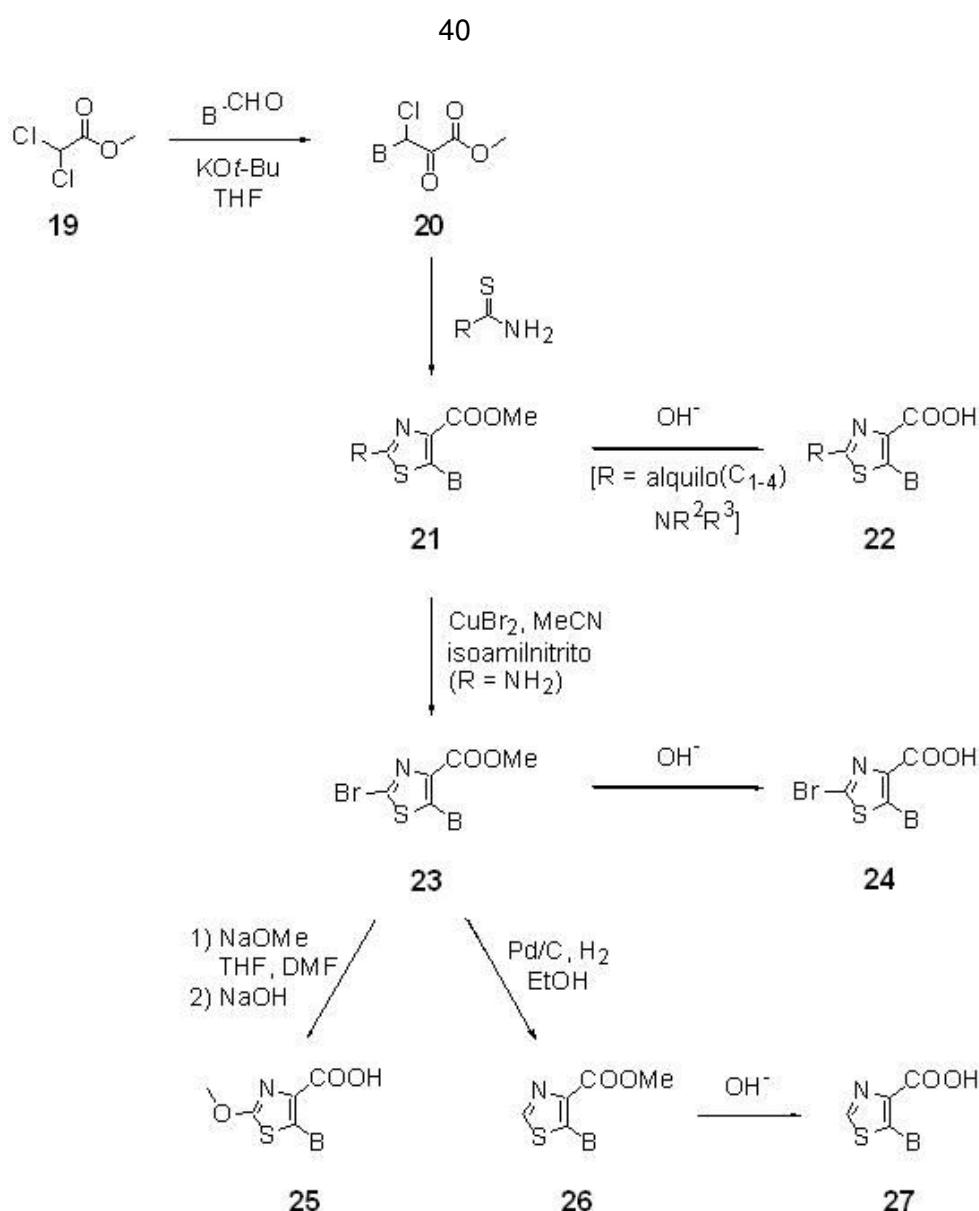


Esquema 4: Síntesis de compuestos (**18**), donde R es alquilo(C₁₋₄) y R' es alquilo(C₀₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆)

Los compuestos (**18**) se prepararon por acoplamiento catalizado con paladio de derivados de bromuro de arilo (**10a**) con alquinos en presencia de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y yoduro de cobre (I). En caso de que el alquino sea etino, la síntesis preferentemente se lleva a cabo usando trimetilsilil-etino en analogía con el método descrito a continuación.

Los derivados del ácido tiazol-4-carboxílico de fórmula B-A-COOH se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con el *esquema 5*.

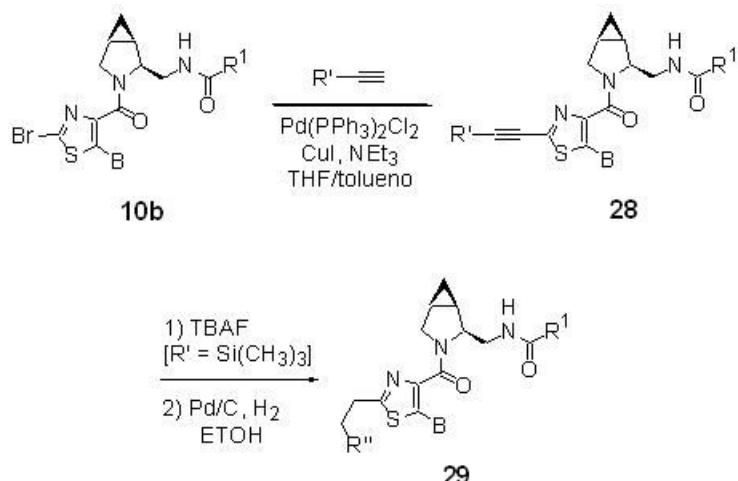
- Por reacción de dicloroacetato de metilo (**19**; disponible en el comercio) con un aldehído en presencia de una base como *terc*-butóxido de potasio, se obtuvieron los derivados del éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (**20**), los cuales se transformaron en una reacción con tioamidas [R = alquilo(C₁₋₄)] en derivados tiazol 2-alquil-sustituidos (**21**) o en una reacción con tioureas (R = NR²R³) en derivados tiazol 2-amino-sustituidos (**21**). La saponificación de la función éster con una solución acuosa de, por ejemplo, NaOH en un solvente como MeOH dio como resultado la formación de los ácidos carboxílicos deseados (**22**, R = alquilo(C₁₋₄) o NR²R³). Los derivados 2-bromo-tiazol (**23**) se obtuvieron, por ejemplo, por reacción del respectivo derivado 2-amino-tiazol (**21**, R = NH₂) con isoamilnitrito en presencia de bromuro de cobre (II). Los derivados éster (**23**) se saponificaron a los respectivos ácidos carboxílicos (**24**) como se describió antes o se transfirieron a análogos 2-metoxi sustituidos (**25**) por reacción con metóxido de sodio y posterior saponificación con NaOH. Asimismo, los compuestos (**27**), que no están sustituidos en la posición 2, se sintetizaron por hidrogenación de (**23**) en presencia de paladio sobre carbón y posterior saponificación del éster intermedio (**26**).



Esquema 5: Síntesis de derivados de ácido tiazol-4-carboxílico, donde B es como se definió anteriormente, y R es alquilo(C₁₋₄) o NR²R³

Los aldehídos B-CHO se encuentran disponibles en el comercio o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos de la literatura como, por ejemplo, la reducción del respectivo ácido carboxílico o sus diferentes derivados con un agente reductor, por reducción del respectivo nitrilo o por oxidación de alcoholes bencílicos y sus análogos heterocíclicos con agentes oxidantes (por ejemplo: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^º edición, John Wiley & Sons, págs. 447-449, 919-920 y 1167-1171).

Los compuestos (**29**), que son compuestos de fórmula (I) con un resto tiazol 2-sustituido, se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con el *esquema 6*.

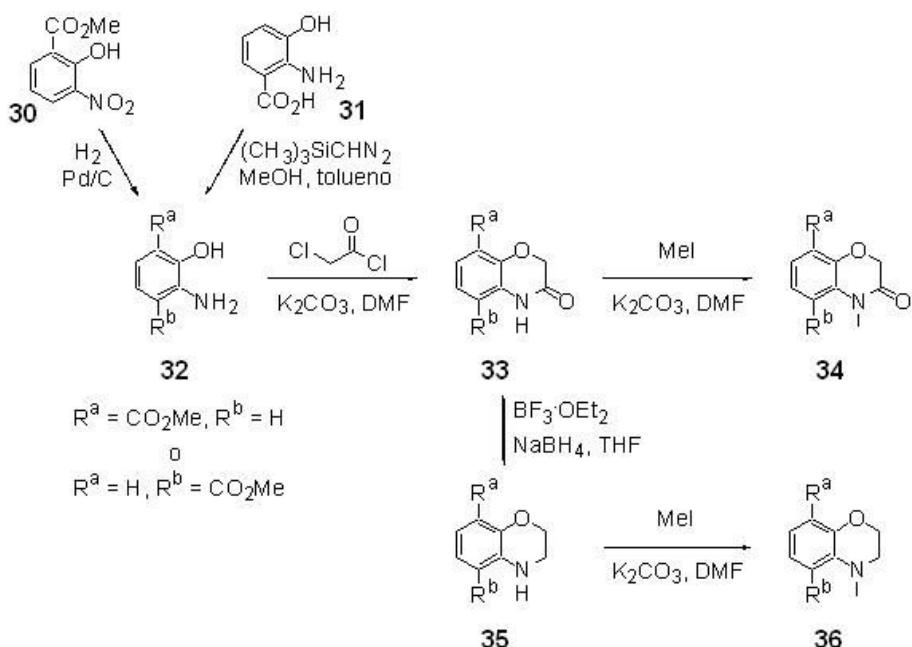
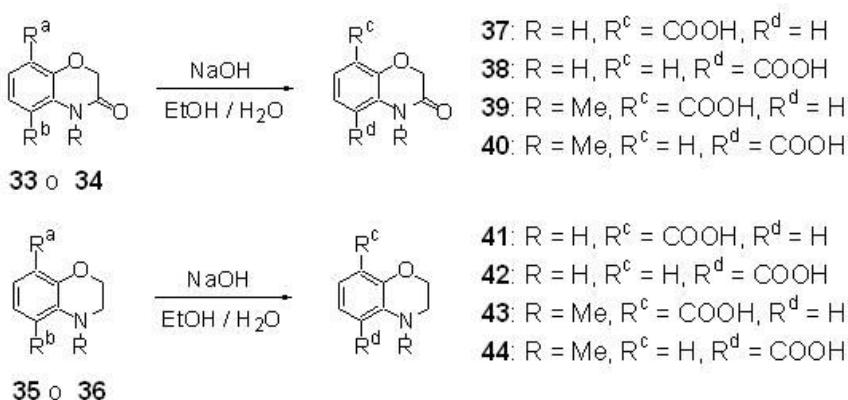


Esquema 6: Síntesis de compuestos (**29**), donde R' es $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$, hidroxi-alquilo(C_{1-4}) o alquilo(C_{1-4}), R'' es hidrógeno, hidroxi-alquilo(C_{1-4}) o alquilo(C_{1-4})

Por acoplamiento de derivados 2-bromo-tiazol (**10b**), obtenidos de acuerdo con el *esquema 1*, con derivados alquino en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y yoduro de cobre (I), se pudieron obtener los compuestos (**28**) de fórmula (I). Los compuestos (**28**) se pudieron reducir, finalmente luego de la desililación con TBAF ($\text{R}' = \text{SiMe}_3$), por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón para obtener los respectivos compuestos (**29**).

Los ácidos carboxílicos de fórmula $\text{R}^1\text{-COOH}$ se encuentran disponibles en el comercio 10 o son bien conocidos en la técnica (Lit. por ejemplo WO2001/96302; T. Eicher, S. Hauptmann "The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications", 2º edición 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3).

Los derivados de fórmula $\text{R}^1\text{-COOH}$ donde R^1 es benzo[1,4]oxazina se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con el *esquema 7*.

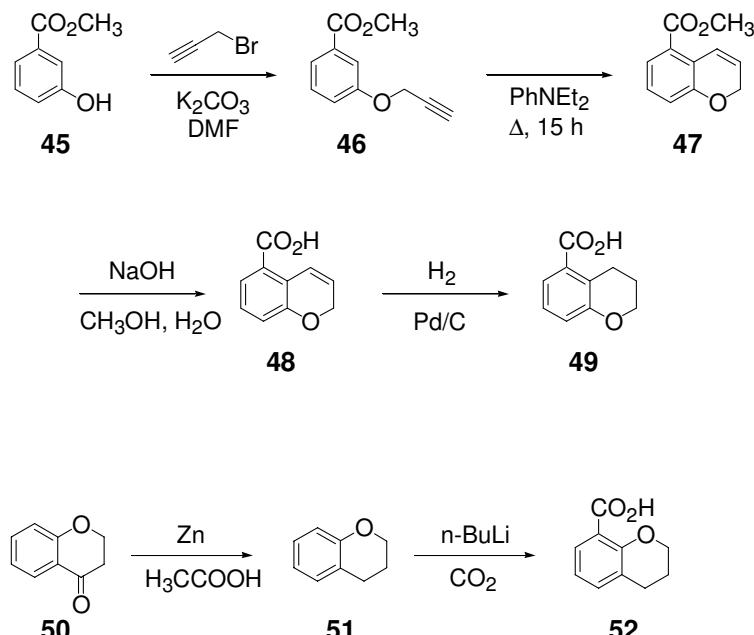
**Escisión del éster:***Esquema 7: Síntesis de derivados de ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico*

Por hidrogenación de 3-nitrosalicilato (disponible en el comercio) en MeOH, se obtuvo el éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (**32**, R^a = COOMe, R^b = H). El regiosómero **(32, R^a = H, R^b = COOMe)** se sintetizó por esterificación del ácido 3-hidroxiantranílico disponible en el comercio con (trimetilsilil)diazometano. La ciclización de uno u otro ácido amino-hidroxi-benzoico (**32**) con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base como K₂CO₃ condujo a los derivados de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**33**), los cuales se redujeron a derivados de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**35**) con NaBH₄ en presencia de dietil eterato de trifluoruro de boro. Los compuestos (**33**) así como (**35**) se pueden alquilar en el átomo de nitrógeno con yoduro de metilo en presencia de una base como K₂CO₃ en un solvente como DMF para obtener los respectivos análogos (**34**) o (**36**). Por saponificación de

los respectivos derivados éster (**33**, **34**, **35** o **36**) con NaOH en una mezcla de solventes como agua/etanol se pudieron obtener los ácidos deseados (**37**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43** o **44**).

Los derivados de fórmula R¹-COOH donde R¹ es cromano se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con el *esquema 8*.

5



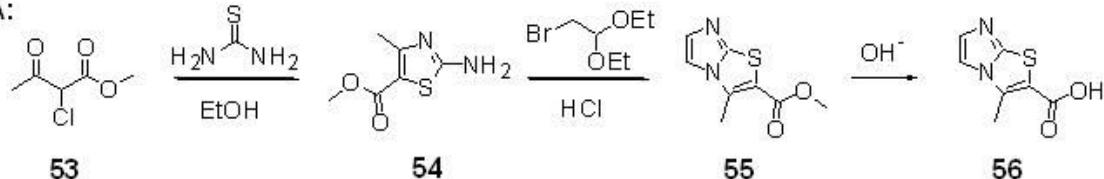
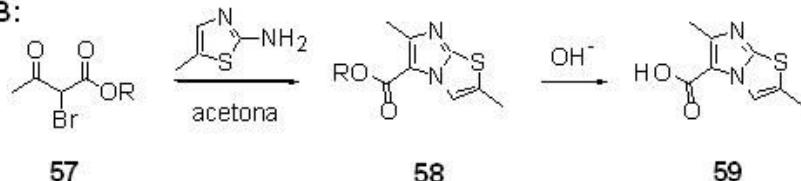
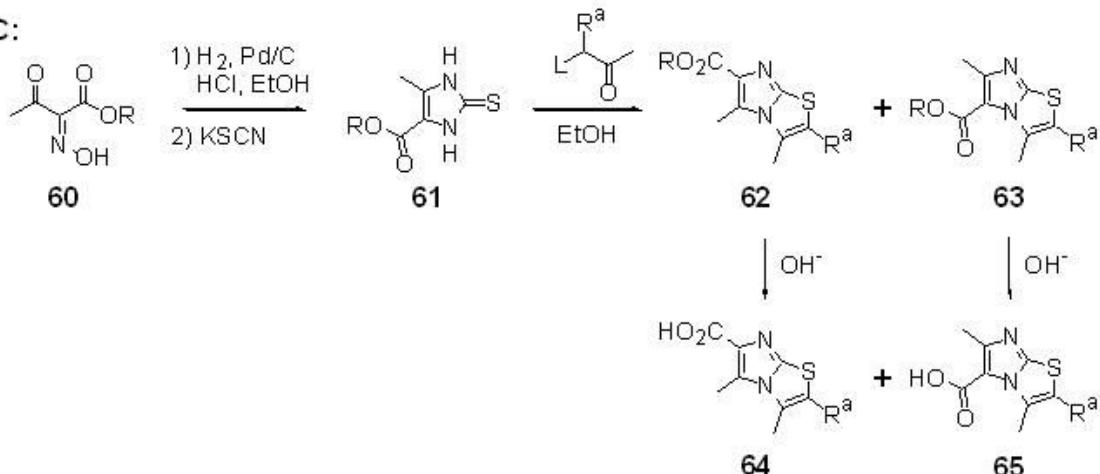
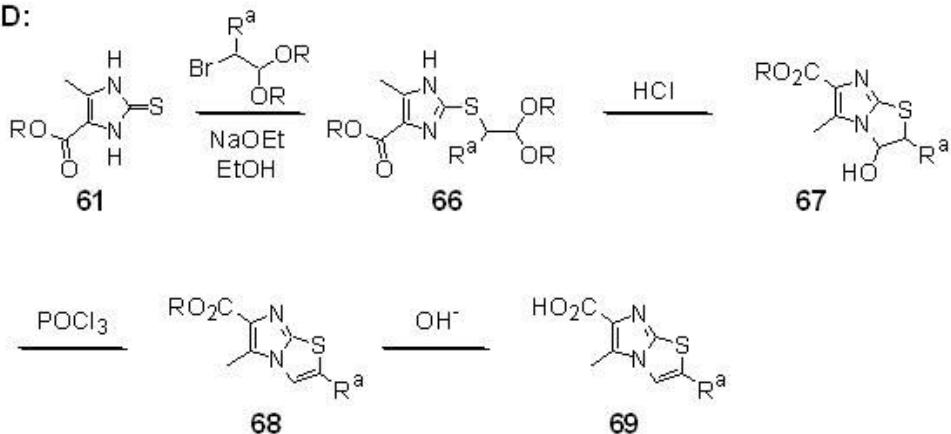
Esquema 8: Síntesis de derivados de ácido croman-carboxílico

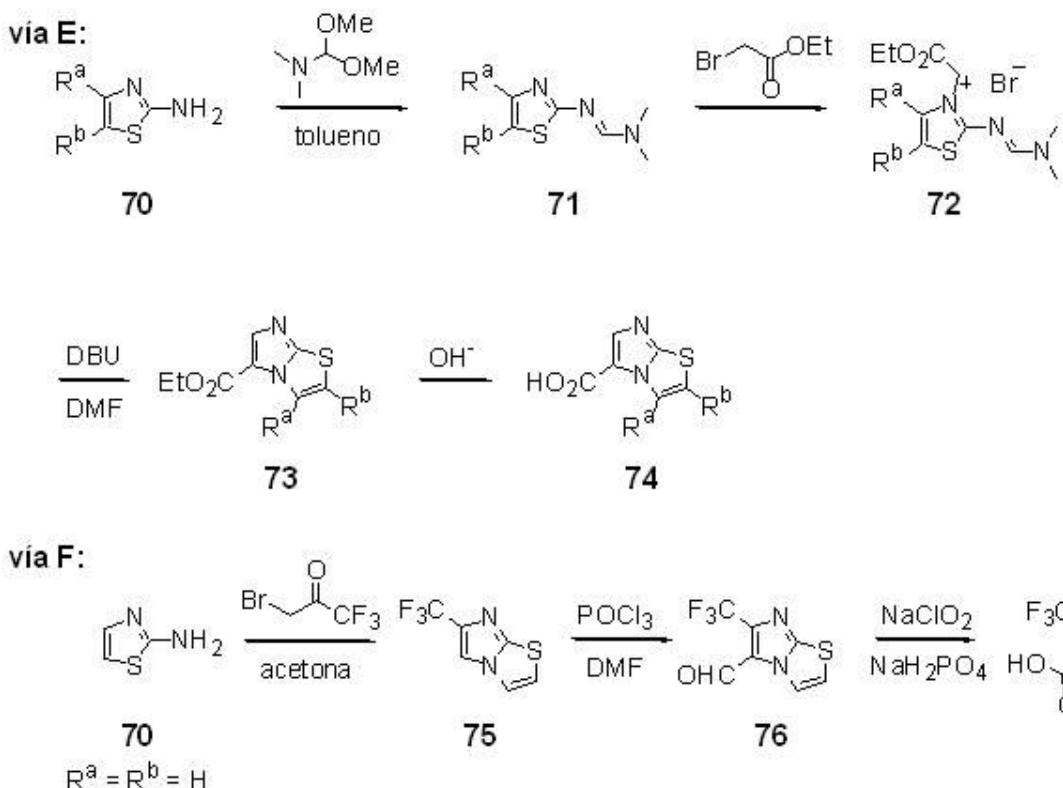
La síntesis de derivados de ácido croman-5-carboxílico comenzó con la alquilación de éster metílico del ácido 3-hidroxi-benzoico (**45**; disponible en el comercio) con bromuro de propargilo en presencia de K₂CO₃ para proporcionar feniléter (**46**), el cual se ciclizó para obtener el derivado cromeno (**47**) por calentamiento hasta el refluxo en N,N-dietilanilina. El éster carboxílico se saponificó por tratamiento de (**47**) con NaOH en MeOH y agua, y el derivado cromeno obtenido (**48**) se hidrogenó para proporcionar el ácido deseado (**49**). Los correspondientes derivados de ácido croman-8-carboxílico se sintetizaron por reducción de 4-cromanona (**50**; disponible en el comercio) con zinc en ácido acético y posterior *ortho*-metalación del derivado cromano intermedio (**51**) con n-BuLi y atrapado con dióxido de carbono para proporcionar el ácido deseado (**52**).

Los derivados de fórmula R¹-COOH donde R¹ es imidazo[2,1-b]tiazol se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con una de las diferentes vías que se muestran en el *esquema 9*.

20

44

via A:**via B:****via C:****via D:**



Esquema 9: Síntesis de derivados de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico, donde R es metilo o etilo, R^a es hidrógeno o metilo, R^b es hidrógeno o metilo, L es cloro o bromo

Siguiendo la vía A, se sintetizaron derivados de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico partiendo de éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (**53**; disponible en el comercio) por reacción con tiourea en un solvente como etanol a temperaturas elevadas. El amino-tiazol obtenido (**54**) se convirtió en el derivado imidazo[2,1-b]tiazol (**55**) por alquilación y posterior ciclación con bromoacetaldehído dietil acetal en presencia de un ácido como ácido clorhídrico concentrado. Por saponificación de (**55**) con, por ejemplo, NaOH en solventes como THF y MeOH, se obtuvieron los ácidos deseados (**56**).

Un enfoque alternativo (vía B) comenzó con la reacción de éster del ácido 2-bromo-3-oxo-butírico (**57**; disponible en el comercio) con 2-amino-5-metil-tiazol en un solvente como acetona para proporcionar el derivado imidazo[2,1-b]tiazol (**58**), el cual se transformó en el ácido deseado (**59**) por saponificación con, por ejemplo, NaOH en solventes como THF y MeOH.

Por hidrogenación de éster del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico (**60**; disponible en el comercio) en presencia de paladio sobre carbón en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en EtOH) y posterior reacción con tiocianato de potasio, se obtuvo el derivado imidazol (**61**), el cual se transfirió a una mezcla de los dos posibles isómeros (**62**) y (**63**) por reacción con el respectivo derivado propanona o butanona α -halogenada (vía C). Luego de la separación de

los isómeros (**62**) y (**63**) por cromatografía, se obtuvieron los derivados de ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-carboxílico deseados (**64**) y (**65**) por saponificación con, por ejemplo, NaOH en solventes como THF y MeOH.

Alternativamente, (vía D) el derivado imidazol (**61**) se puede transferir al acetal (**66**) por 5 alquilación con un derivado bromoacetaldehído dialquil acetal en presencia de una base como etóxido de sodio. La ciclación en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso) y la deshidratación del intermediario (**67**) con, por ejemplo, oxicloruro de fósforo condujo al éster (**68**), el cual se transformó en el ácido deseado (**69**) por saponificación con, por ejemplo, NaOH en solventes como THF y MeOH.

10 En incluso otro procedimiento alternativo (vía E), el respectivo amino-tiazol (**70**; disponible en el comercio) se convirtió en el derivado formamidina (**71**) por calentamiento (**70**; disponible en el comercio) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal en un solvente como tolueno. Luego de la alquilación con bromoacetato de etilo, el respectivo bromuro de tiazolio (**72**) se ciclizó con DBU para obtener el éster (**73**), el cual se saponificó al ácido deseado (**74**) 15 con, por ejemplo, NaOH en solventes como THF y MeOH.

Finalmente, la vía F comenzó con la alquilación de 2-amino-tiazol con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona para obtener el derivado imidazo[2,1-*b*]tiazol trifluorometilo-sustituido (**75**), el 20 cual se formiló al aldehído (**76**) por reacción con oxicloruro de fósforo en un solvente como DMF. Por oxidación del aldehído (**75**) con clorito de sodio, se obtuvo el ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-carboxílico deseado (**77**). Por analogía, el aldehído clorado disponible en el comercio (**76**, sustituido con Cl en lugar de CF₃) se oxidó al correspondiente ácido.

Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar usando métodos conocidos para los especialistas en la técnica: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas 25 o por HPLC en una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 µm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 µm) o una columna Daicel ChiralPak IA (10 µm) o AD-H (5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como NEt₃, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

30 **Sección experimental**

I-Química

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención, pero no limitan de ninguna manera su alcance.

Todas las temperaturas se expresan en °C.

35 Los compuestos se caracterizan por:

¹H-RMN: 300 MHz Varian Oxford o 400 MHz Bruker Avance; los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm respecto del solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, b = ancho, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz;

LC-MS: Agilent serie 1100 con detección de DAD y MS (MS: Finnigan cuadrupolo simple);

5 columnas (4,6 x 50 mm, 5 µm): Zorbax SB-AQ, Zorbax Extend C18 o Waters XBridge C18;

condiciones (si no se indica otra cosa, se usa el gradiente ácido):

básico: eluyente A: MeCN, eluyente B: NH₃ conc. en agua (1.0 ml/L), 5% a 95% de CH₃CN, velocidad de flujo 4,5 ml/min;

10 ácido: eluyente A: MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 ml/L), 5% a 95% de CH₃CN, velocidad de flujo 4,5 ml/min;

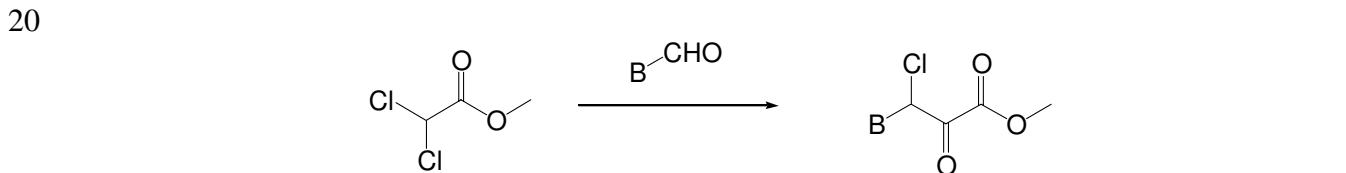
el t_R se proporciona en min;

Los compuestos se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CC) o por HPLC preparativa usando columnas basadas en RP-C₁₈ con gradientes de MeCN/agua y aditivos de ácido fórmico o amoníaco.

A. Preparación de precursores e intermediarios:

A.1 Síntesis de derivados de ácido tiazol-4-carboxílico

A.1.1 Síntesis de derivados de éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (procedimiento general)

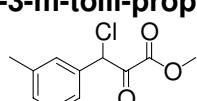


Una solución del respectivo aldehído (338 mmol, 1,0 eq.) y dicloroacetato de metilo (338 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) se agrega por goteo a una suspensión fría (-60°C) de KOtBu

25 (335 mmol, 1,0 eq.) en THF (420 ml). Al cabo de 4 h, la mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente, se agita durante toda la noche y se concentra al vacío. Se agrega DCM y agua helada, las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua helada y salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se

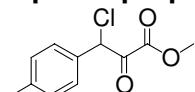
30 concentran al vacío para proporcionar el derivado de éster 3-cloro-2-oxo-propiónico deseado, el cual se usa sin purificación adicional.

éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico



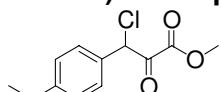
preparado por reacción de 3-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico



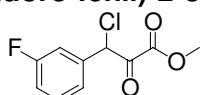
preparado por reacción de 4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

- 5 **éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-propiónico**



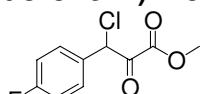
preparado por reacción de 4-etil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico



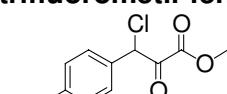
- 10 preparado por reacción de 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico



preparado por reacción de 4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

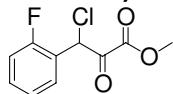
éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico



15

preparado por reacción de 4-trifluorometil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

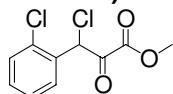
éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico



preparado por reacción de 2-fluoro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

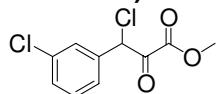
20

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico



preparado por reacción de 2-cloro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico

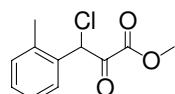


25

preparado por reacción de 3-cloro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

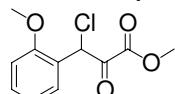
éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-o-tolil-propiónico

49



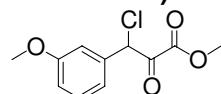
preparado por reacción de 2-metil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico



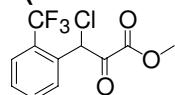
- 5 preparado por reacción de 2-metoxi-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico



preparado por reacción de 3-metoxi-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

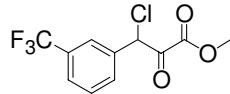
éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico



10

preparado por reacción de 2-trifluorometil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

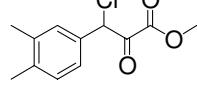
éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico



preparado por reacción de 3-trifluorometil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

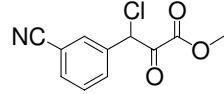
15

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico



preparado por reacción de 3,4-dimetil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

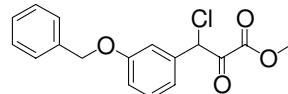
éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-ciano-fenil)-2-oxo-propiónico



20

preparado por reacción de 3-ciano-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico

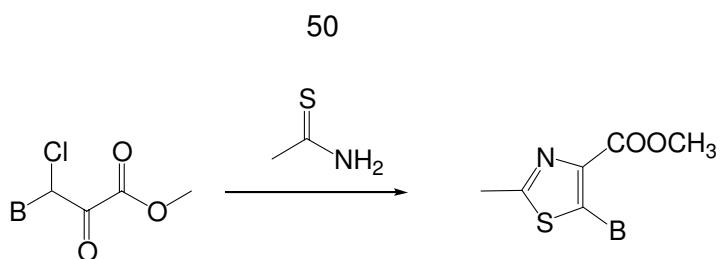


preparado por reacción de 3-benciloxi-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

A.1.2 Síntesis de derivados de éster metílico del ácido tiazol-4-carboxílico

25

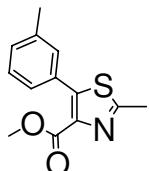
(procedimiento general)



Una solución de tioacetamida (132 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (250 ml) se agrega a una mezcla del respectivo derivado éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (132 mmol, 1,0 eq.) y tamices moleculares (4Å, 12 g) en MeCN (60 ml). Luego de agitar durante 5 h, la mezcla se enfriá en un baño de hielo y el precipitado obtenido se elimina por filtración. El residuo se lava con MeCN frío, se seca, se disuelve en MeOH (280 ml) y se agita a 50°C durante 6 h. Los solventes se eliminan al vacío para proporcionar los derivados tiazol deseados en forma de sólido blanco.

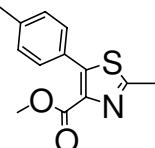
5

éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



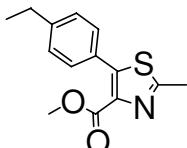
10 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 248,0$.

éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico



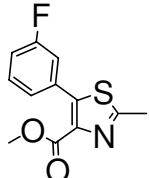
15 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 248,2$.

éster metílico del ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 262,1$.

20 **éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**



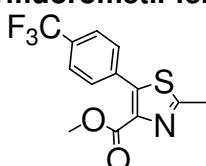
preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 252,1$.

éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



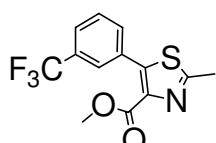
- 5 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 2,75$ (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,10 (m, 2H); 7,47 (m, 2H).

éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



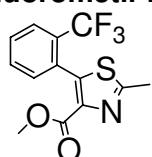
- 10 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 302,0$.

éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



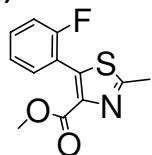
preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 302,2$.

- 15 **éster metílico del ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico**



preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 302,3$.

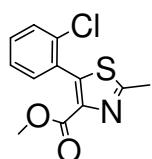
éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



- 20 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 252,0$.

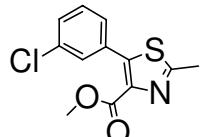
éster metílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

52



preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 268,0$.

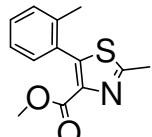
éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



5

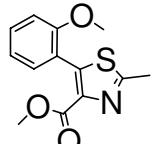
preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 268,0$.

éster metílico del ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico



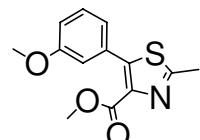
- 10 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-o-tolil-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 248,1$.

éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



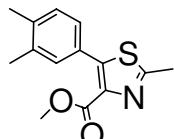
- 15 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 264,1$.

éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



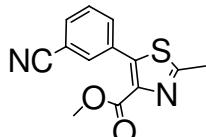
preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 263,9$.

- 20 **éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**



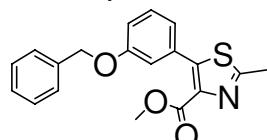
preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 262,3$.

éster metílico del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



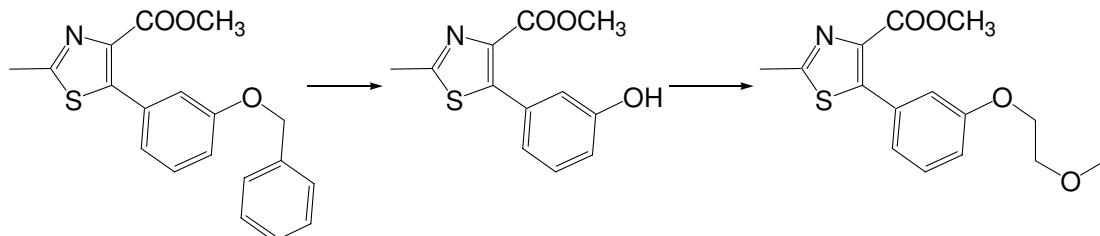
- 5 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-ciano-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 259,3$.

éster metílico del ácido 5-(3-benciloxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



- 10 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico con tioacetamida. LC-MS: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 340,2$.

A.1.3 Síntesis de éster metílico del ácido 5-[3-(2-metoxy-ethoxy)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carboxílico



- 15 **Síntesis de éster metílico del ácido 5-(3-hidroxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

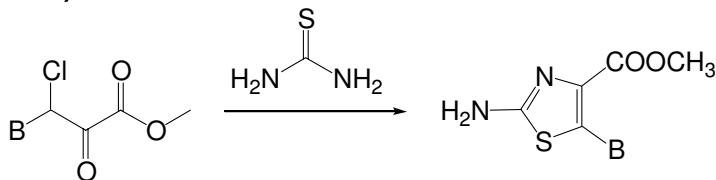
Se agrega dietil eterato de trifluoruro de boro (40,6 ml) a una suspensión de éster metílico del ácido 5-(3-benciloxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (26,8 mmol) en etanotiol (50 ml). La mezcla se trata con ultrasonido durante 15 min, se agita durante 48 h a TA, se vierte en una solución de NaOH (0,50 M, 500 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (250 ml cada vez).

- 20 Las capas orgánicas combinadas se extraen tres veces con una solución de NaOH en agua (1,0 M, 3 x 250 ml). Las capas acuosas combinadas se acidifican (pH 3) mediante la adición de ácido clorhídrico (25%) y el precipitado obtenido se elimina por filtración y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco. LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 250,4$.

Síntesis de éster metílico del ácido 5-[3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carboxílico

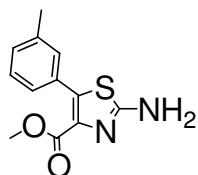
Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega ácido azodicarboxílico dipiperidida (5,01 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 5-(3-hidroxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (4,01 mmol) y 2-metoxietanol (4,41 mmol) en tolueno (25 ml). Se añade tributilfosfina (6,02 mmol) por goteo a TA y la suspensión se calienta durante 2 h hasta 100°C. Se agrega heptano (25 ml) y la suspensión se filtra. El residuo se lava con heptano (25 ml) y se purifica por CC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 4/1) para proporcionar el éter deseado. LC-MS: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 308,3$.

10 A.1.4 Síntesis de derivados de éster metílico del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)



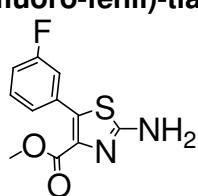
Una solución del respectivo derivado de éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (22,1 mmol, 1,0 eq.) en acetona (25 ml) se agrega a una suspensión de tiourea (22,1 mmol, 1,0 eq.) en acetona (45 ml). La mezcla se calienta hasta 57°C (temperatura del baño), se agita durante 24 h y se concentra hasta la mitad del volumen. La suspensión obtenida se filtra y el residuo se lava con acetona. Luego del secado, se obtiene el derivado amino-tiazol deseado en forma de sólido.

éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



20 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico con tiourea. LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 249,0$.

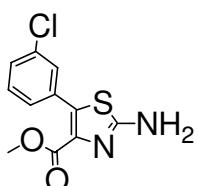
éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico



25 preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 252,9$.

éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

55



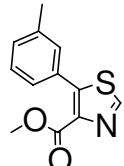
preparado por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 269,2$.

A.1.5 Síntesis de éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



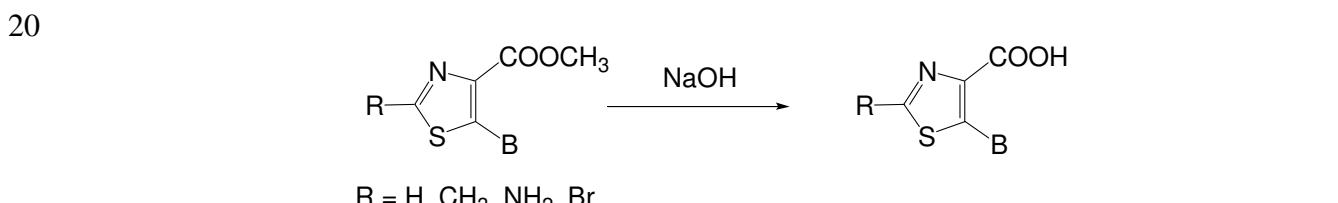
5 A 15°C bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (7,10 mmol) en porciones a una mezcla de CuBr_2 (7,10 mmol) y nitrito de isoamilo (10,6 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla se agita durante 20 min a 15°C, durante 30 min a 40°C y durante 90 min a 65°C. Los solventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por CC (gradiente: DCM a DCM/MeOH 98/2) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 311,8$.

A.1.6 Síntesis de éster metílico del ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



15 Una solución de éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (0,64 mmol) en etanol (5,0 ml) se trata con Pd/C (100 mg, 10%) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 18 h. Luego del filtrado a través de celite y de la eliminación de los solventes, se obtiene el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 233,9$.

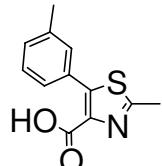
A.1.7 Síntesis de derivados de ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)



Una solución del respectivo éster del ácido tiazol-4-carboxílico (96,2 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y MeOH (50 ml) se trata con una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 192 ml). Luego de agitar durante 3 h, se forma una suspensión blanca y los volátiles orgánicos

se eliminan al vacío. La mezcla restante se diluye con agua (100 ml), se enfría en un baño de hielo y se acidifica (pH = 3-4) mediante la adición de solución acuosa de HCl (1,0 M). La suspensión se filtra y el residuo se lava con agua fría. Luego del secado, se obtiene el ácido deseado en forma de sólido blanco.

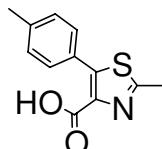
5 **ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico**



preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

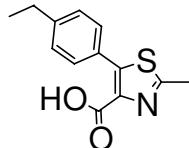


10

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico.

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



15 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 248,0$.

ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



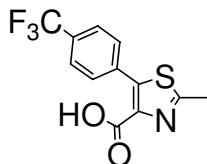
20 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 238,1$.

ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



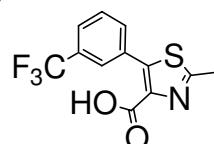
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆): $\delta = 2,67$ (s, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,53 (m, 2H); 12,89 (br.s, 1H).

ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



- 5 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,90$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,0$.

ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



- 10 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,88$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,0$.

ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico



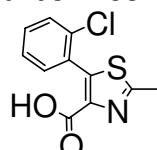
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,84$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,3$.

- 15 **ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**



preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,78$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,3$.

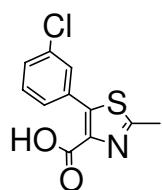
ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



- 20 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,82$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253,9$.

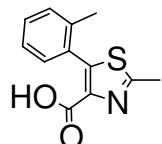
ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

58



preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 254,0$.

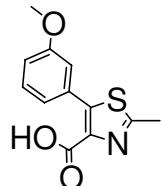
ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico



5

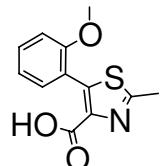
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 234,3$.

ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



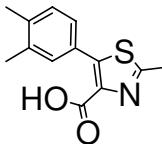
10 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 250,0$.

ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



15 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 250,0$.

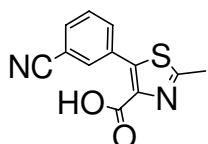
ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico



preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3,4-dimethyl-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 248,3$.

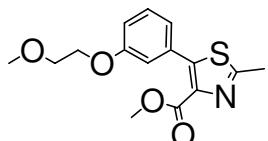
20 **ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

59



preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 245,3$.

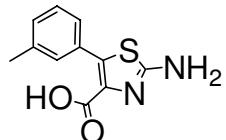
ácido 5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carboxílico



5

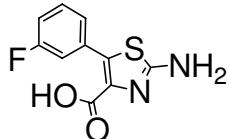
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-[3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 294,3$.

ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



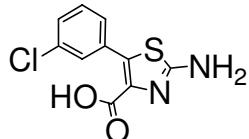
- 10 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 235,0$.

ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico



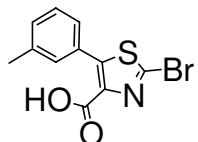
- 15 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 239,1$.

ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico



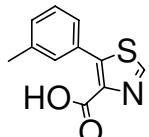
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 255,2$.

- 20 **ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico**



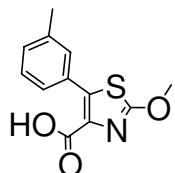
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS (básico): $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 297,8$.

ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



- 5 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 220,2$.

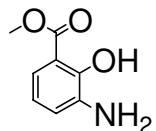
A.1.8 Síntesis de ácido 2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico



- A 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega MeOH (0,96 mmol) a una suspensión
10 de hidruro de sodio (0,96 mmol) en THF (2,0 ml). Al cabo de 5 min, se añade una solución de éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (0,48 mmol) en DMF (0,2 ml) y THF (1,0 ml) por goteo. La mezcla se agita durante 16 h a TA, se enfriá hasta 0°C y se trata con agua (0,5 ml) y solución acuosa de NaOH (1,0 M, 0,5 ml). Al cabo de 2 h, los solventes se eliminan al vacío y el residuo se disuelve en agua tibia (1,0 ml). Se agrega éter, las capas se
15 separan y la capa acuosa se concentra parcialmente al vacío para eliminar los rastros de éter. La mezcla se enfriá hasta 0°C y se acidifica (pH 4) mediante la adición de ácido clorhídrico (2,0 M). El precipitado se elimina por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 250,3$.

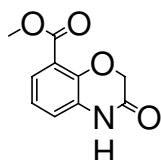
A.2 Síntesis de derivados de ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico

A.2.1 Síntesis de éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico



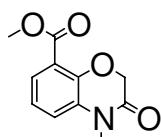
- Una solución de metil 3-nitrosalicilato (26,6 mmol) en MeOH (50 ml) se trata con Pd/C (10%, 500 mg) y se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Luego
25 del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes, se obtiene el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 168,0$.

A.2.2 Síntesis de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico



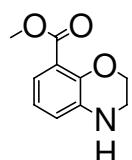
A TA se agrega cloruro de cloro-acetilo (29,0 mmol) por goteo a una solución de éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (26,4 mmol) en DMF (100 ml). Al cabo de 20 min, se añade K_2CO_3 (126 mmol) en porciones, la mezcla se agita durante 16 h a TA, y los solventes se eliminan al vacío. Se agrega agua y DCM, las capas se separan, y la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Los solventes se eliminan al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 208,0$.

A.2.3 Síntesis de éster metílico del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico



Se agrega K_2CO_3 (6,66 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (2,90 mmol) en DMF (10 ml). Al cabo de 30 min, se añade yoduro de metilo (5,79 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h a 75°C. Se agrega agua fría y EtOAc, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 222,2$.

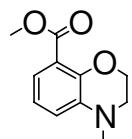
A.2.4 Síntesis de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico



Se agrega dietil eterato de trifluoruro de boro (10,1 mmol) por goteo a una mezcla de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (4,83 mmol) en THF (12 ml) para mantener la temperatura por debajo de 5°C. Al cabo de 20 min, se agrega $NaBH_4$ (10,1 mmol) y la mezcla se agita a 5°C durante 60 min. Se añade EtOAc (6,0 ml) y ácido clorhídrico (1,0 M, 6,0 ml) por goteo. La mezcla se alcaliniza mediante la adición de solución

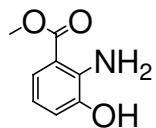
acuosa saturada de NaHCO_3 , las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,69 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194,0$.

5 **A.2.5 Síntesis de éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico**



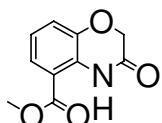
Se agrega K_2CO_3 (4,76 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (2,07 mmol) en DMF (3,0 ml). Al cabo de 30 min, se añade yoduro de metilo (4,14 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h a 75°C. Se agrega agua fría y EtOAc, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,83 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208,1$.

10 **A.2.6 Síntesis de éster metílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico**



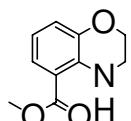
Se agrega una solución de (trimetilsilil)diazometano en hexano (2,0 M, 10,9 mmol) por goteo (10 min) a una mezcla de ácido 3-hidroxiantranílico (9,93 mmol) en MeOH (10,5 ml) y tolueno (42 ml). La mezcla se agita durante 16 h, se concentra al vacío, se diluye con éter y EtOAc, y se lava varias veces con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por CC (heptano a heptano/EtOAc 7/3) para proporcionar el éster deseado en forma de sólido marrón. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,70 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,0$.

A.2.7 Síntesis de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico



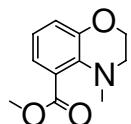
- 5 A TA se agrega cloruro de cloro-acetilo (8,06 mmol) por goteo a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico (7,33 mmol) en DMF (50 ml). Al cabo de 20 min, se añade K_2CO_3 (34,9 mmol) en porciones, la mezcla se agita durante 16 h a TA, y los solventes se eliminan al vacío. Se agrega agua y DCM, las capas se separan, y la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Los solventes se eliminan al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (heptano a heptano/EtOAc 6/4). LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 249,0$.
- 10

A.2.8 Síntesis de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico



- 15 Se agrega dietil eterato de trifluoruro de boro (7,10 mmol) por goteo a una mezcla de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (3,38 mmol) en THF (10 ml) para mantener la temperatura por debajo de 5°C. Al cabo de 20 min, se añade $NaBH_4$ (7,10 mmol) y la mezcla se agita a 5°C durante 90 min. Se agrega EtOAc (6,0 ml) y ácido clorhídrico (1,0 M, 6,0 ml) por goteo. La mezcla se alcaliniza mediante la adición de solución acuosa de Na_2CO_3 , las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 235,3$.
- 20

- 25 **A.2.9 Síntesis de éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico**



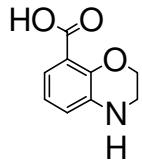
- Se agrega K_2CO_3 (1,79 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (0,78 mmol) en DMF (1,0 ml). Al cabo de 30 min, se añade yoduro de metilo (1,55 mmol), y la mezcla se agita durante 2 h a 75°C. Se agrega agua fría y
- 30

EtOAc, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: t_R = 0,71 min; [M+H]⁺ = 208,1.

5 **A.2.10 Síntesis de derivados de ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico por hidrólisis de éster (procedimiento general)**

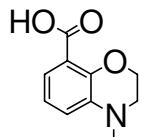
Una solución de NaOH (4,00 mmol) en una mezcla de MeOH (3,0 ml) y agua (6,8 ml) se agrega al respectivo derivado éster (2,00 mmol). La mezcla se agita a 55°C durante 16 h, se concentra parcialmente al vacío para eliminar el MeOH y se acifidica mediante la adición de 10 ácido clorhídrico (1,0M). El respectivo ácido carboxílico se precipita y se recoge por filtración.

ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico



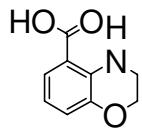
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,55 min; [M+H]⁺ = 180,0.

15 **ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico**



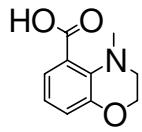
preparado por saponificación de éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,72 min; [M+H]⁺ = 194,1.

ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico



20 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = 180,2.

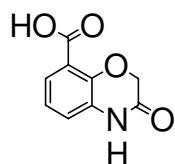
ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico



25 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,55 min; [M+H]⁺ = 194,1.

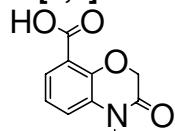
ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

65



preparado por saponificación de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,56$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 235,0$.

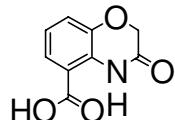
ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico



5

preparado por saponificación de éster metílico del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,64$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 249,3$.

ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

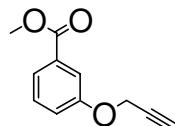


- 10 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 235,1$.

A.3 Síntesis de derivados de ácido croman-carboxílico

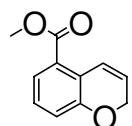
A.3.1 Síntesis de éster metílico del ácido 3-prop-2-iniloxi-benzoico

15



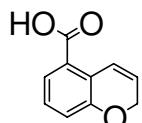
- Una solución de bromuro de propargilo en tolueno (80%, 68,7 mmol, 7,40 ml) se agrega a una solución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-benzoico (48,6 mmol) en DMF (45 ml). Se agrega K_2CO_3 y la mezcla se agita a TA durante 4 h. Se añade agua y éter, las capas se separan y la capa orgánica se lava con solución acuosa de NaOH (5%) y salmuera. Los solventes se eliminan al vacío para proporcionar el éster deseado en forma de sólido color amarillo pálido. 1H -RMN ($CDCl_3$): $\delta = 2,56$ (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,76 (s, 2H); 7,20 (d, $J = 8,04$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 8,16$ Hz, 1H); 7,66 (bs, 1H); 7,71 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H).

A.3.2 Síntesis de éster metílico del ácido 2H-cromen-5-carboxílico



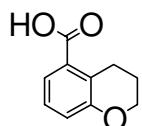
5 Una solución de éster metílico del ácido 3-prop-2-iniloxi-benzoico (10,5 mmol) en N,N-dietilanilina (20 ml) se calienta hasta el reflujo durante 15 h. La mezcla se enfriá hasta TA, se diluye con éter y se lava con ácido clorhídrico (5%) y salmuera. Los solventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (sílice, heptano a heptano/EtOAc 95/5) para proporcionar el derivado cromeno deseado. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 3,91 (s, 3H); 4,80 (bs, 2H); 10 5,93-5,98 (m, 1H); 6,99 (d, J = 8,03 Hz, 1H); 7,16 (t, J = 7,66 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 10,3 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 7,28 Hz, 1H).

A.3.3 Síntesis de ácido 2H-cromen-5-carboxílico



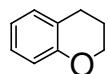
15 Una solución de NaOH (7,26 mmol) en una mezcla de MeOH (5,4 ml) y agua (12,1 ml) se agrega al éster metílico del ácido 2H-cromen-5-carboxílico (4,84 mmol). La mezcla se agita a 55°C durante 3 h, se concentra parcialmente al vacío para eliminar el MeOH y se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0M). El ácido carboxílico deseado se precipita y se recoge por filtración. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 4,75 (bs, 2H); 5,99-6,05 (m, 1H); 6,98 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 7,19 (t, J = 7,78 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 10,3 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 13,0 (bs, 1H).

A.3.4 Síntesis de ácido croman-5-carboxílico



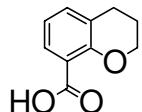
25 Una solución de ácido 2H-cromen-5-carboxílico (1,42 mmol) en MeOH (5,0 ml) se trata con Pd/C (10%, 50 mg) y se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Luego del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes, se obtiene el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,90 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 6,89-6,94 (m, 1H); 7,11-7,17 (m, 1H); 7,31-7,36 (m, 1H); 12,8 (bs, 1H).

A.3.5 Síntesis de cromano



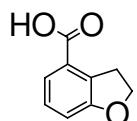
Una solución de 4-cromanona (19,6 mmol) en HOAc (30 ml) se agrega a una suspensión de zinc en polvo (445 mmol) en HOAc (60 ml). La mezcla se agita a 100°C durante 4 h, se enfriá hasta TA, se filtra a través de celite y se concentra al vacío. Se agrega EtOAc y solución acuosa de NaOH (1,0 M), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2,04 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 6,80-6,89 (m, 2H); 7,04-7,14 (m, 2H).

A.3.6 Síntesis de ácido croman-8-carboxílico



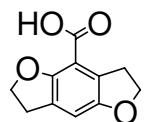
A TA una solución de cromano (17,7 mmol) en éter (15 ml) se agrega durante 10 min a una solución de n-BuLi (19,5 mmol) en una mezcla de hexano (12,2 ml) y éter (15 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 150 min, se deja alcanzar TA y se vierte en una mezcla de hielo seco y éter. Se añade agua helada y las capas se separan. La capa acuosa se acidifica y se extrae con una mezcla de éter y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (heptano/EtOAc 9/1 a EtOAc). LC-MS: t_R = 0,76 min; [M+CH₃CN+H]⁺ = 220,1.

A.4 Síntesis de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico



Se agrega ácido benzofuran-4-carboxílico (30,8 mmol, M. A. Eissenstat *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3094-3105) a una suspensión de Pd/C (10%, 2,00 g) en EtOH (25 ml). Se añade más EtOH (75 ml) y la mezcla se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante 16 h. Luego del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes, se obtiene el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 3,45 (t, J = 8,79 Hz, 2H); 4,55 (t, J = 8,79 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7,91 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 12,9 (bs, 1H).

A.5 Síntesis de ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico

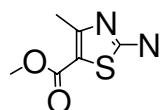


Se agrega 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carbaldehído (0,25 mmol; D.

- 5 E. Nichols *et al. J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2953-2961) a una suspensión de óxido de plata (0,38 mmol) en solución acuosa de NaOH (5%, 2,0 ml). Luego de agitar durante 5 h, la mezcla se filtra y el residuo se lava con agua (2,0 ml). El filtrado se enfriá hasta 0°C, se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico (25%) y se filtra. El residuo se lava con agua fría (2,0 ml) y heptano, y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS (básico): $t_R = 0,20$ min; $[M-H]^- = 205,2$.

A.6 Síntesis de derivados imidazo[2,1-b]tiazol

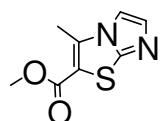
A.6.1 Síntesis de éster metílico del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico



15

Una mezcla de tiourea (59,8 mmol) y éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (59,8 mmol) en EtOH (140 ml) se calienta a reflujo durante 14 h y se concentra al vacío. Se agrega agua y NaHCO_3 acuoso, y la mezcla se extrae varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran al vacío para proporcionar el derivado amino-tiazol deseado. LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 173,0$.

A.6.2 Síntesis de éster metílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

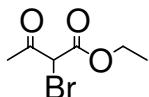


- 25 Una mezcla de bromoacetaldehído dietil acetal (29,3 mmol, 1,26 eq.) en agua (200 ml) se trata por goteo con ácido clorhídrico conc. (3,0 ml), se agita durante 14 h a TA y se calienta durante otros 30 min a 80°C. Luego de enfriarse hasta TA, se agrega cuidadosamente NaHCO_3 (37,9 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h y se trata con éster metílico del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (23,2 mmol, 1,00 eq.). Al cabo de 1 h, se añade dioxano (130 ml) y la mezcla se agita a TA durante 30 min y a 100°C durante 48 h. Los solventes orgánicos se eliminan al vacío y la mezcla se extrae varias veces con DCM y cloroformo. Las capas

orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el éster deseado, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197,0$.

A.6.3 Síntesis de éster etílico del ácido 2-bromo-3-oxo-butírico

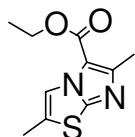
5



A -5°C se agrega por goteo trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (36,9 mmol) a una solución de acetoacetato de etilo (30,7 mmol) y NEt_3 (36,9 mmol) en DCM (50 ml). La solución se agita durante 90 min a 0°C y se trata durante 30 min con una solución de bromo (30,7 mmol) en DCM (20 ml). Al cabo de 60 min, se añade agua (100 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae tres veces con agua (100 ml cada vez). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,34$ (t, $J = 7,16$ Hz, 3H); 2,46 (s, 3H); 4,31 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H); 4,77 (s, 1H).

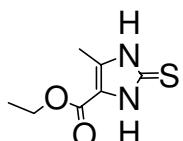
A.6.4 Síntesis de éster etílico del ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

15



Una mezcla de 5-metil-2-aminotiazol (7,09 mmol) y éster etílico del ácido 2-bromo-3-oxo-butírico (8,51 mmol) en acetona (17 ml) se agita durante 16 h a TA y durante otras 7 h a reflujo. Los solventes se eliminan al vacío, se añade cloroformo y solución acuosa saturada de NaHCO_3 , las capas se separan y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (heptano a heptano/ EtOAc 6/4). LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,80$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,3$.

25 A.6.5 Síntesis de éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico

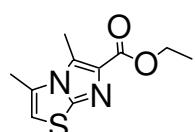


Se agrega Pd/C (10%, 1,00 g) a una solución de éster etílico del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico (62,8 mmol) en ácido clorhídrico (1,25 M en EtOH , 75 ml), y la mezcla se agita a

TA bajo una atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante 48 h. Luego del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes, se obtiene clorhidrato del éster etílico del ácido 2-amino-3-oxo-butírico en bruto, el cual se disuelve en una mezcla de agua (220 ml), EtOH (30 ml) y ácido clorhídrico conc. (37%, 2,5 ml). Se agrega una solución de tiocianato de potasio (49,9 mmol) en agua (25 ml) y la mezcla se agita durante 2 h a reflujo. Mediante el enfriamiento en un baño de hielo, el producto deseado se precipita y se recoge por filtración. LC-MS: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 187,2$.

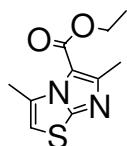
A.6.6 Síntesis de éster etílico del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

10



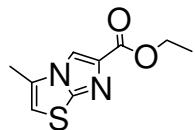
Una mezcla de éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (5,37 mmol) y cloroacetona (6,44 mmol) en EtOH (10 ml) se calienta a reflujo durante 150 min. Los solventes se eliminan al vacío y se añade una solución de POCl_3 (16,1 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 60 h, se concentra al vacío y se diluye con cloroformo. Se agrega agua helada y la mezcla se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 . Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros (ver A.6.7), los cuales se separan por CC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+ = 225,0$.

A.6.7 Síntesis de éster etílico del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



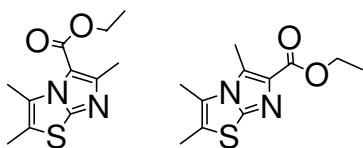
El éster etílico del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico se obtiene como producto secundario en la síntesis del éster etílico del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (ver A.6.6). LC-MS: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 225,0$.

A.6.8 Síntesis de éster etílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico



Una mezcla de éster etílico del ácido 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (5,81 mmol) y cloroacetona (6,97 mmol) en EtOH (8,0 ml) se calienta a reflujo durante 120 min. Los solventes se eliminan al vacío y se agrega POCl_3 (87,1 mmol). La mezcla se agita a TA durante 16 h y a reflujo durante 4 h, se concentra al vacío y se diluye con cloroformo. Se agrega agua helada y la mezcla se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 . Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (heptano/EtOAc 9/1 a heptano/EtOAc 3/7). LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,73 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211,0$.

**A.6.9 Síntesis de éster etílico del ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y
de éster etílico del ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico**

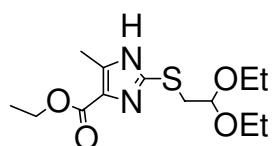


Una mezcla de éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (10,7 mmol) y 3-bromo-2-butanona (10,7 mmol) en EtOH (16 ml) se calienta a reflujo durante 3 h. Los solventes se eliminan al vacío y se agrega POCl_3 (161 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 3 h, se concentra al vacío y se diluye con cloroformo. Se añade agua helada y la mezcla se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 . Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros, los cuales se separan por CC (heptano/EtOAc 9/1 a EtOAc). El éster etílico del ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico se obtiene como el isómero mayor. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,0$; el éster etílico del ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico se obtiene como el isómero menor. LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,0$.

A.6.10 Síntesis de derivados de éster etílico del ácido 2-(2,2-dialcoxi-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (procedimiento general)

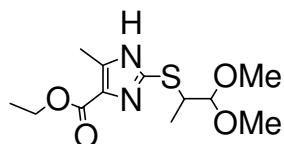
Una solución de etóxido de sodio (5,37 mmol) en etanol (3,3 ml) se agrega a una solución de éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (5,37 mmol) en etanol (7,0 ml). Se agrega el respectivo bromuro de alquilo (5,37 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 12 h. Tras enfriarse hasta TA, la mezcla se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional.

éster etílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



preparado por reacción de éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico con bromoacetaldehído dietil acetal. LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 303,4$.

éster etílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-1-metil-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

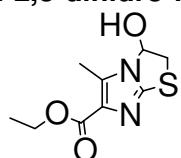


preparado por reacción de éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico con 2-bromo-1,1-dimetoxi-propano. LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 289,0$.

10 A.6.11 Síntesis de derivados de éster etílico del ácido 3-hidroxi-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (procedimiento general)

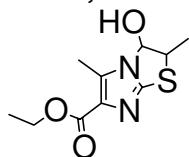
Una mezcla del respectivo derivado del éster etílico del ácido 2-(2,2-dialcoxi-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (10,0 mmol) en ácido clorhídrico (15%, 8,0 ml) se agita durante 1 h a TA y se neutraliza mediante la adición de solución acuosa de Na_2CO_3 . El precipitado obtenido se elimina por filtración para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional.

éster etílico del ácido 3-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico



preparado por ciclización de éster etílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 229,3$.

éster etílico del ácido 3-hidroxi-2,5-dimetil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

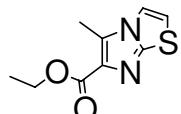


preparado por ciclización de éster etílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-1-metil-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 243,2$.

25 A.6.12 Síntesis de derivados de éster etílico del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (procedimiento general)

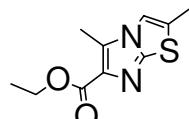
El respectivo derivado del éster etílico del ácido 3-hidroxi-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (4,00 mmol) se agrega a POCl_3 (9,3 ml), se agita a reflujo durante 3 h (respectivamente 16 h) y se concentra al vacío. Se agregan sucesivamente cloroformo y agua helada, y la mezcla se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 . Las capas se separan y la 5 capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado, el cual se purifica por CC (heptano/EtOAc 1/1 a EtOAc).

éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico



10 preparado por deshidratación de éster etílico del ácido 3-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,66$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211,0$.

éster etílico del ácido 2,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

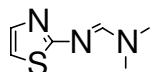


15 preparado por deshidratación de éster etílico del ácido 3-hidroxi-2,5-dimetil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,0$.

A.6.13 Síntesis de derivados de N,N-dimetil-N'-tiazol-2-il-formamidina (procedimiento general)

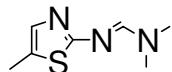
Se agrega N,N-dimetilformamida dimetil acetal (89,9 mmol, 2,0 eq.) por goteo a una solución del respectivo 2-aminotiazol (44,9 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (30 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 22 h, se enfriá hasta TA y se concentra al vacío. Se añade una pequeña cantidad de hexano y el precipitado obtenido se elimina por filtración para proporcionar el respectivo derivado de formamidina.

N,N-dimetil-N'-tiazol-2-il-formamidina



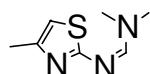
25 preparada por reacción de 2-aminotiazol con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. LC-MS: $t_R = 0,40$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 156,0$.

N,N-dimetil-N'-(5-metil-tiazol-2-il)-formamidina



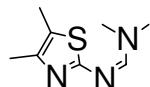
30 preparada por reacción de 5-metil-tiazol-2-ilamina con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170,2$.

N,N-dimetil-N'-(4-metil-tiazol-2-il)-formamidina



preparada por reacción de 4-metil-tiazol-2-ilamina con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 170,1$.

N'-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-N,N-dimetil-formamidina



5

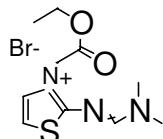
preparada por reacción de 4,5-dimetil-tiazol-2-ilamina con N,N-dimetilformamida dimetil acetal.

LC-MS: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 184,1$.

A.6.14 Síntesis de derivados de bromuro de 3-eticocarbonilmetil-tiazol-3-ilo (procedimiento general)

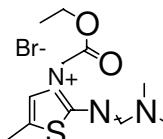
10 El respectivo derivado de N,N-dimetil-N'-tiazol-2-il-formamidina (45,1 mmol, 1,00 eq.) se agrega en porciones a bromoacetato de etilo vigorosamente agitado (225 mmol, 5,0 eq.). Al cabo de 2 h, se añade tolueno (12 ml) y la mezcla se agita durante 24 h. El precipitado obtenido se elimina por filtración y el residuo se recristaliza a partir de MeCN para proporcionar el respectivo bromuro de tiazolio.

15 **bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonilmetil-tiazol-3-ilo**



preparado por reacción de bromoacetato de etilo con N,N-dimetil-N'-tiazol-2-il-formamidina. LC-MS: $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+ = 242,1$.

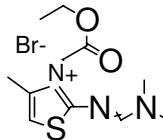
bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonilmetil-5-metil-tiazol-3-ilo



20

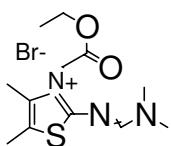
preparado por reacción de bromoacetato de etilo con N,N-dimetil-N'-(5-metil-tiazol-2-il)-formamidina. LC-MS: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 256,2$.

bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonilmetil-4-metil-tiazol-3-ilo



25 preparado por reacción de bromoacetato de etilo con N,N-dimetil-N'-(4-metil-tiazol-2-il)-formamidina. LC-MS: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 256,0$.

bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonilmetil-4,5-dimetil-tiazol-3-ilo

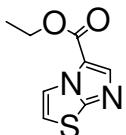


preparado por reacción de bromoacetato de etilo con N'-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-N,N-dimetil-formamidina. LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 270,1$.

A.6.15 Síntesis de derivados de éster etílico del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (procedimiento general)

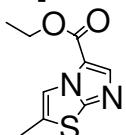
Se agrega DBU (68,9 mmol, 1,58 eq.) a una suspensión del respectivo derivado de bromuro de tiazolio (43,6 mmol, 1,00 eq.) en DMF (50 ml). La solución se agita durante 24 h y se diluye con agua helada. El precipitado obtenido se elimina por filtración para proporcionar el respectivo derivado imidazo-tiazol.

10 éster etílico del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



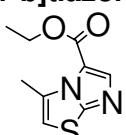
preparado por ciclización de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonil-metil-tiazol-3-ilo. LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 197,0$.

éster etílico del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



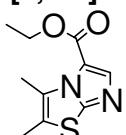
15 preparado por ciclización de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonil-metil-5-metil-tiazol-3-ilo. LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

éster etílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



20 preparado por ciclización de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonil-metil-4-metil-tiazol-3-ilo. LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

éster etílico del ácido 2,3-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

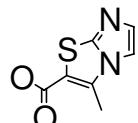


25 preparado por ciclización de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-eticocarbonilmetil-4,5-dimethyl-tiazol-3-ilo. LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 225,0$.

A.6.16 Síntesis de derivados de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico (procedimiento general)

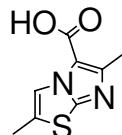
Una solución acuosa de NaOH (1,0M, 23 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado de éster carboxílico (11,3 mmol) en THF (12 ml) y MeOH (4,0 ml). La mezcla se agita durante 16 h, los volátiles orgánicos se eliminan al vacío y se agrega agua (10 ml). La mezcla se enfriá hasta 0°C y se acidifica (pH = 3-4) mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El precipitado obtenido se elimina por filtración, se lava con agua fría y se seca al vacío para proporcionar el ácido deseado, el cual se usa sin purificación adicional.

ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico



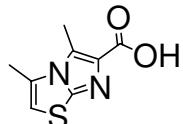
10 preparado por saponificación de éster metílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,24$ min; $[M+H]^+ = 183,0$.

ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



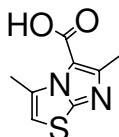
15 preparado por saponificación de éster etílico del ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 197,3$.

ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico



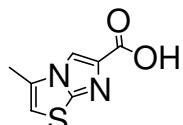
20 preparado por saponificación de éster etílico del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+ = 197,0$.

ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



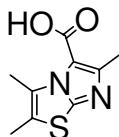
preparado por saponificación de éster etílico del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 197,0$.

25 **ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico**



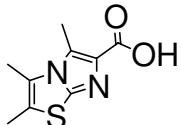
preparado por saponificación de éster etílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico.
LC-MS: $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+ = 183,0$.

ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



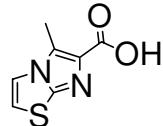
- 5 preparado por saponificación de éster etílico del ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico



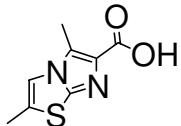
- 10 preparado por saponificación de éster etílico del ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico



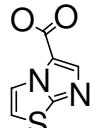
preparado por saponificación de éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico.
LC-MS: $t_R = 0,39$ min; $[M+H]^+ = 183,0$.

- 15 **ácido 2,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico**



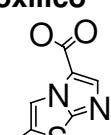
preparado por saponificación de éster etílico del ácido 2,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 197,0$.

ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



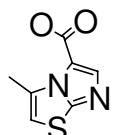
- 20 preparado por saponificación de éster etílico del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,39$ min; $[M+H]^+ = 169,0$.

ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



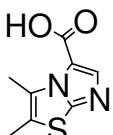
preparado por saponificación de éster etílico del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 183,0$.

ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



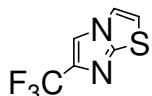
- 5 preparado por saponificación de éster etílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.
LC-MS: $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+ = 183,0$.

ácido 2,3-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



- 10 preparado por saponificación de éster etílico del ácido 2,3-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 197,0$.

A.6.17 Síntesis de 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol



- 15 Se agrega 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (11,0 mmol) a una solución de 2-aminotiazol (10,0 mmol) en acetona (20 ml), y la mezcla se agita a reflujo durante 20 h. El precipitado obtenido se elimina por filtración, se trata con ácido bromhídrico (2,0 M, 40 ml), se agita a reflujo durante 1 h y se enfriá hasta TA. La mezcla se alcaliniza mediante la adición de una solución de hidróxido de amonio (15%) y la base libre resultante se cristaliza a partir de EtOH para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 192,95$.

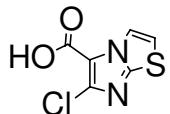
A.6.18 Síntesis de ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 20 A 0°C se agrega POCl_3 (17,1 mmol) por goteo a una solución de DMF (20,6 mmol) en cloroformo (5,0 ml). Una solución de 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol (3,17 mmol) en cloroformo (15 ml) se agrega por goteo a 0°C, y la mezcla se agita durante 3 h a TA. Luego de calentar durante 2,5 d hasta el reflujo, la mezcla se vierte en hielo, se extrae tres veces con DCM, se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida. Se añade DCM, el precipitado obtenido se elimina por filtración y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se disuelve en terc-butanol (19,5 ml). Se agrega una solución de clorito de sodio (23,0 mmol) y NaH_2PO_4 (17,6 mmol) en agua (19,5 ml) por goteo, y

la mezcla se agita durante 90 min a TA. Los solventes se eliminan parcialmente al vacío y el precipitado obtenido se elimina por filtración para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco. LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 237,2$.

A.6.19 Síntesis de ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

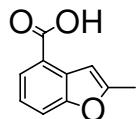
5



Una solución de NaOCl (230 mmol) y NaH_2PO_4 (176 mmol) en agua (195 ml) se agrega por goteo a una solución de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbaldehído (26,8 mmol) en terc-butanol (195 ml), y la mezcla se agita durante 8 h a TA. Los solventes se eliminan parcialmente al vacío y el precipitado obtenido se elimina por filtración. El filtrado se acidifica y el precipitado obtenido se elimina por filtración para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco. LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 202,9$.

A.7 Síntesis de derivados de ácido benzofuran-4-carboxílico

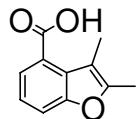
A.7.1 Síntesis de ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico



Se agrega éster metílico del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico (1,31 mmol, Ishikawa T. et al., *Heterocycles*, **1994**, 39, 371-380) a una solución de NaOH (32,5 mmol) en MeOH (24,4 ml) y agua (54,4 ml). La mezcla se agita a 55°C durante 16 h, se concentra parcialmente al vacío para eliminar el MeOH y se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El precipitado se elimina por filtración y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 217,9$.

A.7.2 Síntesis de ácido 2,3-dimetil-benzofuran-4-carboxílico

25



ácido 3-(1-metil-2-oxo-propoxi)-benzoico

Una solución de metil-3-hidroxibenzoato (32,2 mmol) y 3-cloro-2-butanona (32,2 mmol) en acetona (60 ml) se trata con K_2CO_3 (96,6 mmol) y KI (8,68 mmol) respectivamente y se agita a reflujo durante 16 h. Luego de enfriarse hasta TA, se agrega agua y éter, las capas se

separan, y la capa acuosa se extrae con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución de NaOH (1,0 M) y agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,89$ min; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 264,1$.

éster metílico del ácido 2,3-dimetil-benzofuran-4-carboxílico

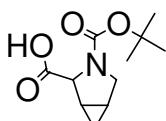
- 5 Se agrega ácido sulfúrico conc. (3,92 ml, 96%) por goteo a ácido 3-(1-metil-2-oxo-propoxi)-benzoico bajo agitación para mantener la temperatura por debajo de 30°C. Al cabo de 1 h, la mezcla se vierte en agua helada y el precipitado obtenido se elimina por filtración y se disuelve en éter. La mezcla se extrae tres veces con una solución saturada de NaHCO_3 y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar un producto en 10 bruto, el cual se purifica por CC (heptano a heptano/EtOAc 9/1). LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,99$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 205,1$.

ácido 2,3-dimetil-benzofuran-4-carboxílico

- 15 Se agrega éster metílico del ácido 2,3-dimetil-benzofuran-4-carboxílico (0,12 mmol) a una solución de NaOH (0,18 mmol) en MeOH (0,14 ml) y agua (0,14 ml). La mezcla se agita a 55°C durante 3 h, se concentra parcialmente al vacío para eliminar el MeOH y se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M). El precipitado se elimina por filtración y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,86$ min; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 232,0$.

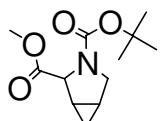
20 **A.8 Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico**

A.8.1 Síntesis de éster 3-terc-butílico del ácido 3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxílico



- 25 Se agrega sucesivamente DIPEA (249 mmol, 1,10 eq.) y una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (238 mmol, 1,05 eq.) en DCM (100 ml) a una suspensión de ácido 3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-2-carboxílico (226 mmol, 1,0 eq.) en DCM (400 ml). La mezcla se agita durante 22 h y se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. Se agrega EtOAc (200 ml) y la mezcla se acidifica (pH 3) mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el ácido carboxílico deseado en forma de aceite viscoso, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,75$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,1$.

A.8.2 Síntesis de 3-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxílico

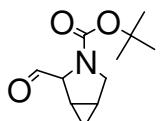


- 5 A una solución de 3-terc-butil éster del ácido 3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxílico (226 mmol, 1,0 eq.) en DMF (350 ml) se agrega Cs₂CO₃ (304 mmol, 1,35 eq.). Se añade yoduro de metilo (397 mmol, 1,75 eq.) por goteo, y la suspensión se agita durante 60 min. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con agua (200 ml) y TBME (150 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae cuatro veces con TBME (150 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el éster carboxílico deseado en forma de aceite, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 242,1.
- 10

A.8.3 Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico

- 15
- A -78°C, se agrega una solución de DIBAL en tolueno (1,7M, 205 mmol, 2,6 eq.) por goteo a una solución de 3-terc-butil éster 2-metil éster del ácido 3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxílico (78,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (350 ml). Al cabo de 20 min, la solución se deja alcanzar TA y se vierte en una mezcla de solución acuosa de NaOH (1,0M, 400 ml) y hielo. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae tres veces con EtOAc (300 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de NaOH (1,0M) y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un aceite en bruto, el cual se purifica por CC [gradiente: heptano a heptano/EtOAc 1/1, R_f = 0,12 (*ci*-hexano/EtOAc 4/1)].
- 20
- 25 Luego de la eliminación de los solventes, se obtiene el alcohol deseado en forma de aceite incoloro. LC-MS: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺ = 214,0.

A.8.4 Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-formil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



Se agrega periodinano de Dess-Martin (47 mmol, 1,4 eq.) a una solución de éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (34 mmol, 1,0 eq.) en DCM (500 ml, saturado con agua). Se añade más periodinano al cabo de 90 min (2,1 mmol), 5 210 min (4,9 mmol) y 15 h (3,7 mmol). Luego de otras 2 h, se agrega éter, solución saturada de NaHCO₃ y solución acuosa de Na₂S₂O₃, las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO₃, 10 se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (pentano y pentano/éter 2/1). Luego de la eliminación de los solventes, se obtiene el aldehído deseado en forma de aceite incoloro. LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 212,2.

A.8.5 Síntesis de éster terc-butílico del ácido (1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-(bencilamino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico

15

Se agrega bencilamina (40 mmol, 1,3 eq.) a una solución de éster terc-butílico del ácido 2-formil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (31 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (62 ml). Al cabo de 15 min, la mezcla se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (38 mmol, 1,2 eq.), se agita durante otras 2 h y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un aceite amarillo en bruto, el cual se disuelve en éter (100 ml). Se añade una mezcla de ácido clorhídrico (0,1M) y ácido cítrico (5% en agua), las capas se separan y la capa acuosa se extrae una vez con éter. La capa acuosa se alcaliniza mediante la adición de NaHCO₃ sólido y se extrae con éter. Luego de la eliminación de los solventes, se obtiene el derivado de bencilamina deseado en forma de aceite incoloro. LC-MS: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 303,2.

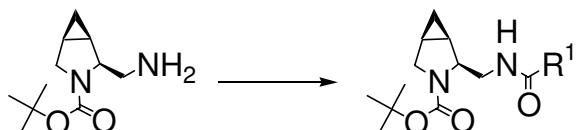
A.8.6 Síntesis de éster terc-butílico del ácido (1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico

30

Una solución de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-(bencilamino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (36 mmol) en etanol (65 ml) se trata con Pd/C (950 mg, 50% de H₂O) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Se agrega una cantidad adicional de Pd/C (300 mg) y la mezcla se agita durante otras 16 h. Luego del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes, se obtiene el éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico deseado, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS: $t_R = 0,65$ min; [M+H]⁺ = 213,1.

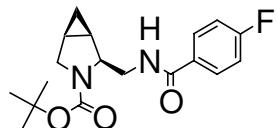
5 **A.9 Síntesis de derivados de ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]-hexano N-sustituidos**

10 **A.9.1 Síntesis de derivados de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-(aroilamino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]-hexan-3-carboxílico (procedimiento general)**



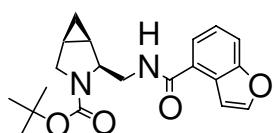
15 A una solución del respectivo ácido carboxílico (3,2 mmol, 1,10 eq.) en DMF (5,0 ml) se agrega sucesivamente DIPEA (8,8 mmol, 3,0 eq.) y una solución de TBTU (3,7 mmol, 1,25 eq.) en DMF (5,0 ml). La mezcla obtenida se agrega a una solución de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (2,9 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5,0 ml). Al cabo de 10 min, se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y éter, las capas se separan y la capa orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃, ácido cítrico (5% en agua) y agua. Luego del secado sobre Na₂SO₄ y la eliminación de los solventes al vacío, se obtienen las amidas deseadas, las cuales se usan sin purificación adicional.

20 **éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-[(4-fluoro-benzoilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico**



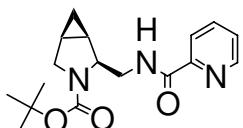
25 preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con ácido 4-fluorobenzoico. LC-MS: $t_R = 0,99$ min; [M+H]⁺ = 335,1.

30 **éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico**



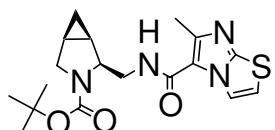
preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con ácido benzofuran-4-carboxílico (M. A. Eissenstat *et al.* *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3094-3105). LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,1$.

- 5 éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(piridin-2-carbonil)-amino}-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



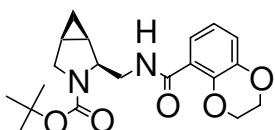
10 preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con ácido piridin-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,1$.

éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino}-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



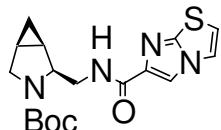
15 preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (A. Andreani *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, *17*, 271-274). LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377,2$.

éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino}-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



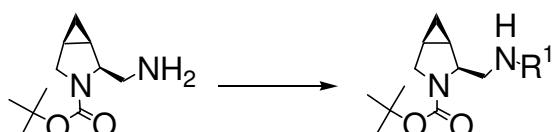
20 preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,1$.

éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbonil)-amino}-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



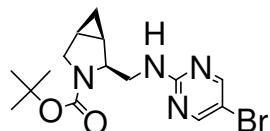
preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS (básico): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 362,8$.

A.9.2 Síntesis de derivados de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]-hexan-3-carboxílico heterociclilo sustituidos (procedimiento general)



Una solución del respectivo heterociclilo halogenuro (1,03 mmol, 1,1 eq.) y del éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (0,94 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (2,0 ml) se trata con NEt₃ (1,17 mmol, 1,2 eq.) y se calienta en condiciones de microondas (120°C, 200 W) durante 10 min. La mezcla en bruto se purifica por HPLC preparativa para proporcionar los respectivos productos.

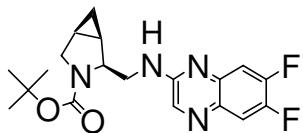
éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con 5-bromo-2-cloro-pirimidina. LC-MS: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 369,1$.

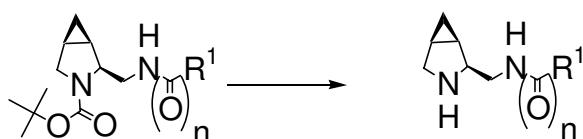
Se obtienen cristales únicos por cristalización a partir de cloroformo. Se ha demostrado la configuración relativa *cis* del producto.

éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico



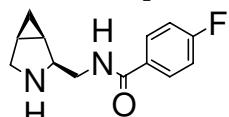
preparado por reacción de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico con 2-cloro-6,7-difluoro-quinoxalina (S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti *Farmaco* 2004, 59, 185-194). LC-MS: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 377,2$.

A.9.3 Síntesis de derivados de ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]-hexano sustituidos en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral (procedimiento general)



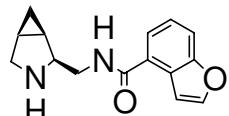
Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 4,0 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3,1,0]-hexano Boc-protectido (2,9 mmol) en isopropanol o dioxano (2,0 ml). Luego de que LC-MS indica una reacción completa (de 30 min a varias horas), la mezcla se concentra al vacío. El residuo restante se disuelve nuevamente en isopropanol (1,0 ml) y se concentra hasta la sequedad para proporcionar el respectivo producto desprotegido, el cual se usa sin purificación adicional.

N-[$(1R^*,2S^*,5S^*)$ -3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida



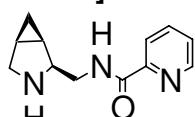
10 preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-[(4-fluorobenzoilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 235,1$.

[($1R^*,2S^*,5S^*$)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico



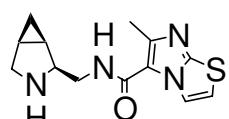
15 preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(benzofuran-4-carbonil)-amino}-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 257,1$.

[($1R^*,2S^*,5S^*$)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico



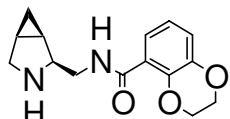
20 preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(piridin-2-carbonil)-amino}-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+ = 218,0$.

[($1R^*,2S^*,5S^*$)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico



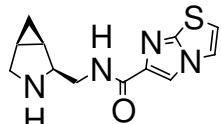
preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 277,2$.

- 5 **$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\text{-amida}$ del ácido 2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico]**



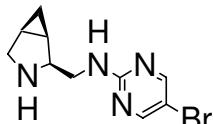
preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 275,0$.

- 10 **$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\text{-amida}$ del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-
carboxílico]**



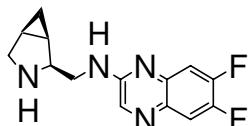
15 preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-{{(imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbonil)-amino]-metil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS (básico): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 263,1$.

($1R^*,2S^*,5S^*$)-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina



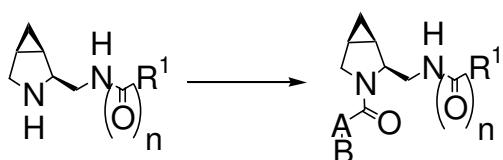
preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+ = 268,9$.

- 20 **($1R^*,2S^*,5S^*$)-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(6,7-difluoro-quinoxalin-2-il)-amina**



preparada por desprotección de éster terc-butílico del ácido ($1R^*,2S^*,5S^*$)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 277,1$.

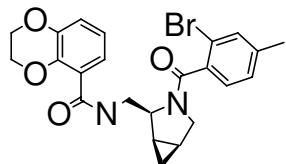
- 25 **A.10 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general)**



A una solución del respectivo ácido carboxílico (1,37 mmol, 1,00 eq.) y DIPEA (2,06 mmol, 1,50 eq.) en DMF (2,0 ml) se le agrega TBTU (1,47 mmol, 1,05 eq.). La mezcla obtenida se trata con una solución del respectivo derivado de (1R^{*,}2S^{*,}5S^{*)}-3-aza-biciclo[3,1,0]-hexano

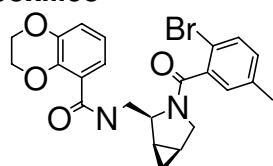
5 (1,37 mmol, 1,00 eq.) y DIPEA (2,06 mmol, 1,50 eq.) en DMF (2,0 ml). Al cabo de 40 min, se añade agua sat. y TBME, las capas se separan, y la capa orgánica se lava con agua, ácido clorhídrico (0,5 M), solución acuosa de NaOH (0,5 M) y salmuera. Luego del secado sobre Na₂SO₄ y la eliminación de los solventes al vacío, se obtienen las amidas deseadas, las cuales se usan sin purificación adicional.

10 **[(1R^{*,}2S^{*,}5S^{*)}-3-(2-bromo-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**



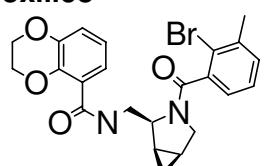
preparado por reacción de [(1R^{*,}2S^{*,}5S^{*)}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico con ácido 2-bromo-4-metil-benzoico. LC-MS: t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = 471,1.

15 **[(1R^{*,}2S^{*,}5S^{*)}-3-(2-bromo-5-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**



20 preparado por reacción de [(1R^{*,}2S^{*,}5S^{*)}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico con ácido 2-bromo-5-metil-benzoico. LC-MS: t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = 471,1.

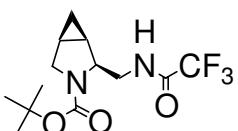
[(1R^{*,}2S^{*,}5S^{*)}-3-(2-bromo-3-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico



preparado por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico con ácido 2-bromo-3-metil-benzoico. LC-MS: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 471,1.}

A.11 Síntesis de derivados de (1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3,1,0]-hexano 5-3-sustituidos}

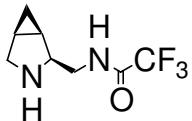
A.11.1 Síntesis de éster terc-butílico del ácido (1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico}



Se agrega trifluoroacetato de etilo (4,25 mmol, 1,36 eq.) a una solución de éster terc-butílico del ácido (1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (3,12 mmol, 1,00 eq.) en THF (10 ml). Al cabo de 50 min, los solventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional en el siguiente paso.}

LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 309,1.

A.11.2 Síntesis de N-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida}



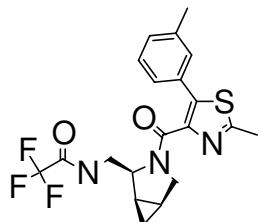
Una solución de HCl en dioxano (4 M, 4,0 ml) se agrega a una solución de éster terc-butílico del ácido (1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-carboxílico (3,11 mmol) en THF (4,0 ml) y la mezcla se agita durante 5 min a TA y durante 30 min a 45°C. Los solventes se eliminan al vacío y el sólido obtenido se lava una vez con un pequeño volumen de CHCl₃ para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS: t_R = 0,63 min; [M+H]⁺ = 209,3.}

A.11.3 Síntesis de derivados de 2,2,2-trifluoro-N-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida (procedimiento general)}

Una solución del respectivo ácido carboxílico (1,80 mmol, 1,1 eq.), DIPEA (4,91 mmol, 3,0 eq.) y TBTU (1,97 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se agrega a una solución de N-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,64 mmol, 1,0 eq.) en DMF (4,0 ml). La mezcla se agita durante 15 - 60 min y se vierte en una mezcla de hielo, ácido clorhídrico (0,5 M) y TBME. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con TBME. Las}

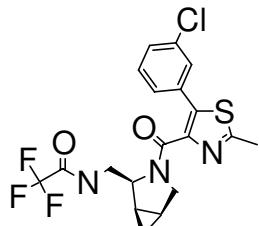
capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una vez con salmuera. Los solventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado, el cual se usa sin purificación adicional o se purifica por CC [gradiente: DCM a DCM/MeOH 98/2].

- 5 **2,2,2-trifluoro-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida**



preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 424,1.

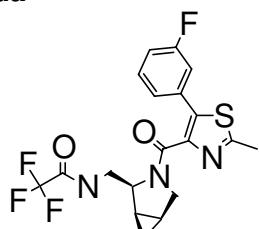
- 10 **N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida**



preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS (básico): t_R = 0,92 min;

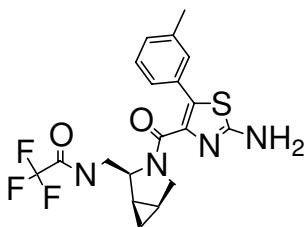
- 15 [M+H]⁺ = 444,2.

- 2,2,2-trifluoro-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida**



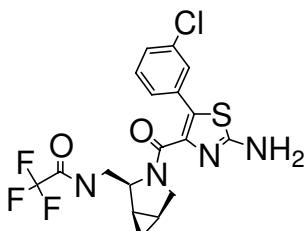
preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS (básico): t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 428,0.

- N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida**



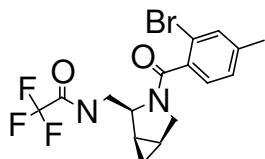
preparada por reacción de N-[(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS (básico): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 425,2$.

5 **N-[(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida**



10 preparada por reacción de N-[(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 445,2$.

N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-4-metil-benzoil)-3-aza-biclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



15 preparada por reacción de N-[(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-bromo-4-metil-benzoico. LC-MS (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 404,9$.

**A.11.4 Síntesis de derivados de [(1R*,2S*,5S*)-2-aminometil-3-aza-biclo[3.1.0]hex-3-il]-
(hetero)aril-metanona (procedimientos generales)**

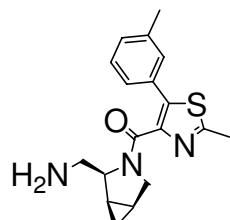
Procedimiento 1:

Una solución del respectivo derivado de 2,2,2-trifluoro-acetamida (1,42 mmol) en THF (15 ml) se trata con una solución acuosa de NaOH (2,0 M, 5 ml). La mezcla se agita durante toda la noche, se diluye con MeOH (15 ml) y se agita durante otras 16 h. Se agrega agua y EtOAc, las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Los solventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por HPLC prep. para proporcionar la amina deseada en forma de aceite incoloro.

25 Procedimiento 2:

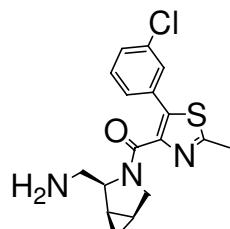
Una solución del respectivo derivado de 2,2,2-trifluoro-acetamida (7,65 mmol) en MeOH (25 ml) se trata con una solución saturada de K_2CO_3 en agua (2-20 ml) y se agita a 60°C durante 6 h. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con ácido cítrico (5%) y se lava con TBME. La capa acuosa se alcaliniza mediante la adición de solución acuosa de NaOH (5,0 M) y se extrae cuatro veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se usa sin purificación adicional o se purifica por HPLC prep.

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-[2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il]-metanona



10 preparada por desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida. LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 328,3$.

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona



15 preparada por desprotección de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida. LC-MS (básico): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 348,3$.

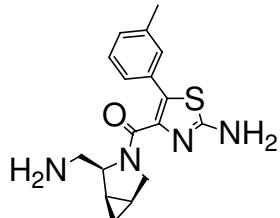
[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona



preparada por desprotección de N-{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida. LC-MS (básico): t_R = 0,77 min; [M+H]⁺ = 332,2.}

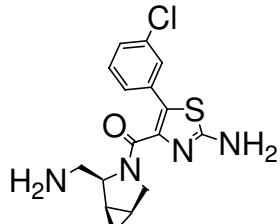
[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-il)-}

5 metanona



preparada por desprotección de N-{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida. LC-MS (básico): t_R = 0,69 min; [M+H]⁺ = 329,2.}

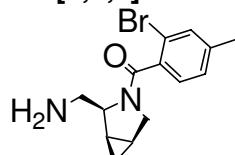
10 [2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona}



preparada por desprotección de N-{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida. LC-MS (básico): t_R = 0,70 min;}

15 [M+H]⁺ = 349,3.

[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-bromo-4-metil-fenil)-metanona}

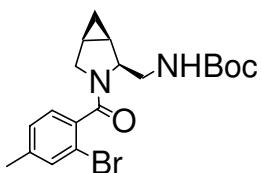


preparada por desprotección de N-{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-bromo-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida. LC-MS (básico): t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ =}

20 309,0.

A.12 Síntesis de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-il)-metanona}

A.12.1 Síntesis de éster terc-butílico del ácido [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-bromo-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-carbámico}



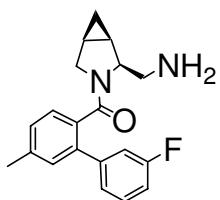
Se agregan sucesivamente NEt_3 (7,30 mmol, 1,05 eq.) y una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,09 mmol, 1,02 eq.) en DCM (15 ml) a una solución de $[(1\text{R}^*,2\text{S}^*,5\text{S}^*)\text{-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}]\text{-}(2\text{-bromo-4-metil-fenil})\text{-metanona}$ (6,95 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml). La mezcla se agita durante 15 min y se acidifica mediante la adición de solución acuosa de ácido cítrico (5%). Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con solución acuosa de ácido cítrico (5%), agua y salmuera. Luego del secado sobre Na_2SO_4 , la mezcla se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS (básico): $t_{\text{R}} = 0,96 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,9$.

A.12.2 Síntesis de éster terc-butílico del ácido $[(1\text{R}^*,2\text{S}^*,5\text{S}^*)\text{-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\text{-carbámico}$



Una solución de éster terc-butílico del ácido $[(1\text{R}^*,2\text{S}^*,5\text{S}^*)\text{-3-(2-bromo-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\text{-carbámico}$ (2,44 mmol) y ácido 3-fluoro-fenilborónico (2,93 mmol) en una mezcla de etanol (7,0 ml) y tolueno (7,0 ml) se prepara por calentamiento suave. Se agrega una solución acuosa de Na_2CO_3 (2,0 M) y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla. Luego de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, la mezcla se calienta hasta 75 °C, se agita durante 22 h y se enfriá hasta TA. Se añade agua (20 ml) y la mezcla se extrae tres veces con EtOAc (20 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con agua y una vez con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica por CC (gradiente: DCM a DCM/MeOH 98/2). LC-MS (básico): $t_{\text{R}} = 1,00 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425,0$.

A.12.3 Síntesis de $[(1\text{R}^*,2\text{S}^*,5\text{S}^*)\text{-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}]\text{-}(3'\text{-fluoro-5-metil-bifenil-2-il})\text{-metanona}$

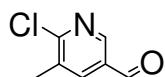


Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 7,2 ml) se agrega a una solución de éster terc-butílico del ácido [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenyl-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1,0]hex-2-ilmetil]-carbámico (2,24 mmol) en dioxano (3,0 ml). Al cabo de 1 h, la mezcla se concentra al vacío para proporcionar el producto desprotegido deseado, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS (básico): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 325,1$.

5 vacío para proporcionar el producto desprotegido deseado, el cual se usa sin purificación adicional. LC-MS (básico): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 325,1$.

A.13 Síntesis de derivados de ácido piridin-carboxílico

A.13.1 Síntesis de 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina

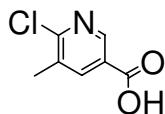


10 Se calienta oxicloruro de fósforo (183 ml, 2 mol) a 90°C y se agrega lentamente una mezcla de 2-metil-2-butennitrilo disponible en el comercio (73 g, 0,9 mol) y DMF (154 ml, 2 mol) mientras se mantiene la temperatura a 100-110°C. La mezcla se agita a 110°C durante 15 h, se enfriá hasta TA y se diluye con DCM (500 ml). La mezcla se enfriá a 0°C y se extingue cuidadosamente con agua (500 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (total de 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan. El residuo se cristaliza a partir de ciclohexano para proporcionar 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina en forma de cristales levemente amarillos; LC-MS: $t_R = 0,76$ min, $[M+H]^+ = 156,1$.

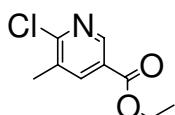
15 Se calienta oxicloruro de fósforo (183 ml, 2 mol) a 90°C y se agrega lentamente una mezcla de 2-metil-2-butennitrilo disponible en el comercio (73 g, 0,9 mol) y DMF (154 ml, 2 mol) mientras se mantiene la temperatura a 100-110°C. La mezcla se agita a 110°C durante 15 h, se enfriá hasta TA y se diluye con DCM (500 ml). La mezcla se enfriá a 0°C y se extingue cuidadosamente con agua (500 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (total de 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan. El residuo se cristaliza a partir de ciclohexano para proporcionar 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina en forma de cristales levemente amarillos; LC-MS: $t_R = 0,76$ min, $[M+H]^+ = 156,1$.

A.13.2 Síntesis de ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico

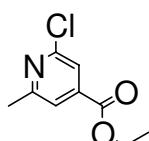
20 Una solución de 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina (10 g, 64 mmol) en ácido fórmico (200 ml) se enfriá hasta 0°C y se agrega una solución acuosa al 50% en peso de H_2O_2 en agua (9,6 ml, 360 mmol) a esta temperatura. La mezcla se agita a 0°C durante 15 h, se diluye cuidadosamente con agua (200 ml) y se extrae con DCM (8 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con HCl acuoso 1M (100 ml) (verificar el peróxido restante), se secan (MgSO_4) y se filtran. El residuo se concentra al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico; LC-MS: $t_R = 0,72$ min, $[M+H]^+ = 172,0$.



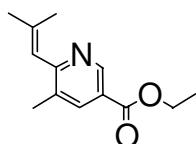
25 Una solución de 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina (10 g, 64 mmol) en ácido fórmico (200 ml) se enfriá hasta 0°C y se agrega una solución acuosa al 50% en peso de H_2O_2 en agua (9,6 ml, 360 mmol) a esta temperatura. La mezcla se agita a 0°C durante 15 h, se diluye cuidadosamente con agua (200 ml) y se extrae con DCM (8 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con HCl acuoso 1M (100 ml) (verificar el peróxido restante), se secan (MgSO_4) y se filtran. El residuo se concentra al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico; LC-MS: $t_R = 0,72$ min, $[M+H]^+ = 172,0$.

A.13.3 Síntesis de éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico

Una solución de ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (13,9 g, 80,8 mmol) en etanol seco (200 ml) que contiene algunas gotas de H_2SO_4 concentrado se agita a reflujo durante 2 días. La solución se enfriá hasta TA, el solvente se evapora, el residuo se disuelve en EtOAc (200 ml) y se lava con una solución de Na_2CO_3 acuoso saturado (2 x 80 ml), KHSO_4 acuoso 1M (2 x 80 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para proporcionar éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico en forma de sólido; LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,92 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200,1$; $^1\text{H RMN} (\text{CDCl}_3)$ δ 1,43 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,43 (q, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H), 8,16 (m, 1 H), 8,84 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1 H).

A.13.4 Síntesis de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico

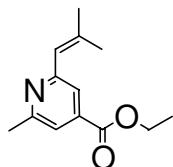
El éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico se prepara por analogía con éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico por esterificación de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico con etanol; LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,92 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200,0$.

A.13.5 Síntesis de éster etílico del ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico

A una solución de éster etílico del ácido 6-cloro-5-metil-nicotínico (4,98 g, 24,9 mmol), complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (5,74 g, 17,7 mmol, preparado por analogía con un procedimiento proporcionado por F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968-4971), y PPh_3 (1,15 g, 4,4 mmol) en DME (60 ml), se agrega una solución de K_2CO_3 acuoso 2M (20 ml). La mezcla se desgasifica y se rocía con N_2 antes de añadir $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (460 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agita a 90°C durante 20 h antes de enfriarla hasta TA, se diluye con EtOAc (150 ml) y se lava con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 50 ml). El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica

por FC (SiO_2 , heptano/EtOAc) para proporcionar éster etílico del ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico en forma de aceite anaranjado; LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,72$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220,2$.

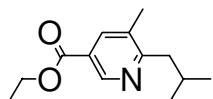
A.13.6 Síntesis de éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico



5

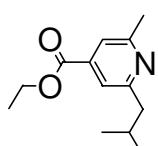
El éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico se prepara por analogía con éster etílico del ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico por acoplamiento catalizado por Pd de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico con complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina; LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,66$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220,4$.

10 A.13.7 Síntesis de éster etílico del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico



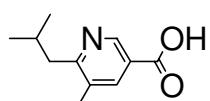
Se disuelve éster etílico del ácido 5-metil-6-(2-metil-propenil)-nicotínico (3,98 g, 18,2 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml), se agrega Pd/C (500 mg, 10% de Pd) y la mezcla se agita bajo 1 atm de H_2 a TA durante 15 h. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar éster etílico del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico en forma de aceite incoloro; LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,75$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 222,2$; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,20 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3 H), 2,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,41 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 8,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 9,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

20 A.13.8 Síntesis de éster etílico del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico



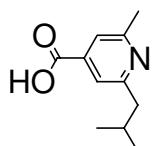
El éster etílico del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico se prepara por analogía con éster etílico del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico por hidrogenación de éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico; LC-MS: $t_{\text{R}} = 0,71$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 222,1$.

A.13.9 Síntesis de ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico



Una solución de éster etílico del ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico (3,75 g, 16,95 mmol) en HCl acuoso al 12,5% (50 ml) se agita a 65°C durante 24 h antes de que se evapore el solvente. El residuo se seca al vacío para proporcionar ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico en forma de polvo blanco; LC-MS: $t_R = 0,57$ min, $[M+H]^+ = 194,3$.

A.13.10 Síntesis de ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico

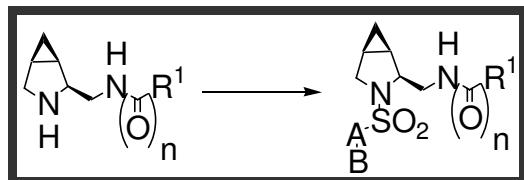


El ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico se prepara por analogía con el ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico por saponificación de éster etílico del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico; LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+ = 194,1$.

B. Preparación de compuestos de fórmula (I):

B.1 Síntesis de derivados de sulfonamida (procedimiento general)

15



Una solución del respectivo cloruro de sulfonilo (0,03 mmol, 1,2 eq.) en MeCN (0,20 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (0,025 mmol, 1,0 eq., sal de clorhidrato) y DIPEA (0,06 mmol, 2,5 eq.) en DMF (0,20 ml). La mezcla se agita 20 durante toda la noche y se purifica por HPLC prep. para proporcionar los respectivos derivados de sulfonamida.

Ejemplo 1:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(bifenil-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

25 preparada por reacción de **[(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico** con cloruro de bifenil-2-sulfonilo. LC-MS: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 473,2$.

Ejemplo 2:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-trifluorometoxi-bencen-sulfonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparado por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo. LC-MS: t_R = 1,04 min; [M+H]⁺ = 481,1.}

Ejemplo 3:

5 **[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-trifluorometoxi-bencensulfonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico}**

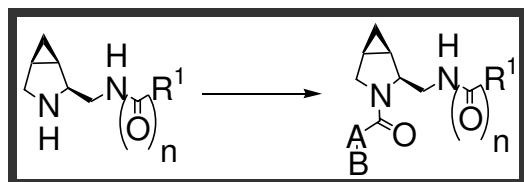
preparado por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con cloruro de 2-trifluorometoxi-bencensulfonilo. LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 501,1.}

10 **Ejemplo 4:**

[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(naftalen-1-sulfonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico}

preparado por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con cloruro de naftalen-1-sulfonilo. LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 467,0.}

B.2 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general)



20 Al respectivo ácido carboxílico (0,030 mmol, 1,2 eq.) se agrega sucesivamente DIPEA (0,075 mmol, 3,0 eq.) y una solución de TBTU (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,20 ml). La mezcla obtenida se agrega a una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (0,025 mmol, 1,0 eq., base libre o sal de clorhidrato) en DMF (0,20 ml). La mezcla se agita durante toda la noche y se purifica por HPLC prep. para proporcionar los respectivos derivados de amida.

25 **Ejemplo 5:**

4-fluoro-N-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida}

30 preparada por reacción de N-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida con ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,00 min; [M+H]⁺ = 450,0.}

Ejemplo 6:

N-[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida}

preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,03 min; [M+H]⁺ = 464,2.

Ejemplo 7:

N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida

5 preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida con ácido bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,02 min; [M+H]⁺ = 415,1.

Ejemplo 8:

4-fluoro-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

10 preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 454,1.

Ejemplo 9:

4-fluoro-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

15 preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida con ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,03 min; [M+H]⁺ = 504,1.

Ejemplo 10:

4-fluoro-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

20 preparada por reacción de N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-fluoro-benzamida con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,00 min; [M+H]⁺ = 450,1.

Ejemplo 11:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,04 min; [M+H]⁺ = 437,1.

Ejemplo 12:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

30 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 1,02 min; [M+H]⁺ = 472,1.

Ejemplo 13:

{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

5 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 476,1$.

Ejemplo 14:

{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

10 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 476,1$.

Ejemplo 15:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

15 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 472,2$.

Ejemplo 16:

{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

20 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 486,2$.

Ejemplo 17:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 433,1$.

Ejemplo 18:

{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 476,1.}

Ejemplo 19:

5 **{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}**

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 492,0.}

10 **Ejemplo 20:**

{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 492,0.}

15 **Ejemplo 21:**

{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 488,1.}

20 **Ejemplo 22:**

{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

25 preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 488,2.}

30 **Ejemplo 23:**

{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 526,1.}

Ejemplo 24: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-[2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

preparada por reacción de $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 526,1$.

Ejemplo 25: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

10 preparada por reacción de $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 472,2$.

Ejemplo 26: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

15 preparada por reacción de $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 486,2$.

Ejemplo 27: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

20 preparada por reacción de $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 473,1$.

Ejemplo 28: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

25 preparada por reacción de $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 477,1$.

Ejemplo 29: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}$ -amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺ = 453,2.}

Ejemplo 30:

5 **{(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}**

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-(2-amino-tiazol-4-il)-benzoico. LC-MS: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 458,9.}

10 **Ejemplo 31:**

[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(9H-fluoren-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 9H-fluoren-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,96 min; [M+H]⁺ = 449,1.}

15 **Ejemplo 32:**

[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3-fenil-pirazin-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3-fenil-pirazin-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺ = 439,1.}

20 **Ejemplo 33:**

[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

25 preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 457,8.}

30 **Ejemplo 34:**

[(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-pirazol-1-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico}

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-pirazol-1-il-benzoico. LC-MS: t_R = 0,84 min; [M+H]⁺ = 426,9.}

Ejemplo 35:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido

5 benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 427,0$.

Ejemplo 36:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-3-fenil-quinolin-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

10 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-3-fenil-quinolin-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 502,2$.

Ejemplo 37:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(5-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

15 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 428,1$.

Ejemplo 38:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

20 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 455,1$.

Ejemplo 39:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 455,1$.

Ejemplo 40:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2'-cloro-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 471,1.}

Ejemplo 41:

5 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico</sup>

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3'-cloro-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 471,1.}

10 **Ejemplo 42:**

[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(4'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico</sup>

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 4'-cloro-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 471,1.}

15 **Ejemplo 43:**

[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico</sup>

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 4'-metil-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 451,2.}

20 **Ejemplo 44:**

[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico</sup>

25 preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3'-metil-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 451,2.}

30 **Ejemplo 45:**

[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico</sup>

preparada por reacción de [(1R^{*,2S^{*,5S^{*}})-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 467,2.}

Ejemplo 46:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 467,2$.

Ejemplo 47:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

10 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 467,2$.

Ejemplo 48:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

15 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 505,2$.

Ejemplo 49:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

20 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 505,2$.

Ejemplo 50:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 465,3$.

Ejemplo 51:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-piridin-3-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

30 preparada por reacción de [3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-piridin-3-il-benzoico. LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 438,2$.

Ejemplo 52:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

5 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 492,2$.

Ejemplo 53:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

10 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 492,1$.

Ejemplo 54:

{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

15 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

Ejemplo 55:

20 **{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 506,0$.

Ejemplo 56:

{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

30 LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

Ejemplo 57:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 457,0$.

Ejemplo 58:

- 5 **[(1R*,2S*,5S*)-3-(3-trifluorometil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**
 preparada por reacción de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3-trifluorometil-benzoico. LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 449,1$.

10 **Ejemplo 59:**

{(1R*,2S*,5S*)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona

preparada por reacción de (1R*,2S*,5S*)-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(6,7-difluoro-quinoxalin-2-il)-amina con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 492,1$.

15 **Ejemplo 60:**

{(1R*,2S*,5S*)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-(5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il)-metanona

preparada por reacción de (1R*,2S*,5S*)-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(6,7-difluoro-quinoxalin-2-il)-amina con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

20 **Ejemplo 61:**

bifenil-2-il-{(1R*,2S*,5S*)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-metanona

25 preparada por reacción de (1R*,2S*,5S*)-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(6,7-difluoro-quinoxalin-2-il)-amina con ácido bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 457,0$.

Ejemplo 62:

{(1R*,2S*,5S*)-2-[(6,7-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-(naftalen-1-il)-metanona

30 preparada por reacción de (1R*,2S*,5S*)-(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(6,7-difluoro-quinoxalin-2-il)-amina con ácido naftalen-1-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 431,1$.

Ejemplo 63:

{(1R*,2S*,5S*)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona

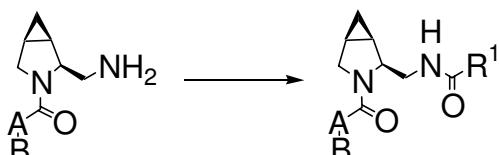
preparada por reacción de $(1R^*,2S^*,5S^*)$ -(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 484,0$.

Ejemplo 64:

bifenil-2-il- $\{$ $(1R^*,2S^*,5S^*)$ -2-[$(5$ -bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il $\}$ -metanona

preparada por reacción de $(1R^*,2S^*,5S^*)$ -(3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina con ácido bifenil-2-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 449,1$.

B.3 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general II)



10

A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,030 mmol, 1,8 eq.) en DMF (0,25 ml) se le agrega sucesivamente una solución de DIPEA (0,075 mmol, 4,4 eq.) en DMF (0,15 ml) y una solución de TBTU (0,030 mmol, 1,8 eq.) en DMF (0,15 ml). La mezcla obtenida se trata con una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (0,017 mmol, 1,0 eq., base libre) en DMF (0,15 ml). La mezcla se agita durante toda la noche y se purifica por HPLC prep. para proporcionar los respectivos derivados de amida.

15

Ejemplo 65:

$[(1R^*,2S^*,5S^*)$ -3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

20

preparada por reacción de $[(1R^*,2S^*,5S^*)$ -2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 478,1$.

25

3-furan-2-il-N- $[(1R^*,2S^*,5S^*)$ -3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acrilamida

preparada por reacción de $[(1R^*,2S^*,5S^*)$ -2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-furan-2-il-acrílico. LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 448,2$.

30

Ejemplo 67:

$[(1R^*,2S^*,5S^*)$ -3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido naftalen-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 482,2.

Ejemplo 68:

5 **[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido naftalen-1-carboxílico**

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido naftalen-1-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 482,2.

10 **Ejemplo 69:**

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,92 min; 15 [M+H]⁺ = 474,2.

Ejemplo 70:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 20 453,1.

Ejemplo 71:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-5-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1H-indol-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 471,2.

Ejemplo 72:

3-hidroxi-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

30 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-hidroxi-benzoico. LC-MS: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = 448,1.

Ejemplo 73:

2-hidroxi-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-hidroxi-benzoico. LC-MS: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺ = 448,2.

Ejemplo 74:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,96 min; [M+H]⁺ = 531,0.

Ejemplo 75:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido furan-3-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido furan-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 422,2.

Ejemplo 76:

N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2-(naftalen-2-iloxi)-acetamida

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido (naftalen-2-iloxi)-acético. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 512,2.

Ejemplo 77:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 451,2.

Ejemplo 78:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 500,2.

Ejemplo 79:

3,5-dimetoxy-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,5-dimetoxi-benzoico. LC-MS: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 492,1.

Ejemplo 80:

- 5 **[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico**
 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = 476,2.

10 **Ejemplo 81:**

- 2,4-dimetoxi-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida**
 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,4-dimetoxi-benzoico. LC-MS: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 492,2.

15 **Ejemplo 82:**

- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico**
 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 467,2.

20 **Ejemplo 83:**

- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico**
 25 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ = 485,2.

30 **Ejemplo 84:**

- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3H-benzimidazol-5-carboxílico**
 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3H-benzimidazol-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,78 min; [M+H]⁺ = 472,2.

Ejemplo 85:**2-(2-metoxi-fenoxi)-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida**

5 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido (2-metoxi-fenoxi)-acético. LC-MS: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 492,1.

Ejemplo 86:**[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]oxadiazol-5-carboxílico**

10 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzo[2,1,3]oxadiazol-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 474,2.

Ejemplo 87:**[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**

15 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 489,8.

Ejemplo 88:**[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico**

20 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 484,2.

Ejemplo 89:**2-(3-metoxi-fenoxi)-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida**

25 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido (3-metoxi-fenoxi)-acético. LC-MS: t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 492,2.

Ejemplo 90:**2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-acetamida**

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido (2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acético. LC-MS: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 481,2.

Ejemplo 91:

5 **[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 484,2.

10 **Ejemplo 92:**

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,98 min; [M+H]⁺ =

15 488,2.

Ejemplo 93:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 492,2.

Ejemplo 94:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

25 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 486,2.

Ejemplo 95:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

30 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-mtolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 473,2.

Ejemplo 96:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico

5 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido quinoxalin-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 484,2.

Ejemplo 97:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

10 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 435,2.

Ejemplo 98:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

15 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 500,2.

Ejemplo 99:

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

20 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 500,2.

Ejemplo 100:

6-isobutil-5-metil-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-nicotinamida

25 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-isobutil-5-metil-nicotínico. LC-MS: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 503,3.

Ejemplo 101:

2-isobutil-6-metil-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-isonicotinamida

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₂-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-_(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico. LC-MS: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 503,3.

Ejemplo 102:

5 [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₃-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₂-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-_(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 473,2.

10 **Ejemplo 103:**

[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₃-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₂-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-_(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico. LC-MS: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 472,2.

15 **Ejemplo 104:**

4-metoxi-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₃-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida

20 preparada por reacción de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₂-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-_(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metoxi-benzoico. LC-MS: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 462,2.

25 **Ejemplos 105 - 327:**

Los siguientes ejemplos se prepararon por analogía, acoplado el respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3,1,0]hexano con el respectivo derivado de ácido carboxílico.

Partiendo de [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})₂-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-_(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
105	[(1R [*] ,2S [*] ,5S [*]) ₃ -(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	básico	0,94	473,3
106	[(1R [*] ,2S [*] ,5S [*]) ₃ -(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico	básico	0,92	508,4

107	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	básico	0,91	474,4
108	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico	básico	0,99	502,4
109	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico	básico	0,96	483,4
110	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,92	483,4
111	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico	básico	0,97	483,4
112	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,81	478,3
113	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico	básico	0,82	492,3
114	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico	básico	0,91	485,4
115	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	básico	0,93	499,4
116	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico	básico	0,86	471,4

117	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico	básico	0,87	472,4
118	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	básico	0,82	472,3
119	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	básico	0,99	503,4
120	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,84	450,3
121	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,87	464,4
122	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	básico	0,80	464,4
123	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,88	496,3
124	3-Bromo-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,97	510,3
125	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida	básico	0,97	500,4
126	3-Metoxy-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-	básico	0,90	462,3

	ilmetil]-benzamida			
127	3-Fluoro-4-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,90	480,1
128	3,4-Dicloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	1,01	500,0
129	2-Cloro-4,5-difluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,93	502,0
130	2-Fluoro-5-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,94	464,1
131	3-Fluoro-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,91	464,1
132	5-Fluoro-2-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,93	480,1
133	3-Cloro-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,95	480,1
134	2-Cloro-3-fluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,91	484,0
135	2,5-Dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,94	460,0
136	3,4-Dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,95	460,0
137	2,5-Dimetoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,91	492,0

138	2-Cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-5-trifluorometil-benzamida	básico	0,97	534,0
139	Éster metílico del ácido N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-isoftalámico	básico	0,90	489,7
140	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida	básico	0,97	500,1
141	2-Cloro-4-fluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,91	484,0
142	4-terc-Butil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	1,02	488,1
143	2-Cloro-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,92	480,0
144	3,5-Dicloro-4-hidroxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,58	516,0
145	2,4-Dicloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,95	500,0
146	4-Metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida	básico	1,00	514,1
147	4-Metoxi-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,90	476,1
148	4-Etil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,96	460,0
149	4-Metoxi-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-	básico	0,93	476,1

	2-ilmetil]-benzamida			
150	3,5-Dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,96	460,0
151	5-Bromo-2-cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,96	543,9
152	3-Ciano-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,88	456,9
153	4-Ciano-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,88	456,9
154	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2-morfolin-4-il-benzamida	básico	0,90	517,1
155	2-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,86	530,1
156	4-Cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,95	466,0
157	2,3-Dimetoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,91	492,0
158	3-Iodo-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,98	558,1
159	4-Metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida	básico	0,95	530,0
160	4-Dimetilamino-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,90	475,1

161	2-Bromo-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,93	523,9
162	2-Cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,89	466,0
163	2-Bromo-5-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,94	523,9
164	3,4-Dimetoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,85	492,0
165	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,85	492,0
166	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,89	506,0
167	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,89	506,1
168	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,94	520,1
169	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,85	492,0
170	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,94	546,0

171	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,82	506,0
172	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,82	492,0
173	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,93	512,0
174	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,86	506,0
175	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,85	492,0
176	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,90	506,1
177	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico	básico	0,78	503,1
178	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-cromen-5-carboxílico	básico	0,91	486,1
179	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico	básico	0,91	503,1

180	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido croman-8-carboxílico	básico	0,94	488,1
181	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	básico	0,89	503,1
182	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido croman-5-carboxílico	básico	0,90	488,1
183	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico	básico	0,84	488,9
184	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	básico	0,94	488,9
185	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico	básico	0,84	517,1
186	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	básico	0,90	503,1
187	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dimetil-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,05	500,2
188	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,05	486,2

Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-(2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)]-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
189	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	básico	0,95	493,3
190	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,91	510,3
191	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico	básico	0,93	528,3
192	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	básico	0,92	494,3
193	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico	básico	1,01	522,0
194	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico	básico	0,97	503,3
195	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,94	503,3
196	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico	básico	0,98	503,3
197	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,83	498,3

198	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico}$	básico	0,84	512,3
199	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico}$	básico	0,92	505,3
200	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico}$	básico	0,95	519,4
201	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico}$	básico	0,87	491,2
202	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico}$	básico	0,88	492,3
203	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico}$	básico	0,83	492,3
204	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico}$	básico	1,00	523,2
205	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico}$	básico	0,85	470,3
206	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2-etyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico}$	básico	0,89	484,3
207	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-cloro-fenil})-2\text{-metil-tiazol}-4\text{-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2-etyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico}$	básico	0,81	484,3

	amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico			
208	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,89	516,3
209	3-Bromo-N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-benzamida	básico	0,98	530,2
210	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-3-trifluorometil-benzamida	básico	0,98	520,3
211	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-3-metoxi-benzamida	básico	0,91	482,3

Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-(2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)]-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
212	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,83	496,1
213	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,85	496,1
214	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,81	482,1
215	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-	básico	0,90	489,0

	ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico			
216	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico	básico	0,82	496,1
217	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	básico	0,80	468,2
218	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,95	496,2
219	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico	básico	0,85	493,1
220	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	básico	0,83	487,1
221	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-5-metil-nicotinamida	básico	0,81	451,1
222	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico	básico	0,94	487,1
223	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico	básico	0,93	487,1
224	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 4-hidroxi-quinolin-2-carboxílico	básico	0,63	503,1

225	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido quinolin\text{-}3\text{-carboxílico}$	básico	0,85	487,1
226	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido quinolin\text{-}5\text{-carboxílico}$	básico	0,82	487,1
227	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido 1H-indazol\text{-}3\text{-carboxílico}$	básico	0,86	476,1
228	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido 4\text{-metoxi-quinolin\text{-}2\text{-carboxílico}}$	básico	0,99	517,1
229	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido quinolin\text{-}2\text{-carboxílico}$	básico	0,96	487,2
230	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido 5\text{-metoxi-1H-indol\text{-}2\text{-carboxílico}}$	básico	0,90	505,2
231	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido 1H-indol\text{-}4\text{-carboxílico}$	básico	0,85	475,1
232	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido quinolin\text{-}6\text{-carboxílico}$	básico	0,82	487,1
233	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido 1H-indol\text{-}3\text{-carboxílico}$	básico	0,85	475
234	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida del ácido 5,7\text{-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin\text{-}3\text{-carboxílico}}$	básico	0,85	505,2

235	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-2,3-dimetoxi-benzamida	básico	0,90	496,2
236	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico	básico	0,91	512,1
237	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-5-carboxílico	básico	0,81	487,2
238	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	básico	0,89	494,1
239	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	básico	0,92	477,1
240	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico	básico	0,98	506,1
241	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico	básico	0,97	516,1
242	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico	básico	0,89	480,1
243	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metiltiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico	básico	0,89	489,0

244	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 2-ethyl-5-metil-2H-pirazol\text{-}3-carboxílico}$	básico	0,87	468,2
245	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido imidazo[1,2-a]piridin\text{-}3-carboxílico}$	básico	0,82	476,1
246	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 2-metil-2H-indazol\text{-}3-carboxílico}$	básico	0,90	489,7
247	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol\text{-}4-carboxílico}$	básico	0,86	508,1
248	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol\text{-}4-carboxílico}$	básico	0,79	468,2
249	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido imidazo[1,2-a]piridin\text{-}6-carboxílico}$	básico	0,77	476,3
250	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 2-terc-butil-5-metil-2H-pirazol\text{-}3-carboxílico}$	básico	0,92	496,2
251	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol\text{-}3-carboxílico}$	básico	0,82	454,1
252	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-(3-fluoro-fenil)\text{-}2-metil-tiazol\text{-}4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex\text{-}2-ilmetil}\text{-}amida\text{ del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol\text{-}3-carboxílico}$	básico	0,83	454,1

253	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }2,5\text{-dimetil-oxazol-4-carboxílico}$	básico	0,87	455,1
254	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }4\text{-metil-tiazol-5-carboxílico}$	básico	0,82	456,9
255	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }3,5\text{-dimetil-isoxazol-4-carboxílico}$	básico	0,85	455,1
256	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }2,3\text{-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico}$	básico	0,89	494,2
257	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }2,3\text{-dihidro-benzofuran-4-carboxílico}$	básico	0,90	478,1
258	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }5\text{-fluoro-1H-indol-2-carboxílico}$	básico	0,92	493,1
259	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }1,3\text{-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico}$	básico	0,77	454,1
260	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }7\text{-fluoro-1H-indol-2-carboxílico}$	básico	0,93	493,1
261	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)-3-[5-(3\text{-fluoro-fenil})-2\text{-metiltiazol-4-carbonil}]-3\text{-aza-biciclo}[3,1,0]\text{hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido }2\text{-trifluorometil-1H-}$	básico	0,61	544,0

	benzoimidazol-5-carboxílico			
262	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carboxílico	básico	0,98	559,1
263	3-Bromo-N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-benzamida	básico	0,94	514,2
264	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-3-trifluorometil-benzamida	básico	0,94	504,2

Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
265	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	básico	0,84	474,3
266	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,81	491,2
267	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico	básico	0,83	509,4
268	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	básico	0,81	475,4
269	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-	básico	0,89	503,4

	amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico			
270	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico	básico	0,85	484,4
271	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,83	484,4
272	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico	básico	0,87	484,4
273	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,74	479,3
274	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico	básico	0,74	493,3
275	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico	básico	0,81	486,4
276	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	básico	0,84	500,4
277	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico	básico	0,78	472,4
278	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico	básico	0,79	473,4
279	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-	básico	0,74	473,3

	amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico			
280	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	básico	0,89	504,4
281	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,75	451,3
282	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,78	465,4
283	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	básico	0,72	465,4
284	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,79	497,3
285	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3-bromo-benzamida	básico	0,87	511,3
286	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida	básico	0,88	501,4
287	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3-metoxi-benzamida	básico	0,81	463,3

Partiendo de [2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-[(1R*,2S*,5S*)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
288	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	básico	0,85	494,3
289	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,82	511,4
290	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico	básico	0,84	529,3
291	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	básico	0,82	495,3
292	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico	básico	0,91	523,2
293	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico	básico	0,87	504,3
294	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,85	504,3
295	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico	básico	0,88	504,3
296	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-	básico	0,75	499,3

	carboxílico			
297	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico}$	básico	0,76	513,3
298	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico}$	básico	0,83	506,3
299	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico}$	básico	0,85	520,4
300	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico}$	básico	0,79	492,3
301	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico}$	básico	0,80	493,3
302	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico}$	básico	0,90	524,3
303	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico}$	básico	0,76	471,3
304	$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-amino}\text{-}5\text{-}(3\text{-cloro-fenil)}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2-etyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico}$	básico	0,80	485,3

305	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	básico	0,73	485,3
306	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,80	517,3
307	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-3-bromo-benzamida	básico	0,88	531,3
308	N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-3-metoxi-benzamida	básico	0,82	483,5

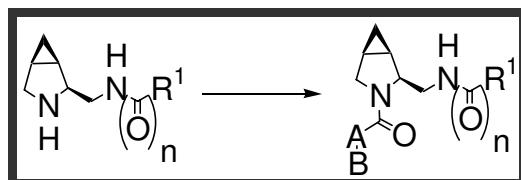
Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
309	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metilsulfanil-tiofen-2-carboxílico	básico	1,00	480,9
310	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,93	492,8
311	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico	básico	0,92	464,0
312	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico	básico	1,00	469,0

313	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	básico	1,00	486,0
314	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	básico	0,99	483,0
315	3-Etinil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,98	453,0
316	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-Fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-benzamida	básico	0,96	429,1
317	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-Fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-2,5-dimetoxi-benzamida	básico	0,97	488,8
318	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico	básico	0,99	513,0
319	N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-Fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-3,5-dimetoxi-benzamida	básico	0,97	488,8
320	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,92	488,8
321	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	básico	0,89	469,0
322	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico	básico	1,05	483,0

323	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	básico	0,99	469,0
324	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	básico	0,97	471,0
325	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico	básico	0,97	471,0
326	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,98	480,0
327	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	básico	1,00	470,0

B.4 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general III)



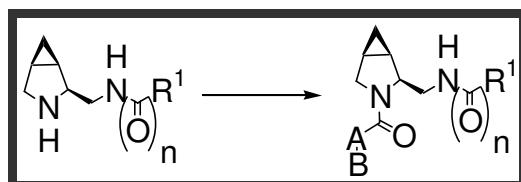
5

A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,036 mmol) en DMF (0,50 ml) se le agrega sucesivamente una solución de DIPEA (0,120 mmol) en DMF (0,20 ml) y una solución de TBTU (0,036 mmol) en DMF (0,30 ml). La mezcla obtenida se trata con una solución de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (0,030 mmol) en DMF (0,50 ml). La mezcla se agita durante toda la noche y se purifica por HPLC prep. para proporcionar el respectivo derivado de amida.

15

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
328	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,74	479,1
329	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,75	498,8
330	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico	básico	0,85	491,9

B.5 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general IV)



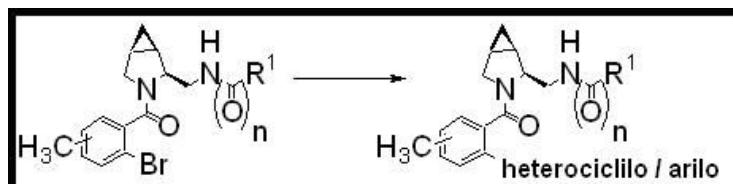
5

Al respectivo ácido carboxílico (0,135 mmol) se le agrega sucesivamente una solución de TBTU (0,150 mmol) en MeCN (0,50 ml) y DIPEA (0,750 mmol). Al cabo de 30 min, se agrega una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3,1,0]hexano ([(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico, [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico o [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico; 0,150 mmol) en DMF (0,50 ml). La mezcla se agita durante toda la noche y se purifica por HPLC prep. para proporcionar el respectivo derivado de amida.

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
331	((1R*,2S*,5S*)-3-{5-[3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carbonil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,87	552,1
332	((1R*,2S*,5S*)-3-{5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,88	503,1
333	((1R*,2S*,5S*)-3-{5-[3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carbonil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,01	532,1
334	((1R*,2S*,5S*)-3-{5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,01	483,2
335	((1R*,2S*,5S*)-3-{5-[3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-2-metil-tiazol-4-carbonil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	ácido	0,99	550,1
336	((1R*,2S*,5S*)-3-{5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil}-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	ácido	0,99	501,2

B.6 Síntesis de derivados de [(1R*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-arilo-fenil)-metanona y [(1R*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-heterociclico-fenil)-metanona (procedimiento general)

5



Una solución del respectivo derivado de [(1R*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-bromo-fenil)-metanona (0,032 mmol) y el respectivo ácido aril-borónico (0,048 mmol) en una mezcla de etanol (0,20 ml) y tolueno (0,20 ml) se prepara por calentamiento suave. Se agrega una solución acuosa de Na₂CO₃ (2,0 M) y se burbujea una corriente de argón a través de la mezcla. Luego de la adición de Pd(PPh₃)₄, la mezcla se calienta hasta 75°C, se agita durante 20 h, se enfriá hasta TA y se purifica por HPLC prep. para proporcionar el respectivo derivado de bifenilo.

Los productos heterociclico-sustituidos se preparan por analogía, mediante el acoplamiento del respectivo bromuro de arilo con el respectivo ácido heterociclico-borónico en DME como solvente.

Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-4-metil-benzoyl)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
337	[(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	469,3
338	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,3
339	[(1R*,2S*,5S*)-3-(5,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	483,4
340	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-cloro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	503,3
341	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metoxi-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	499,4

342	[(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	537,4
343	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,4
344	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-isopropil-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	1,04	511,4
345	[(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-3'-trifluorometoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	1,00	553,2
346	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,3
347	[(1R*,2S*,5S*)-3-(5,4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	483,4
348	[(1R*,2S*,5S*)-3-(5,2',3'-trimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	1,00	497,4
349	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-5,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	501,4
350	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4-metil-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-	básico	0,92	527,4

	dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico			
351	{(1R*,2S*,5S*)-3-[4-metil-2-(4-metil-tiofen-2-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,97	489,1

Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-5-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
352	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	469,1
353	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-4-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,1
354	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	483,2
355	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-cloro-4-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	503,1
356	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metoxi-4-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	499,1
357	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-4-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,1

358	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4,4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	483,1
359	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-4,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	501,1
360	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-metil-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,92	527,0
361	{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-metil-2-(4-metil-tiofen-2-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	488,9

Partiendo de [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-3-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico:

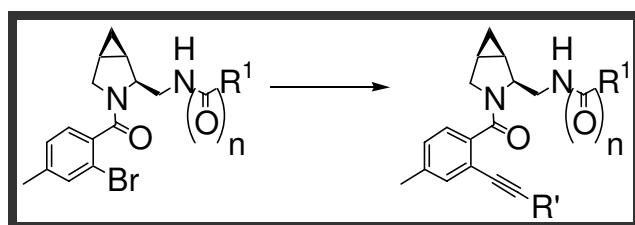
Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
362	[(1R*,2S*,5S*)-3-(6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	469,0
363	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,0
364	[(1R*,2S*,5S*)-3-(6,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,97	483,0
365	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-cloro-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,97	502,9

366	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metoxi-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,93	499,0
367	[(1R*,2S*,5S*)-3-(6-metil-3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,98	536,9
368	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,94	487,0
369	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-ciano-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,89	494,0
370	[(1R*,2S*,5S*)-3-(6-metil-3'-trifluorometoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,99	552,9
371	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,93	487,0
372	[(1R*,2S*,5S*)-3-(6,4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,97	483,0
373	[(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-6,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,97	501,0
374	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-metil-benzoyl]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-	básico	0,92	527,0

	dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico			
375	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3-metil-2-piridin-3-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,80	470,0
376	{(1R*,2S*,5S*)-3-[3-metil-2-(4-metil-tiofen-2-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,96	488,8
377	{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(1H-indol-5-il)-3-metil-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,90	508,0
378	[(1R*,2S*,5S*)-3-(3-metil-2-pirimidin-5-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,77	471,0

B.7 Síntesis de derivados de [(1R*,5S*)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-(2-etinil-fenil)-metanona (procedimiento general)

5



Se agrega $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,51 mg) a una mezcla de [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (0,036 mmol), yoduro de cobre (I) (0,20 mg) y NEt_3 (0,30 ml) en THF (0,10 ml) bajo nitrógeno. Al cabo de 1 min, se añade el respectivo alquino (0,079 mmol) y la mezcla se calienta hasta 80°C durante 2 h. Se agrega tolueno (0,10 ml), otra porción del respectivo alquino (0,108 mmol) y más $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,51 mg). La mezcla se calienta hasta 80°C durante 2 h, se enfriá hasta TA y se purifica por HPLC prep. para proporcionar el respectivo producto.

Ejemplo	Nombre	LC-MS		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
379	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-ciclopropiletinil-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,93	457,1
380	[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-but-1-inil-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,93	445,3
381	{(1R*,2S*,5S*)-3-[4-metil-2-(4-metil-pent-1-inil)-benzoil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	1,01	473,4

B.8 Separación de racematos por cromatografía en fases estacionarias quirales (procedimiento general)

- La respectiva mezcla de enantiómeros se separa por HPLC quiral usando la respectiva 5 columna y el respectivo eluyente para proporcionar el respectivo producto en forma altamente enriquecida de manera enantiomérica.

Ejemplo	Nombre	HPLC		
		Columna	Eluyente	t _R [min]
382	[(1R,2S,5S)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	ChiralCel OD 20 x 250 mm 10 µm	hexano/EtOH 80/20	13,0 (ent.: 17,9)
383	{(1R,2S,5S)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	ChiralCel OD 20 x 250 mm 10 µm	hexano/EtOH 80/20	14,5 (ent.: 16,8)
384	[(1R,2S,5S)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	ChiralCel OD 4,6 x 250 mm 10 µm	hexano/EtOH 90/10	17,5 (ent.: 21,7)

B.9 Ejemplo 385:

$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Se agrega TBTU (0,19 mmol) a una solución de $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,16 mmol), ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (0,16 mmol) y DIPEA (0,40 mmol) en DCM (2,50 ml). La mezcla se agita durante 2 h a TA, se lava dos veces con agua, dos veces con solución acuosa de ácido cítrico (10%), una vez con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una vez con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto, el cual se purifica por cromatografía (DCM/MeOH 19/1). LC-MS (básico): $t_R = 0,94$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,0$.

- 5 2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,16 mmol), ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (0,16 mmol) y DIPEA (0,40 mmol) en DCM (2,50 ml). La mezcla se agita durante 2 h a TA, se lava dos veces con agua, dos veces con solución acuosa de ácido cítrico (10%), una vez con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una vez con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto, el cual se purifica
- 10 10 por cromatografía (DCM/MeOH 19/1). LC-MS (básico): $t_R = 0,94$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,0$.

B.10 Ejemplo 386:

$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(5-m-tolil-2-trimetilsilaniletinil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 15 Se agrega $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,65 mg) a una mezcla de $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,054 mmol), yoduro de cobre (I) (0,26 mg) y NEt_3 (0,60 ml) en THF (0,30 ml) bajo nitrógeno. Al cabo de 1 min, se añade etiniltrimetilsilano (0,108 mmol). La mezcla se calienta hasta 80°C durante 3,5 h, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía (DCM/MeOH 19/1) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_R = 1,06$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 574,5$.
- 20

B.11 Ejemplo 387:

$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-[2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 25 Se agrega $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,65 mg) a una mezcla de $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilmetil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,054 mmol), yoduro de cobre (I) (0,26 mg) y NEt_3 (0,60 ml) en THF (0,30 ml) bajo nitrógeno. Al cabo de 1 min, se añade 2-propin-1-ol (0,108 mmol). La mezcla se calienta hasta 80°C durante 3,5 h, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía (DCM/MeOH 19/1) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532,3$.
- 30

B.12 Ejemplo 388: **$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-etil}\text{-}5\text{-m-tolil}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil})\text{-}3\text{-aza}\text{-biciclo}[3,1,0]\text{hex}\text{-}2\text{-ilmelil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Una solución de $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(5\text{-m-tolil}\text{-}2\text{-trimetilsilaniletinil}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil})\text{-}3\text{-aza}\text{-biciclo}[3,1,0]\text{hex}\text{-}2\text{-ilmelil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,017 mmol) en EtOH (1,0 ml) se trata sucesivamente con fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (0,017 mmol) y Pd/C (10%, 10 mg) y se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Luego del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes al vacío, se obtiene un producto en bruto, el cual se purifica por cromatografía (EtOAc/heptano 2/1). LC-MS (básico): $t_R = 0,92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 506,1$.

B.13 Ejemplo 389: **$\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-}(3\text{-hidroxi}\text{-propil})\text{-}5\text{-m-tolil}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza}\text{-biciclo}[3,1,0]\text{hex}\text{-}2\text{-ilmelil}\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Una solución de $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[2\text{-}(3\text{-hidroxi}\text{-prop-1-inil})\text{-}5\text{-m-tolil}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil}]\text{-}3\text{-aza}\text{-biciclo}[3,1,0]\text{hex}\text{-}2\text{-ilmelil}\}$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,033 mmol) en EtOH (1,0 ml) se trata con Pd/C (10%, 10 mg) y se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 6 h. Se agrega más Pd/C (10%, 10 mg) y la mezcla se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Luego del filtrado a través de celite y la eliminación de los solventes al vacío, se obtiene el producto deseado. LC-MS (básico): $t_R = 0,79 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 536,1$.

B.14 Ejemplo 390: **$[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(5\text{-m-tolil}\text{-tiazol}\text{-}4\text{-carbonil})\text{-}3\text{-aza}\text{-biciclo}[3,1,0]\text{hex}\text{-}2\text{-ilmelil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Se agrega TBTU (0,058 mmol) a una solución de $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-aza}\text{-biciclo}[3,1,0]\text{hex}\text{-}2\text{-ilmelil}]$ -amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,048 mmol), ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (0,048 mmol) y DIPEA (0,12 mmol) en DCM (1,00 ml). La mezcla se agita durante 2 h a TA, se lava dos veces con agua, dos veces con solución acuosa de ácido cítrico (10%), una vez con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una vez con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto, el cual se purifica por cromatografía (DCM/MeOH 19/1). LC-MS (básico): $t_R = 0,83 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 478,1$.

B.15 Ejemplo 391:

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Se agrega TBTU (0,058 mmol) a una solución de [(1R*,2S*,5S*)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-

- 5 2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (0,048 mmol), ácido 2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (0,048 mmol) y DIPEA (0,12 mmol) en DCM (1,00 ml). La mezcla se agita durante 2 h a TA, se lava dos veces con agua, dos veces con solución acuosa de ácido cítrico (10%), una vez con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una vez con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto, el cual
- 10 10 se purifica por cromatografía (DCM/MeOH 19/1). LC-MS (básico): $t_{\text{R}} = 0,91$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508,2$.

II. Ensayos biológicos**Ensayo *in vitro***

- La actividad antagonista del receptor de orexina de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente método experimental.
- 15

Método experimental:**Mediciones del calcio intracelular:**

- Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina 1 humano y el receptor de orexina 2 humano, respectivamente, en medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contiene 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomicina y 10% de suero fetal bovino (FCS) inactivado. Las células se siembran a razón de 80.000 células/cajita en placas estériles de fondo transparente negras de 96 cavidades (Costar) que han sido recubiertas previamente con 1% de gelatina en solución de sal equilibrada de Hanks (HBSS). Todos los reactivos son de Gibco BRL. Las placas sembradas
- 20
- 25 se incuban durante toda la noche a 37°C en 5% de CO_2 .

La orexina A humana como agonista se prepara como 1 mM de solución madre en MeOH:agua (1:1), diluido en HBSS que contiene 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA) y 2 mM de HEPES para usar en el ensayo a una concentración final de 10 nM.

- Los antagonistas se preparan como 10 mM de solución madre en DMSO, luego se diluyen en placas de 96 cavidades, primero en DMSO, luego en HBSS que contiene 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA) y 2 mM de HEPES.
- 30

El día del ensayo, se agrega a cada cajita 100 μl de medio de carga (HBSS que contiene 1% de FCS, 2 mM de HEPES, 5 mM de probenecid (Sigma) y 3 μM del indicador de calcio fluorescente fluo-3 AM (1 mM de solución madre en DMSO con 10% de ácido plurónico) (Molecular Probes).

35

Las placas de 96 cavidades se incuban durante 60 min a 37°C en 5% de CO₂. La solución de carga luego se aspira y las células se lavan 3 veces con 200 µl de HBSS que contiene 2,5 mM de probenecid, 0,1% de BSA, 2 mM de HEPES. Se deja 100 µl del mismo tampón en cada cavidad.

- 5 Dentro del lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), se agregan los antagonistas a la placa en un volumen de 50 µl, se incuban durante 20 min y finalmente se agrega 100 µl de agonista. La fluorescencia se mide para cada cavidad a intervalos de 1 segundo, y la altura de cada pico de fluorescencia se compara con la altura del pico de fluorescencia inducido por 10 nM de orexina A con tampón en lugar del antagonista.
- 10 Para cada antagonista, se determina el valor de IC₅₀ (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta agonista). La actividad antagonista (valor IC₅₀) de todos los compuestos ejemplificados está por debajo de 1000 nM con respecto al receptor de OX₁ y/o OX₂. Los valores de IC₅₀ de los 365 compuestos ejemplificados están en el rango de 5-9992 nM con un promedio de 728 nM con respecto al receptor de OX₁. Los valores de IC₅₀ de todos los compuestos ejemplificados están en el rango de 2-4055 nM con un promedio de 187 nM con respecto al receptor de OX₂. La actividad antagonista de compuestos seleccionados se muestra en la *Tabla 1*.
- 15

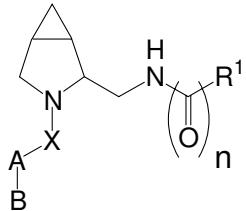
Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ de OX ₁ (nM)	IC ₅₀ de OX ₂ (nM)
3	158	348
8	994	96
16	143	33
30	1215	32
31	240	51
32	2964	91
33	2173	94
42	237	50
60	596	76
64	162	242
74	99	16
82	864	50
100	1296	80
108	131	101
114	93	124

125	98	102
141	76	14
143	507	17
146	54	55
154	201	237
178	43	33
179	237	76
181	90	154
182	241	196
203	42	92
214	37	17
242	963	59
256	111	14
274	31	87
284	33	15
318	196	114
325	346	40
333	954	172
336	141	48
350	110	194
376	194	158
379	373	61
383	22	12
387	23	85
389	19	17

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

Fórmula (I)

en la que

X representa C(O) o SO₂;

A representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan

10 independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), trimetilsilil-etinilo, cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno;

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que

15 los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), metoxi-alcoxi(C₁₋₄), ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno; o B representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; o A y B juntos representan un grupo tricíclico;

n representa 0 o 1;

20 R¹ representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alquinilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)tio, halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, COOR² y C(O)NR²R³; o R¹ representa un grupo heterociclico-etenilo, heterociclico-

25 alquilo(C₁₋₄) o ariloxi-alquilo(C₁₋₄), en el que dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos en la porción arilo o heterociclico, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4-oxo-4H-cromenilo,

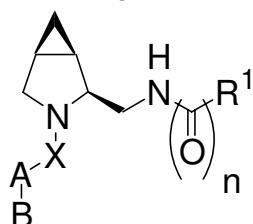
30 2H-cromenilo, cromanilo, 4H-benzo[1,3]dioxinilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, morfolin-4-il-fenilo, piperazin-1-il-fenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, en el que dichos grupos

no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

R² representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

- 5 R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula general (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los centros estereogénicos se encuentran en configuración relativa *cis*



10

Fórmula general (Ia);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

- 15 X representa C(O) o SO₂;

A representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno;

- 20 B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³, C(O)NR²R³ y halógeno;

- 25 o A y B juntos representan un grupo tricíclico;

n representa 0 o 1;

R¹ representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄),

- 30 halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR²R³, N(R²)C(O)R³ y C(O)NR²R³; o R¹ representa un grupo heterociclico-etenilo, heterociclico-alquilo(C₁₋₄) o ariloxi-alquilo(C₁₋₄), en el que

- dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos en la porción arilo o heterociclico, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y NR²R³; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-5
benzo[1,4]dioxinilo o 4-oxo-4H-cromenilo, en el que dichos grupos no están sustituidos o están mono-sustituidos en el anillo aromático con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;
R² representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y
R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que A representa heterociclico, en el que el heterociclico no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en 15 alquilo(C₁₋₄) y NR²R³;
B representa arilo, en el que el arilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno; y
R¹ representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está 20 independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-5
benzo[1,4]dioxinilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25
5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A representa un grupo oxazolilo, tiazolilo, pirimidilo o pirazinilo, en el que dichos grupos no están sustituidos o están mono-sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y NR²R³;
30 B representa fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está independientemente mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno; y
R¹ representa un grupo fenilo, naftilo, benzofuranilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, 35 bencimidazolilo o benzotiofenilo, en el que dichos grupos no están sustituidos o están

independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X representa C(O);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n representa 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 o 7, en el que A representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alquinilo(C₂₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo, alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6 a 8, en el que B representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), ciano, trifluorometilo, NR²R³ y halógeno;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6 a 9, en el que

30 R¹ representa arilo o heterociclico, en el que el arilo o heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo y COOR²; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 4H-

benzo[1,3]dioxinilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, en el que dichos grupos no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6 a 10, en el que

A representa arilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono-sustituido, en el que el 10 sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquil(C₃₋₆)-etinilo o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6 a 10, donde

15 A representa heterociclico, en el que el heterociclico no está sustituido o está mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

20 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o 6 a 12, en el que

B representa fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que 25 consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o 6 a 13, en el que

30 R¹ representa heterociclico, en el que el heterociclico no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o 6 a 13, en el que

R¹ representa arilo, en el que el arilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que

5 consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, hidroxi, ciano y trifluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6 a 13, en el que

10 R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, en el que dichos grupos no están sustituidos o están mono-sustituidos, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o 6 a 14, en el que, en caso de que R¹ represente heterociclilo, dicho heterociclilo es un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo o imidazo[1,2-a]piridilo, en el que dichos grupos no están sustituidos o están mono-sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 a 10, o 12 a 17, en el que, en caso de que A represente heterociclilo, dicho heterociclilo es un grupo tiazol, el cual no está sustituido o está mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquilo(C₁₋₄), hidroxi-alquinilo(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₄), NR²R³ y halógeno;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en: 4-fluoro-N-((1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-benzamida; [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida
10 del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
20 amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
30 ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;

- {(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(9H-fluoren-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;</sup></sup>
- 5 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3-fenil-pirazin-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;
{(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-[5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;</sup></sup></sup>
- 10 10 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;</sup></sup>
- 15 15 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(4'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;</sup></sup>
- 20 20 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;</sup></sup>
- 25 25 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido benzofuran-4-carboxílico;</sup></sup>
- 30 30 [(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-piridin-3-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido
benzofuran-4-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
[(1R<sup>*,2S^{*,5S^{*}})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;</sup></sup></sup>

- $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-}(3\text{-fluoro-fenil)\text{-}2\text{-metil-tiazol-4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-}$
 amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-}(4\text{-etil-fenil)\text{-}2\text{-metil-tiazol-4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida}$
 del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 5 $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}[5\text{-}(4\text{-fluoro-fenil)\text{-}2\text{-metil-tiazol-4-carbonil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-}$
 amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(bifenil-2-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 6-metil-}$
 imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}2\text{-}[(6,7\text{-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)\text{-}metil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}\}\text{-}(2\text{-metil-5-}$
 10 $m\text{-tolil-tiazol-4-il)\text{-}metanona};$
 $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}2\text{-}[(6,7\text{-difluoro-quinoxalin-2-ilamino)\text{-}metil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}\}\text{-}[5\text{-}(4\text{-}$
 fluoro-fenil)\text{-}2\text{-metil-tiazol-4-il]\text{-}metanona};
 $\{(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}2\text{-}[(5\text{-bromo-pirimidin-2-ilamino)\text{-}metil}\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}\}\text{-}(2\text{-metil-5-m-}$
 tolil-tiazol-4-il)\text{-}metanona;
 15 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido naftalen-2-carboxílico};$
 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido naftalen-1-carboxílico};$
 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico};$
 20 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 1H-indol-5-carboxílico};$
 $2\text{-hidroxi-N-}[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-benzamida};$
 25 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico};$
 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido furan-3-carboxílico};$
 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico};$
 30 $3,5\text{-dimetoxi-N-}[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-benzamida};$
 $[(1R^*,2S^*,5S^*)\text{-}3\text{-}(2\text{-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)\text{-}3\text{-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}\}\text{-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico};$

- 2,4-dimetoxi-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;
- 5 [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 10 [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]oxadiazol-5-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 15 [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 20 [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 30 6-isobutil-5-metil-N-[(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-nicotinamida;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- [(1R^{*},2S^{*},5S^{*})-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido quinolin-8-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido quinolin-2-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxina-5-carboxílico;
- 3-bromo-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-
benzamida;
- N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-
trifluorometil-benzamida;
- 25 3-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-
benzamida;
- 3-fluoro-4-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-
2-ilmetil]-benzamida;
- 3,4-dicloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
30 ilmetil]-benzamida;
- 2-cloro-4,5-difluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-
biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2-fluoro-5-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-
ilmetil]-benzamida;

- 3-fluoro-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 5-fluoro-2-metoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 5 2-cloro-3-fluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2,5-dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 10 3,4-dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2,5-dimetoxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- éster metílico del ácido N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-isoftalámico;
- 15 2-cloro-4-fluoro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2-cloro-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 20 3,5-dicloro-4-hidroxi-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 4-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 25 4-metoxi-2-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 4-etil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 4-metoxi-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-30 2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-dimetil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 5-bromo-2-cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;

3-ciano-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;

4-ciano-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;

5 4-cloro-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;

3-yodo-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;

10 2-bromo-3-metil-N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;

15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3,5-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-cromeno-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido croman-8-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del
ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- 10 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
20 amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido quinolin-2-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
30 amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-
amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-ethyl-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 3-bromo-N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-benzamida;
- N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-trifluorometil-benzamida;
- N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-metoxi-benzamida;
- 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-20 amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- 25 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-ethyl-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-30 amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 4-metoxi-quinolin-2-carboxílico;

- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- 5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- 10 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 30 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 3-bromo-N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-benzamida;

N-[(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;

5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;

10 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;

15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;

25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;

30 [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;

N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-bromo-benzamida;

N-[(1R*,2S*,5S*)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-metoxi-benzamida;

5 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-

10 amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;

15 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-

20 amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;

25 {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-

30 amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;

N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-bromo-benzamida;

N-{(1R*,2S*,5S*)-3-[2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-3-metoxi-benzamida;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 10 {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[5-(3-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 15 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-cloro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-metoxi-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-metil-3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 30 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-5-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-5,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[4-metil-2-(4-metil-tiofen-2-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

- [(1R*,2S*,5S*)-3-(4'-fluoro-4,3'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 5 [(1R*,2S*,5S*)-3-(3'-fluoro-6-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-ciclopropiletinil-4-metil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 [(1R,2S,5S)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1R,2S,5S)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 15 [(1R,2S,5S)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-m-tolil-2-trimetilsilaniletinil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R*,2S*,5S*)-3-[2-(3-hidroxi-prop-1-inil)-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [(1R*,2S*,5S*)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico; y
- [(1R*,2S*,5S*)-3-(2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 30 20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para usar como medicamento.
21. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos, del humor, psicóticos y de la

ansiedad; diabetes y trastornos de apetito, gusto, alimentación o bebida; enfermedades hipotalámicas; alteración del ritmo biológico y circadiano; todo tipo de trastornos del sueño; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, que incluyen dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; apnea del sueño; narcolepsia; insomnios idiopáticos; parasomnios; síndromes relacionados con el estrés; hipertrofia prostática benigna; todo tipo de uso y abuso de sustancias psicoactivas; todo tipo de demencia y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; y demás enfermedades relacionadas con disfunciones del sistema de orexina en general.

10 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dichos trastornos del sueño comprenden todo tipo de insomnio, narcolepsia y demás trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de las piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de *jet-lag*; síndrome del trabajo en turnos, síndrome de fase de sueño demorada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

15 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dichas disfunciones cognitivas comprenden déficits en todo tipo de función de la atención, el aprendizaje y la memoria que se producen en forma transitoria o crónica en el adulto joven o en la población geriátrica sanos normales, y además que se producen en forma transitoria o crónica en los trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunes.

20 24. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dichos trastornos de la alimentación comprenden disfunción metabólica; control del apetito desregulado; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa.

25 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho uso y abuso de sustancias psicoactivas comprenden todo tipo de adicciones psicológicas o físicas y su tolerancia relacionada y componentes de dependencia.

30