

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 550**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2019** **PCT/CN2019/079226**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019** **WO19179515**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2019** **E 19771519 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024** **EP 3770148**

54 Título: **Inhibidor de receptor, composición farmacéutica que comprende el mismo y su uso**

30 Prioridad:

23.03.2018 CN 201810244703

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2024

73 Titular/es:

BEIJING TIDE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
No.8 East Rongjing Street BDA
Beijing 100176, CN

72 Inventor/es:

ZHAO, YANPING;
WANG, HONGJUN;
WANG, YEMING;
LI, XIANG;
JIANG, YUANYUAN;
HUANG, HUAI;
LI, FAJIE;
ZHOU, LIYING;
SHAO, NING;
XIAO, FENGPING y
ZOU, ZHENGUANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 989 550 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de receptor, composición farmacéutica que comprende el mismo y su uso

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un inhibidor del receptor de angiotensina II tipo 2 (AT₂), a una composición farmacéutica que comprende el mismo y a su uso para la profilaxis o el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de AT₂ o un síntoma asociado al mismo.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen dos subtipos de receptores de angiotensina II (A-II), a saber, los subtipos AT₁ y AT₂. En el cerebro de rata, los receptores A-II son principalmente de los subtipos AT₂. Los inhibidores específicos de AT₂ son valiosos en el tratamiento de diversas enfermedades cerebrovasculares, cognitivas y del sistema nervioso central (SNC). Además, Los receptores de AT₂ se encuentran en células tumorales neuronales y en células nerviosas humanas transformadas.

Los receptores de AT₂ también están implicados en la diferenciación y regeneración del tejido neuronal y en el mantenimiento de la masa ósea.

En algunos estudios, el antagonismo de los receptores de AT₂ se asocia con el tratamiento del dolor, particularmente dolor inflamatorio y dolor neuropático, dos tipos de dolor que son difíciles de tratar o aliviar. El deterioro de la velocidad de conducción nerviosa también se asocia a lesiones nerviosas y ha estado implicado en neuropatías periféricas, síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, síndrome de Guillain-Barre, distrofia muscular fascioescapulohumeral y hernia discal espinal. El deterioro de la velocidad de conducción nerviosa puede dar lugar a una disminución de las respuestas reflejas y alteraciones de la sensibilidad periférica, tal como parestesia y, en algunos casos, dolor. Se ha demostrado que los inhibidores de los receptores de AT₂ restablecen la velocidad de conducción nerviosa.

La proliferación celular y la angiogénesis son funciones biológicas importantes en tejidos normales. Sin embargo, la proliferación celular incontrolada y la angiogénesis pueden dar lugar a un tumor y a otros trastornos proliferativos. Los inhibidores de los receptores de AT₂ han demostrado tener actividad antiproliferativa.

La osteoporosis es un problema importante en la población de edad avanzada, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Las terapias actuales para la osteoporosis se basan en la administración de suplementos de calcio. Sin embargo, el control de la formación y la resorción óseas es complejo. Se ha demostrado que los inhibidores de los receptores de AT₂ aumentan la masa ósea.

El papel de los receptores de AT₂ en la modulación del crecimiento neuronal y los efectos asociados de los inhibidores de los receptores de AT₂ en la reducción del crecimiento neuronal, indica que los inhibidores de los receptores de AT₂ pueden ser agentes terapéuticos útiles en enfermedades caracterizadas por una regeneración nerviosa aberrante.

Los receptores de AT₂ también se encuentran en los órganos reproductores de las hembras de mamíferos, incluyendo el útero y los ovarios. Se ha señalado el papel de la angiotensina II en los procesos que conducen a la ovulación.

El documento WO 9220661 divulga ciertas diacilpiperazinas definidas por una estructura general (I) que son: antagonistas de la angiotensina II (A-II) selectivos para el subtipo de tipo 2 (AT₂) útiles en el tratamiento de trastornos cerebrovasculares, cognitivos y del SNC; antagonistas de los receptores de taquiquinina útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del dolor o la migraña; y bloqueadores de los canales de calcio útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares tales como angina, hipertensión o isquemia.

WU, M.T. et al., en "Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Novel Series of Non- Peptide AT 2-Selective Angiotensin II Receptor Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (19931231), vol. 3, n.º 10, páginas 2023 - 2028, describe una serie de ácidos 1,4-disustituidos-piperazina-2-carboxílicos como antagonistas de la angiotensina II no peptídicos selectivos para AT₂ con potencia nanomolar o subnanomolar. Se señala que L-159.686 [ácido (S)-1,4-bis(N,N-difenilcarbamoil)piperazin-2-carboxílico; CI50 de AT₂ 1,5 nM, CI50 de AT₁ >100,000 nM] tiene suficiente biodisponibilidad oral y semivida en ratas para su uso como herramienta farmacológica *in vivo*.

BERELLINI, G. et al., en "Pharmacophore, Drug Metabolism, and Phannacokinetics Models on Non Peptide AT1, AT2, and AT1/AT2 Angiotensin II Receptor Antagonists", J. Med. Chem., vol. 48, n.º 13, páginas 4389 - 4399, se refiere a antagonistas no peptídicos del receptor de angiotensina II, y se aplica un análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales para derivar las características químicas que guían la selectividad para AT₁ y AT₂ o la unión mixta al receptor de AT₁/AT₂. También se describen algunas propiedades farmacocinéticas y metabólicas de ciertos

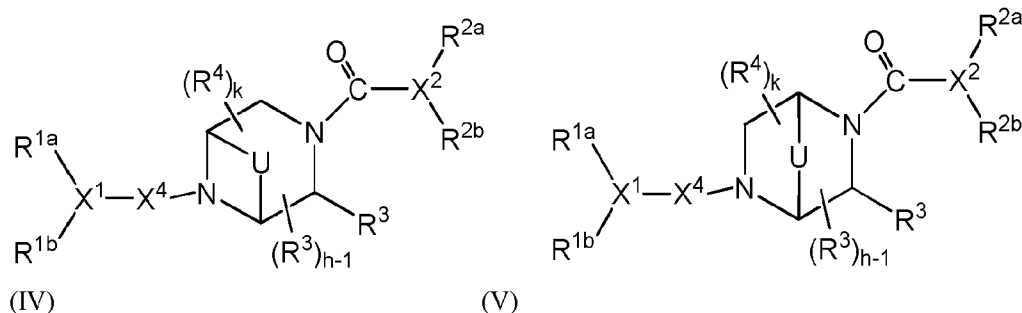
compuestos.

Sumario de la invención

- 5 La materia objeto para la que se solicita protección es como se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia a una "divulgación" o una "realización" que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones está presente únicamente con fines explicativos y no forma parte de la invención.

10 La presente invención proporciona un compuesto para su uso como un inhibidor del receptor de AT₂, que muestra una excelente actividad inhibidora sobre los receptores de AT₂ y excelentes propiedades tales como mejores propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, solubilidad, estabilidad física y química), propiedades farmacocinéticas mejoradas (por ejemplo, biodisponibilidad mejorada, semivida y duración de acción adecuadas), y una mayor seguridad (baja toxicidad y/o menos efectos secundarios, amplia ventana terapéutica). Más particularmente, el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora selectiva sobre los receptores de AT₂, en comparación con los receptores de AT₁.

20 Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (IV) o de fórmula (V):



en donde:

- 25 U se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquileo C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenilo C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R^{1a}, R^{1b}, X¹ y X⁴ se definen como se indica a continuación:

- 30 1) R^{1a}, R^{1b} junto con X¹ al que están unidos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 14 miembros; y

X⁴ es un enlace directo;

o

- 35 2) R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈, en donde uno cualquiera de los restos CH₂ en el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈ se reemplaza opcionalmente por O o S; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alqueno C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alqueno C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alqueno C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alqueno C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

- 40 R^{1b} no existe, o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a};

X¹ no existe, o es CR¹⁰ o N;

o

- 45 R^{1b} y X¹ juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ bivalente saturado o parcialmente insaturado o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros bivalente saturado o parcialmente insaturado;

- X⁴ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo; C(=O); S(=O)₂; O; S; NR¹⁰; y -OC(=O)-, -SC(=O)-, -O-S(=O)₂-, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)₂-, en donde O, S, NR¹⁰ están conectados a X¹; preferiblemente es un enlace directo, C(=O), S(=O)₂, -OC(=O)-, -O-S(=O)₂-, -NR¹⁰-C(=O)- o -NR¹⁰-S(=O)₂-, con la condición de que: cuando X⁴ es un enlace directo, X¹ es CR¹⁰ o N;

o

- 50 3) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀; grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y un átomo de anillo disponible en R^{1a} está conectado a un átomo de anillo disponible en R^{1b} a través del grupo Y, de tal manera que R^{1a} y R^{1b} junto con X¹ al que están unidos forman un sistema de anillo condensado saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido que contiene 3 o más anillos;

- 55 X¹ es CR¹⁰ o N;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O); S(=O)_y; O; S; NR¹⁰; y -OC(=O)-, -SC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y-, en donde O, S, NR¹⁰ están conectados a X¹; preferiblemente es C(=O) o S(=O)_y; y

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquileo C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R^{2a}, R^{2b} y X² se definen como se indica a continuación:

(2) R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquileo C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquileo C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

R^{2b} no existe, o se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, en donde uno cualquiera de los restos CH₂ en el alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈ se reemplaza opcionalmente por O o S; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquileo C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquileo C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

X² no existe, o es CR¹⁰ o N;

o

R^{2b} y X² juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ bivalente saturado o parcialmente insaturado o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros bivalente saturado o parcialmente insaturado;

o

(3) R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀; grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y un átomo de anillo disponible en R^{2a} está conectado a un átomo de anillo disponible en R^{2b} a través del grupo Z, de tal manera que R^{2a} y R^{2b} junto con X² al que están unidos forman un sistema de anillo condensado saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido que contiene 3 o más anillos;

X² es CR¹⁰ o N; y

Z se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquileo C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R³ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²) y -C(=O)OR¹¹;

R⁴ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yR¹¹, -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹S(=O)_zOR¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)_yR¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-R¹¹, -alquileo C₁₋₆-OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alquileo C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_xR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yOR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)_yR¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alquileo C₁₋₆-NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹², en cada caso, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-S-, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂;

h y k son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

los anteriores alquilo, alquileo, alquenilo, alquenileno, alquinilo, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo, en cada caso, están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³, en donde R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -P(O)R¹¹R¹², -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yR¹¹, -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹S(=O)_zOR¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)_yR¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-R¹¹, -alquileo C₁₋₆-OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alquileo C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_xR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yOR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)_yR¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alquileo C₁₋₆-NR¹¹R¹², y en donde el alquilo,

alquileo, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo citados para el sustituyente R¹³ están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, hidroxialquilo C₁₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₆, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y en donde el grupo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cuando es un sustituyente, está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de C del anillo, o cuando sea posible, a través de un átomo de N del

anillo;

x, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2;

y y z, en cada caso, son cada uno independientemente 1 o 2.

- 5 Los expertos en la materia entienden que la expresión anterior "X¹ no existe" pretende indicar que R^{1a} y R^{1b} (cuando está presente) está conectado directamente a X⁴, y la expresión "X² no existe" pretende indicar que R^{2a} y R^{2b} (cuando están presentes) están conectados directamente a X⁵.

- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable,

- 15 éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y la composición farmacéutica está preferiblemente en forma de preparación sólida, semisólida, líquida o gaseosa.

- 20 Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso como inhibidor del receptor de AT₂.

- 25 Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso como inhibidor del receptor de AT₂.

- 30 La presente invención permite la profilaxis o el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de AT₂ o un síntoma asociado con el mismo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención.

- 35 La presente invención permite un método para regular una función reproductora asociada a los receptores de AT₂ en una paciente femenina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

40 Definiciones

- 45 A menos que se defina de otra manera en el contexto, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento pretenden tener el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia. Las referencias a las técnicas empleadas en el presente documento pretenden referirse a las técnicas tal como se entienden comúnmente en la técnica, incluidas las variaciones en estas técnicas o sustituciones de técnicas equivalentes que serán evidentes para un experto en la materia. Si bien se cree que los siguientes términos serán fácilmente entendidos por un experto en la materia, no obstante, para ilustrar mejor la presente invención, se exponen las siguientes definiciones.

- 50 Los términos "contiene", "incluye", "comprende", "tiene" o "se refiere a", así como otras variaciones usadas en el presente documento son inclusivas o abiertas, y no excluyen elementos o etapas de método adicionales no mencionadas.

- 55 Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a un hidrocarbilo divalente saturado, preferiblemente se refiere a un hidrocarbilo divalente saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno o butileno.

- 60 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se define como un hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado. En algunas realizaciones, alquilo tiene 1-12, particularmente 1-8 ("alquilo C₁₋₈") átomos de carbono, por ejemplo, 1-6 ("alquilo C₁₋₆"), 1-4 ("alquilo C₁₋₄") átomos de carbono, más particularmente, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₈" se refiere a un grupo lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo, 1-octilo), que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 3) sustituyentes adecuados como halógeno (en cuyo caso el grupo puede denominarse "alquilo halogenado") (por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CCl₃,

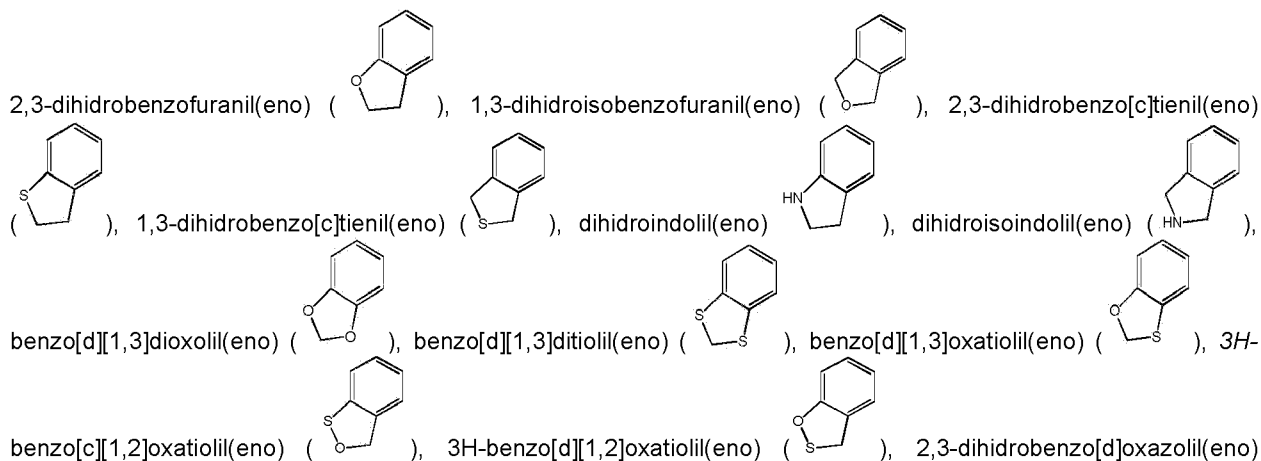
C_2F_5 , C_2Cl_5 , CH_2CF_3 , CH_2Cl o $-CH_2CH_2CF_3$, etc.). El término "alquilo C_{1-4} " se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono (es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo).

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un hidrocarbilo monovalente lineal o ramificado que tiene un doble enlace y 2-8 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-8} ", tal como "alquenilo C_{2-6} "). El alquenilo es, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, heptenilo y octenilo. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo alquenileno, el compuesto puede existir como la forma pura E (entgegen), la forma pura Z (zusammen) o cualquier mezcla de las mismas.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarbilo monovalente que contiene uno o más enlaces triples, y que tiene preferiblemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo.

Como se usa en el presente documento, los términos "hidrocarbilo cíclico", "hidrocarbilo cíclico" y "anillo de hidrocarburo" se refieren a un anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado (es decir, "cicloalquileno" y "cicloalquilo") o insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) que tiene, por ejemplo, 3-10 (adecuadamente que tiene 3-8, y más adecuadamente que tiene 3-6, tal como 5-6 o 5-7) átomos de carbono en el anillo, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropil(eno) (anillo), ciclobutil(eno) (anillo), ciclopentil(eno) (anillo), ciclohexil(eno) (anillo), cicloheptil(eno) (anillo), ciclooctil(eno) (anillo), ciclonoil(eno) (anillo), ciclohexenil(eno) (anillo) y similares.

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclilo", "heterociclileno" y "heterociclo" se refieren a un grupo monocíclico o bicíclico saturado (es decir, heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) que tiene, por ejemplo, 3-10 (adecuadamente que tiene 3-8, y más adecuadamente que tiene 3-6; o adecuadamente que tiene 8-10, y más adecuadamente que tiene 9 o 10) átomos de anillo, en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y los átomos de anillo restantes son C. Por ejemplo, "heterociclil(eno) de 3 a 10 miembros" o "heterociclo de 3 a 10 miembros" se refiere a heterociclil(eno) monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado o heterociclo que tiene 2-9 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) átomos de carbono en el anillo y uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos de heterociclileno monocíclico, heterociclilo y heterociclo incluyen, pero sin limitación, oxiranil(eno), aziridinil(eno), azetidilil(eno), oxetanil(eno), tetrahidrofuranil(eno), dioxolinil(eno), pirrolidinil(eno), pirrolidonil(eno), imidazolidinil(eno), pirazolidinil(eno), pirrolinil(eno), tetrahidropiranil(eno), piperidinil(eno), morfolinil(eno), ditianil(eno), tiomorfolinil(eno), piperazinil(eno) o tritanil(eno). Otros ejemplos de heterociclo monocíclico y heterociclilo incluyen, pero sin limitación: tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo (por ejemplo pirrolidin-1-ilo), oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-oxatolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo (tal como morfolino), tiomorfolinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,3-oxazinano (1,3-oxazinano), 1,3-tiazinano (1,3-tiazinano), liexahidropirimidilo, 1,3-oxatiano (1,3-oxatiano), 1,4-oxatiano (1,4-oxatiano), 1,3-diazepanilo (1,3-diazepano), 1,4-diazepanilo (1,4-diazepano), 1,3-oxazepanilo (1,3-oxazepano), 1,3-tiazepanilo (1,3-tiazepano). Heterociclileno bicíclico, heterociclilo y heterociclo incluyen sistemas de anillo espiro, sistemas condensados (por ejemplo benzo-condensados) o sistemas puenteados. Heterociclileno, heterociclilo y heterociclo benzocondensados se refieren al heterociclileno, heterociclilo y heterociclo mencionados anteriormente condensados con benceno, por ejemplo, un derivado benzo de un grupo monocíclico saturado o parcialmente insaturado con 3-6 (adecuadamente con 4-6, más adecuadamente 5-6) átomos de anillo, en donde 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S y los átomos de anillo restantes son C (es decir, "heterociclileno, heterociclilo y heterociclo benzocondensado de 7 a 10 miembros"), incluyendo, por ejemplo,



-), 2,3-dihydrobenzo[d]thiazolil(eno) (), 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolil(eno) (), 2,3-dihidrobenzo[d]isoxazolil(eno) (), 1,3-dihidrobenzo[c]isoxazolil(eno) (), 2,3-dihidro-1H-indazolil(eno) (), cromanil(eno) (), 2H-cromenil(eno) (), 4H-cromenil(eno) (), dihidrobenzotipiranil(eno) (), 2H-tiocromenil(eno) (2H-tiocromeno,), 4H-benzotipiranil(eno) (4H-tiocromeno,), 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinil(eno) (), 1,2,4a,8a-tetrahidroquinolinil(eno) (), 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroisoquinolinil(eno) (), 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinoxalinil(eno) (), 1,4,4a,8a-tetrahidroquinoxalinil(eno) (), 1,2,3,4,4a,8a-liexahidroquinazolinil(eno) (), 2,4,4a,8a-tetrahidro-1H-benzo[d][1,3]oxazinil(eno) (), 3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinil(eno) (), benzo[e][1,3]oxazinil(eno) (), 2,4,4a,8a-tetrahidro-1H-benzo[d][1,3]tiazinil(eno) (), 3,4,4a,8a-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]tiazinil(eno) (), benzo[e][1,3]tiazinil(eno) (). Los sistemas puenteados también incluyen, por ejemplo, 8-azaspiro[4.5]decano, 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano. Heterociclileno, heterociclilo y heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, los términos "aril(eno)" y "anillo aromático" se refieren a un grupo aromático monocíclico con todos los miembros carbono o policíclico de anillo condensado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, los términos "aril(eno) C_{6-10} " y "anillo aromático C_{6-10} " se refieren a un grupo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenil(eno) (anillo de benceno) o naftil(eno) (anillo de naftaleno). Aril(eno) o anillo aromático está opcionalmente sustituido con uno o más (tal como 1 a 3) sustituyentes adecuados (por ejemplo, halógeno, -OH, -CN, -NO₂ y alquilo C₁₋₆, etc.).

Como se usa en el presente documento, los términos "heteroaril(eno)" y "anillo heteroaromático" se refieren a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo, particularmente 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 9 o 10 átomos de carbono, y que contiene al menos un heteroátomo (tal como O, N o S), que pueden ser iguales o diferentes. Además, en cada caso, puede estar benzocondensado. En particular, "heteroaril(eno)" o "anillo heteroaromático" se selecciona del grupo que consiste en tienil(eno), furil(eno), pirrolil(eno), oxazolil(eno), tiazolil(eno), imidazolil(eno), pirazolil(eno) (por ejemplo 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo y 5-pirazolilo), isoxazolil(eno), isotiazolil(eno), oxadiazolil(eno), triazolil(eno), tetrazolil(eno) (por ejemplo 1-tetrazolilo o 5-tetrazolilo), tiadiazolil(eno), etc., y derivados benzo de los mismos; o piridinil(eno), piridazinil(eno),

pirimidinil(eno), pirazinil(eno), triazinil(eno), etc., y derivados benzo de los mismos. Otros ejemplos de "heteroaril(eno)" o "anillo heteroaromático" también incluyen pirrolopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, purinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" preferiblemente significa alquilo sustituido con arilo o heteroarilo, en donde el arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen en el presente documento. Normalmente, el grupo arilo puede tener de 6 a 14 átomos de carbono, el grupo heteroarilo puede tener de 5 a 14 átomos de anillo y el grupo aralquilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo aralquilo ilustrativos incluye, pero sin limitación, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se define para incluir F, Cl, Br o I.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 átomos de carbono y al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, que puede comprender opcionalmente además uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O, C=O, S, S=O y S(=O)₂. El heterociclo que contiene nitrógeno está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno y de cualquier otro átomo de anillo en dicho heterociclo que contiene nitrógeno. El heterociclo que contiene nitrógeno está opcionalmente benzocondensado, y preferiblemente está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno en dicho heterociclo que contiene nitrógeno y cualquier átomo de carbono en el anillo de benceno condensado.

El término "sustituido" significa que uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida de que haya alguno) pueden ser reemplazados por separado y/o juntos por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida de que haya alguno) pueden reemplazarse cada uno por un sustituyente opcional independientemente seleccionado.

Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independiente del otro u otros. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del otro u otros sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "uno o más" significa uno o más de uno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 10) según sea razonable.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquiera de los átomos que forman el anillo en ese anillo que sean sustituibles, incluyendo los átomos disponibles en el puente cuando el anillo sustituible es un anillo puenteado.

La presente invención también incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables, que son idénticos a los de la presente invención salvo que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como ²H, ³H; carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C; cloro, tales como ³⁶Cl; flúor, tales como ¹⁸F; yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I; nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N; oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O; fósforo, tales como ³²P; y azufre, tales como ³⁵S. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos (por ejemplo, ensayos). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ³H y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente por procesos análogos a los descritos en los Esquemas adjuntos y/o en los Ejemplos y Preparaciones, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que

el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, acetona-d₆ o DMSO-d₆.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros con al menos un centro asimétrico. Un compuesto que tiene uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) centros asimétricos puede dar lugar a una mezcla racémica, enantiómero individual, mezcla de diastereómeros y diastereómero individual. Ciertas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De manera similar, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferentes en equilibrio rápido (generalmente denominado tautómero). Los ejemplos típicos de un tautómero incluyen un tautómero ceto-enol, tautómero fenol-ceto, tautómero nitroso-oxima, tautómero imine-enamina y similares. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción (tal como el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 %) se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los enlaces carbono-carbono del compuesto de la presente invención pueden representarse en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña continua (▴) o una línea discontinua (⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en un átomo de carbono, están incluidos. El uso tanto de una cuña sólida como de una cuña punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que el estereoisómero mostrado está presente. Cuando está presente en compuestos racémicos, se utilizan cuñas sólidas y punteadas para definir estereoquímica relativa, en lugar de estereoquímica absoluta. A menos que se indique otra cosa, se pretende que el compuesto de la invención pueda existir en forma de estereoisómeros, que incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropisómeros y mezclas de los mismos. El compuesto de la presente invención puede mostrar más de un tipo de isomería, y consistir en mezclas de las mismas (tales como racematos y pares diastereoisómeros).

La presente invención incluye todas las formas cristalinas o polimorfos posibles del compuesto de la presente invención, ya sea como un único polimorfo o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

También debe entenderse que, ciertos compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento en una forma libre o, cuando sea apropiado, en una forma de un derivado farmacéuticamente aceptable. En la presente invención, el derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, N-óxido, metabolito o profármaco, que puede proporcionar directa o indirectamente el compuesto de la presente invención o un metabolito o residuo del mismo después de administrarse a un paciente que lo necesite. Por lo tanto, "el compuesto de la presente invención" mencionado en el presente documento también significa que incluye diversas formas de derivados del compuesto que se ha mencionado anteriormente.

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluye una sal de adición de ácidos y una sal de adición de bases del mismo.

Una sal de adición de ácidos adecuada se forma a partir de un ácido que forma una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, alcanforsulfonato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, sulfato de metilo, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato.

Una sal de adición de bases adecuada se forma a partir de una base que forma una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos incluyen aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wennuth (Wiley-VCH, 2002). El método para preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención es conocido por un experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "éster" se refiere a los derivados de los compuestos de las distintas fórmulas de la presente solicitud, que incluyen ésteres fisiológicamente hidrolizables (que pueden hidrolizarse en condiciones fisiológicas para liberar los compuestos de la presente invención en forma de ácidos o alcoholes libres). El propio compuesto de la presente invención también puede ser ya un éster.

El compuesto de la presente invención puede existir en forma de un solvato (preferiblemente un hidrato), en donde el compuesto de la presente invención contiene un disolvente polar, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de la red cristalina del compuesto. La cantidad del disolvente polar, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica.

Como puede apreciarse por un experto en la materia, no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden

formar N-óxidos ya que el nitrógeno requiere un electrón de par solitario disponible para la oxidación al óxido: un experto en la materia reconocerá aquellos heterociclos que contienen nitrógeno y pueden formar N-óxidos. Un experto en la materia también reconocerá aquellas aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son bien conocidos por un experto en la materia, e incluyen la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de terc-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos se han descrito y revisado ampliamente en la literatura, véase, por ejemplo, T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, págs. 748-750; A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Ed., Academic Press; y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, págs. 390-392, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds. Academic Press.

También se divulga el metabolito del compuesto de la presente invención, concretamente una sustancia formada *in vivo* después de la administración del compuesto de la presente invención.

Un producto de este tipo puede resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, enzimólisis y similares, del compuesto administrado.

Un profármaco del compuesto de la invención, que es un determinado derivado del compuesto de la invención que puede tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismo, pero que, cuando se administra en o sobre el cuerpo, puede convertirse en los compuestos de la invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. En general, dicho profármaco será un derivado funcional del compuesto que se convierte fácilmente *in vivo* en el compuesto con la actividad terapéutica deseada. Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella). El profármaco puede, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades adecuadas presentes en el compuesto de la presente invención por determinados restos conocidos para los expertos en la materia como "pro-restos", como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Durante cualquiera de los procesos para la preparación del compuesto de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas, resultando así en la forma químicamente protegida del compuesto de la presente invención. Esto puede conseguirse mediante grupos protectores convencionales, por ejemplo, los descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

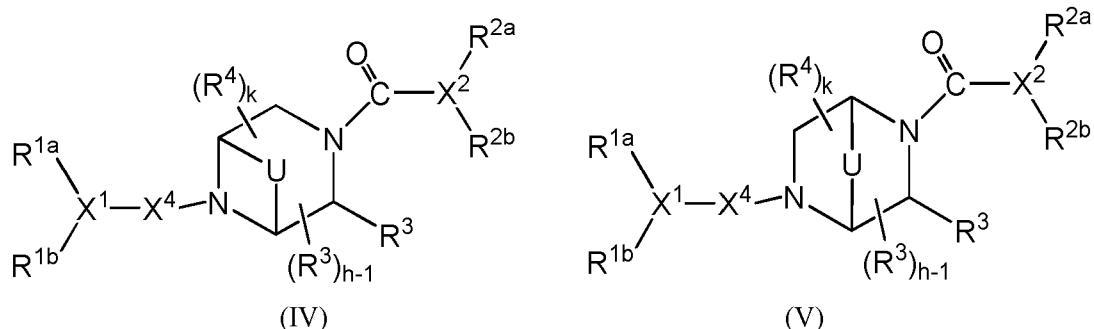
El término "aproximadamente" se refiere a un intervalo dentro de $\pm 10\%$, preferiblemente dentro de $\pm 5\%$ y más más preferiblemente dentro de $\pm 2\%$ del valor especificado.

Realizaciones de la invención

Compuesto

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo como se describe a continuación.

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (IV) o de fórmula (V):



en donde:

U se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquileo C_{1-3} , en el que 1 o 2 restos CH_2 se

reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R^{1a}, R^{1b}, X¹ y X⁴ se definen como se indica a continuación:

- 5 1) R^{1a}, R^{1b} junto con X¹ al que están unidos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 14 miembros; y
X⁴ es un enlace directo;

o

- 10 2) R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, en donde uno cualquiera de los restos CH₂ en el alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈ se reemplaza opcionalmente por O o S; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquilenos C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquilenos C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquilenos C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquilenos C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

R^{1b} no existe, o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a};

X¹ no existe, o es CR¹⁰ o N;

o

- 20 R^{1b} y X¹ juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ bivalente saturado o parcialmente insaturado o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros bivalente saturado o parcialmente insaturado;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo; C(=O); S(=O)_y; O; S; NR¹⁰; y -OC(=O)-, -SC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y-, en donde O, S, NR¹⁰ están conectados a X¹; preferiblemente es un enlace directo, C(=O), S(=O)_y-, -OC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- o -NR¹⁰-S(=O)_y-;

con la condición de que: cuando X⁴ es un enlace directo, X¹ es CR¹⁰ o N;

o

- 25 3) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀; grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y un átomo de anillo disponible en R^{1a} está conectado a un átomo de anillo disponible en R^{1b} a través del grupo Y, de tal manera que R^{1a} y R^{1b} junto con X¹ al que están unidos forman un sistema de anillo condensado saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido que contiene 3 o más anillos;

X¹ es CR¹⁰ o N;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O); S(=O)_y; O; S; NR¹⁰; y -OC(=O)-, -SC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y-, en donde O, S, NR¹⁰ están conectados a X¹; preferiblemente es C(=O) o S(=O)_y; y

- 35 Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquilenos C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R^{2a}, R^{2b} y X² se definen como se indica a continuación:

- 40 (2) R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquilenos C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquilenos C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquilenos C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquilenos C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

R^{2b} no existe, o se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, en donde uno cualquiera de los restos CH₂ en el alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈ se reemplaza opcionalmente por O o S; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquilenos C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquilenos C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquilenos C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquilenos C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

- 50 X² no existe, o es CR¹⁰ o N;

o

R^{2b} y X² juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ bivalente saturado o parcialmente insaturado o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros bivalente saturado o parcialmente insaturado;

o

- 55 (3) R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀; grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y un átomo de anillo disponible en R^{2a} está conectado a un átomo de anillo disponible en R^{2b} a través del grupo Z, de tal manera que R^{2a} y R^{2b} junto con X² al que están unidos forman un sistema de anillo condensado saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido que contiene 3 o más anillos;

- 60 X² es CR¹⁰ o N; y

Z se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquilenos C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

- 65 R³ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²) y -C(=O)OR¹¹;

R⁴ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, nitro, alquilo

C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂R¹², -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂OR¹¹, -S(=O)₂NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹S(=O)₂OR¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)₂R¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alqueno C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)₂R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹², en cada caso, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-S-, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂;

h y k son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

los anteriores alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alqueno, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo, en cada caso, están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³, en donde R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -P(O)R¹¹R¹², -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂R¹², -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂OR¹¹, -S(=O)₂NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹S(=O)₂OR¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)₂R¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alqueno C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)₂R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹², y en donde el alquilo, alqueno, alqueno, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo citados para el sustituyente R¹³ están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, hidroxialquilo C₁₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₆, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y en donde el grupo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cuando es un sustituyente, está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de C del anillo, o cuando sea posible, a través de un átomo de N del anillo;

x, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2;

y y z, en cada caso, son cada uno independientemente 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con el punto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde:

R⁴ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂R¹², -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂OR¹¹, -S(=O)₂NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹S(=O)₂OR¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)₂R¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alqueno C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)₂R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)₂NR¹¹R¹², -C₁₋₆ alqueno-NR¹¹R¹² y -O-C₁₋₆ alqueno-NR¹¹R¹²; y

R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹S(=O)₂NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)₂R¹², -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂OR¹¹, -S(=O)₂NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹S(=O)₂OR¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)₂NR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)₂R¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alqueno C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)₂R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OS(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)₂NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y en donde el alquilo, alqueno, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo citados para el sustituyente R¹³ están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₆, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y en donde el grupo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cuando es un sustituyente, está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de C del anillo, o cuando sea posible, a través de un átomo de N del anillo.

3. El compuesto de acuerdo con el punto 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde U es un enlace sencillo, NR¹⁰, O,

S, metileno, etileno, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ o $-\text{N}=\text{CH}-$; preferiblemente, U es un enlace sencillo, metileno o etileno; y/o

R^3 es heteroarilo de 5 a 7 miembros o $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$; preferiblemente es heteroarilo de 5 a 6 miembros o $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$; más preferiblemente es heteroarilo de 5 a 6 miembros (tal como tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo) o $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$; aún más preferiblemente es tetrazolilo tal como 1-tetrazolilo o 5-tetrazolilo, o COOH , COOCH_3 o $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$; o

R^3 es $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$, preferiblemente $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})_2$, preferiblemente $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-3})$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-3})_2$, más preferiblemente $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$; y/o

R^4 y R^{10} , en cada caso, son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_y\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{OR}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OR}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-S}(=\text{O})_y\text{OR}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OS}(=\text{O})_y\text{R}^{11}$ o $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; preferiblemente H, F, Cl, Br, I, OH, amino, ciano, nitro o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo); y/o

cada uno de R^{11} y R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ; el alquilo, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} .

4. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{13} , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, aralquilo C_{6-12} , $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_y\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{OR}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-R}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OR}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-S}(=\text{O})_y\text{OR}^{11}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-OS}(=\text{O})_y\text{R}^{11}$ o $-\text{alquileno } \text{C}_{1-4}\text{-S}(=\text{O})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; preferiblemente es F, Cl, Br, I, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^{11}$ (preferiblemente, R^{11} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, más preferiblemente un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl), $-\text{SR}^{11}$ (preferiblemente, R^{11} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos), más preferiblemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl), o fenilo; y

preferiblemente, en donde el alquilo, alquileno, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-6} , grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros; preferiblemente F, Cl, OH, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halogenado; o

R^{13} , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{11}\text{R}^{12}$, en donde, preferiblemente, R^{11} y R^{12} , en cada caso, son cada uno independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, preferiblemente un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl, más preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo; y

grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-10} o grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-6} , preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} o grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-6} , preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más OH o halógenos, preferiblemente opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 OH, F o Cl.

5. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} ; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; arilo C_{6-10} ; y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

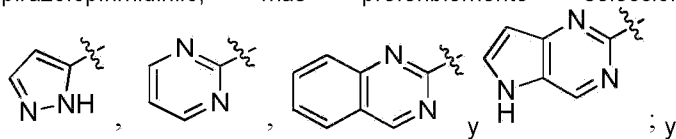
X^4 es un enlace directo.

6. El compuesto de acuerdo con el punto 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} ; grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros; y fenilo; o

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 10 miembros (tal como heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, seleccionándose el heteroarilo del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirazolopirimidinilo,

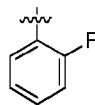
pirazolopiridilo, imidazopiridilo, purinilo; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, pirimidinilo, quinazolinilo y pirazolopirimidinilo; más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en



5 preferiblemente, en donde

R^{13} es un alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} o -alquileo $C_{1-4}-R^{11}$, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, amino, ciano, alquilo C_{1-4} y fenilo; y en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

10 preferiblemente, R^{13} es un alquilo C_{1-4} , fenilo o -alquileo C_{1-4} -fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} y fenilo; o R^{13} es un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y alquilo C_{1-4} ;

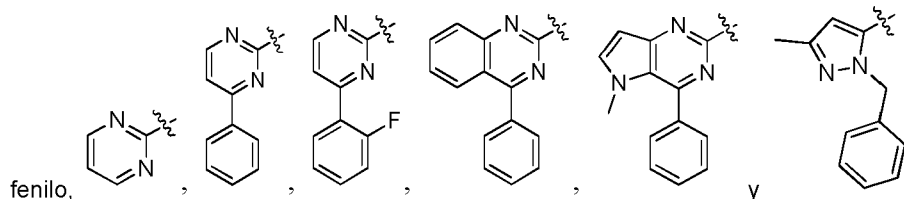


preferiblemente, R^{13} es un fenilo o fluorofenilo (preferiblemente); o

15 R^{13} es un alquilo C_{1-4} o -alquileo C_{1-4} -fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y fenilo;

preferiblemente, R^{13} es metilo o -CH₂-fenilo; o

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo seleccionado del grupo que consiste en



20 7. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{1a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -alquileo C_{1-3} -grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros), -alquilenofenilo C_{1-3} y -alquileo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros); preferiblemente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros (incluyendo grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros), grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros (incluyendo heteroarilo de 5 a 6 miembros), -alquileo C_{1-3} -grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquilenofenilo C_{1-3} y -alquileo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 6 miembros);

30 preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} -O-; halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C_{1-4} o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y

R^{1b} no existe o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a} .

40 8. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4 y 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde R^{1b} no existe, y X^1 no existe.

9. El compuesto de acuerdo con el punto 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X^4 se selecciona del grupo que consiste en C(=O), S(=O)_y, -O-C(=O)-, -S-C(=O)-, -O-S(=O)_y, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y, preferiblemente es C(=O), -O-C(=O)- o -NR¹⁰-C(=O)-.

10. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 7 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

50 R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido);
 5 preferiblemente, R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido);

en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 1, 2, 3 o más R^{13} ;

R^{1b} no existe;

X^1 no existe; y

X^4 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$, $S(=O)_y$, $-OC(=O)-$ y $-NR^{10}-C(=O)-$ y $-NR^{10}-S(=O)_y-$, en donde R^{10} es preferiblemente H o alquileo C_{1-6} ; preferiblemente, X^4 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$, $S(=O)_y$ y $-O-C(=O)-$, y en donde y es preferiblemente 2.

11. El compuesto de acuerdo con el punto 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

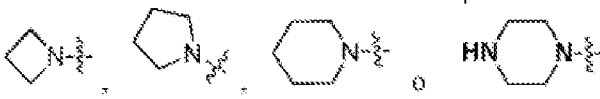
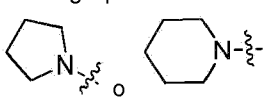
R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

preferiblemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido; o

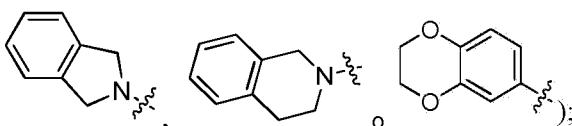
R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en

un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, en donde el grupo hidrocarbilo cíclico es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

un grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo heterocíclico es,

por ejemplo, ; preferiblemente ; un

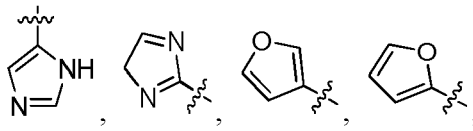
grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo heterocíclico es,

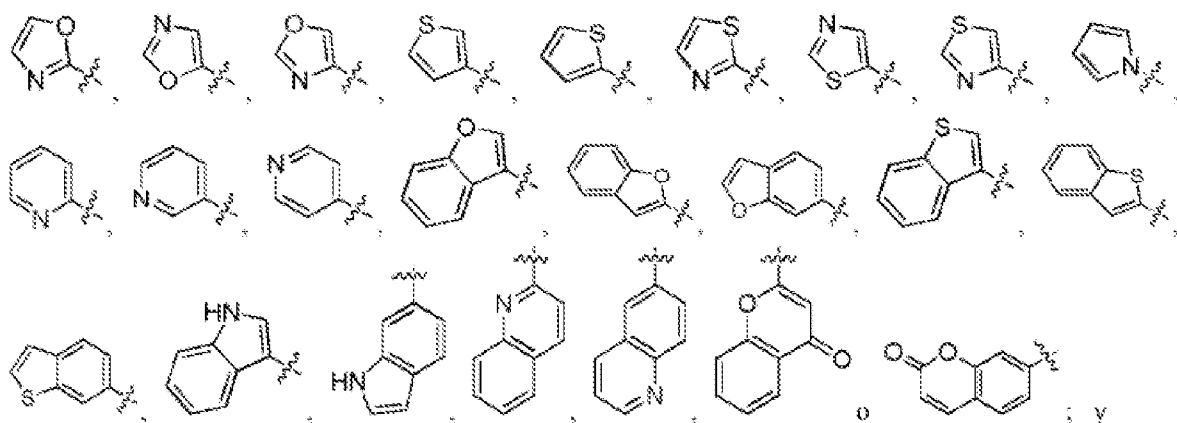
por ejemplo, ;

un fenilo opcionalmente sustituido;

-alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

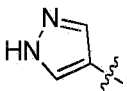
un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido),

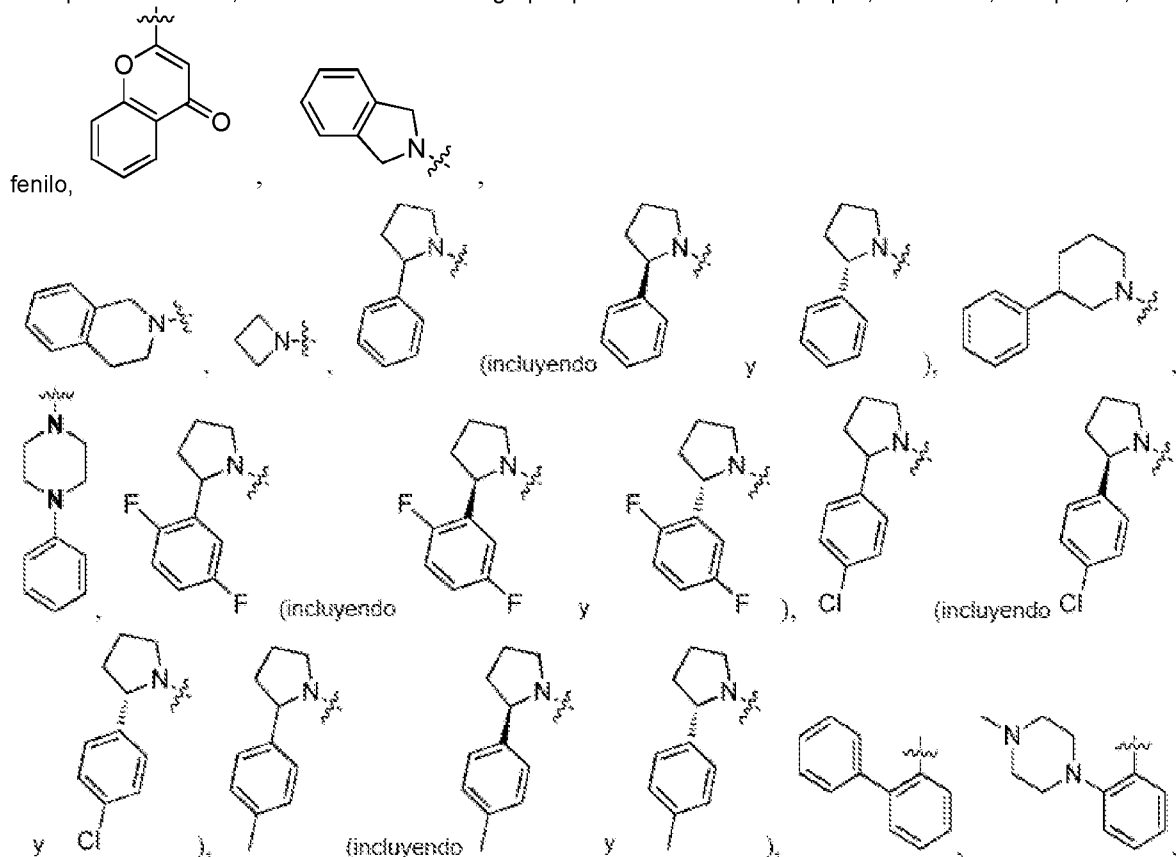
en donde el heteroarilo es, por ejemplo, ;



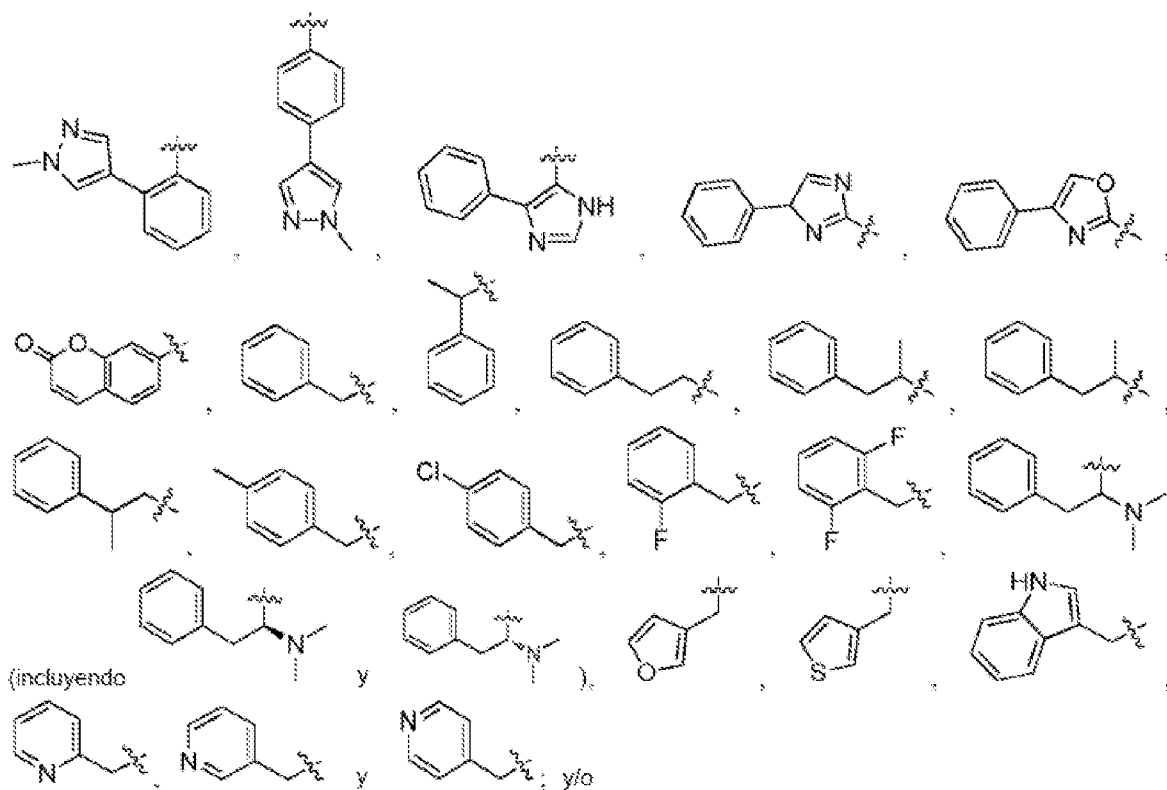
en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} , preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, OH, $-NR^{11}R^{12}$, ciano y alquilo C_{1-4} ; y fenilo, grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, $-NR^{11}R^{12}$, ciano y alquilo C_{1-4} , y en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} (preferiblemente metilo); preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, $-N(CH_3)_2$ y alquilo C_{1-4} ; y fenilo,

10 grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros (tal como ) y heteroarilo de 5 a 6 miembros (tal

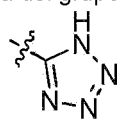
como ) que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y alquilo C_{1-4} ; o más preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,



15



X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O), S(=O)_y y -O-C(=O)-, y en donde y es preferiblemente 2; y/o



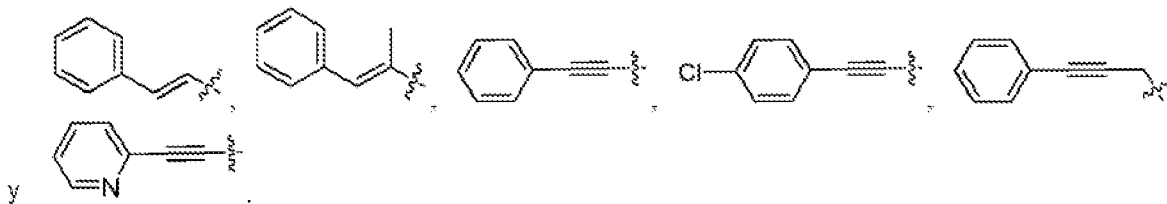
R^3 es COOH o $\text{N}-\text{N}$; y R^4 es H .

5 12. El compuesto de acuerdo con el punto 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X⁴ es un enlace directo; y preferiblemente, en este caso, R^{1a} es -alquilenofenilo C₁₋₃, preferiblemente -CH₂-fenilo.

10 13. El compuesto de acuerdo con el punto 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde:

15 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆ (preferiblemente vinilo, 1-propenilo o 2-propenilo) y alquino C₂₋₆ (preferiblemente etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo), que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más R¹³; preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, amino, ciano y alquilo C₁₋₄; preferiblemente, R¹³ es un fenilo o piridilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl y Br; y

20 X^4 es $C(=O)$ o $-O-C(=O)-$; o
preferiblemente, R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en



14. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1-4 y 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X¹ es CR¹⁰ o N.

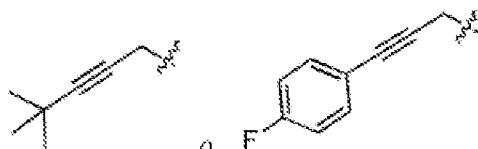
15. El compuesto de acuerdo con el punto 14, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero,

polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X^4 es un enlace directo; preferiblemente, en este caso,

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alqueno C_{2-6} (tal como vinilo, 1-propenilo o 2-propenilo) y alquino C_{2-6} (tal como etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo) que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más R^{13} ; y/o

5 R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} ; preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, amino, ciano y alquilo C_{1-4} ;

10 preferiblemente, R^{13} es un alquilo C_{1-4} o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl y Br; más preferiblemente, R^{13} es un alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo); o un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl y Br;



más preferiblemente, R^{1a} es

15 R^{1b} es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

y/o

X^1 es CH o N, preferiblemente CH.

20 16. El compuesto de acuerdo con el punto 14, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X^4 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$, $S(=O)_2$, $-O-C(=O)-$, $-S-C(=O)-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR^{10}-C(=O)-$ o $-NR^{10}-S(=O)_2-$, preferiblemente es $C(=O)$, $-O-C(=O)-$ o $-NR^{10}-C(=O)-$.

25 17. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 14 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a} , y preferiblemente, X^1 es CH.

30 18. El compuesto de acuerdo con el punto 16, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde:

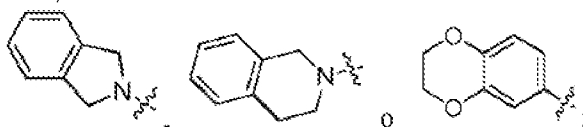
R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo con 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido);

35 preferiblemente, R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo con 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido); o

40 R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido;

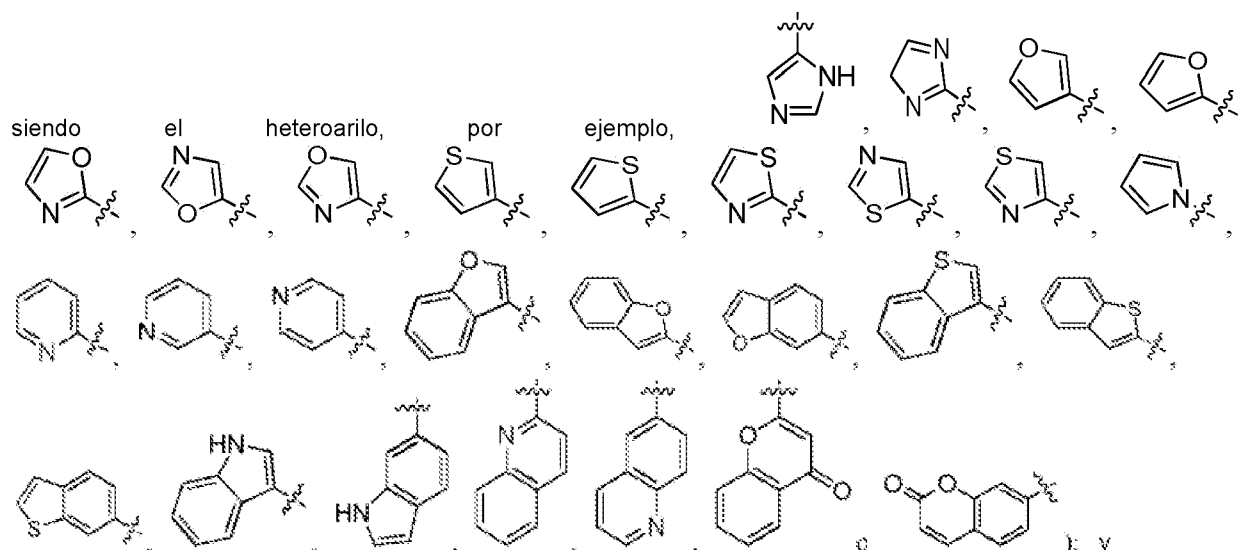
-alquileo C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), siendo el grupo hidrocarbilo cíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

45 -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), siendo el grupo heterocíclico,



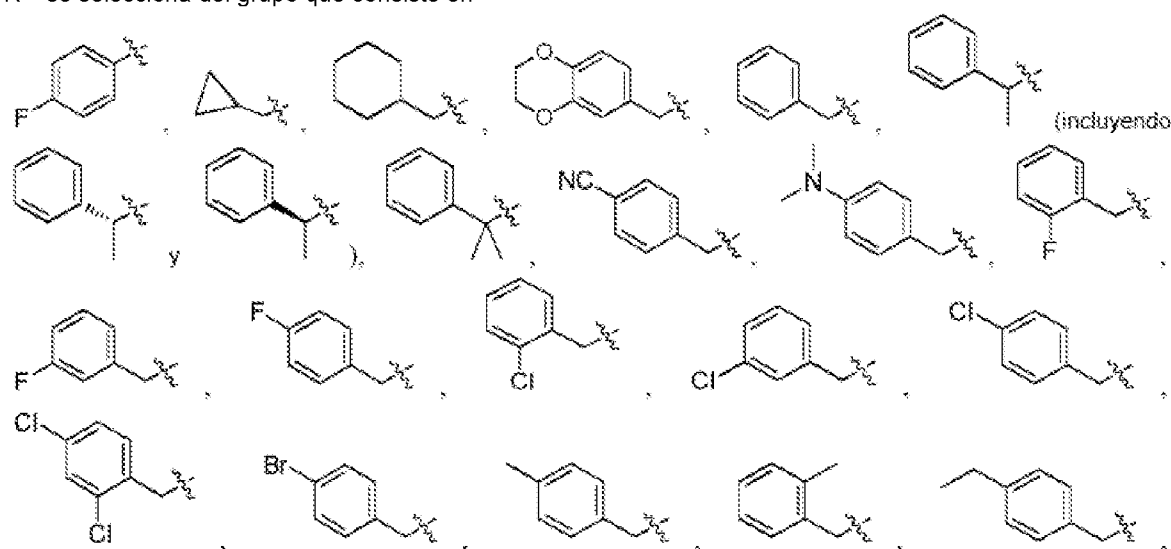
por ejemplo,

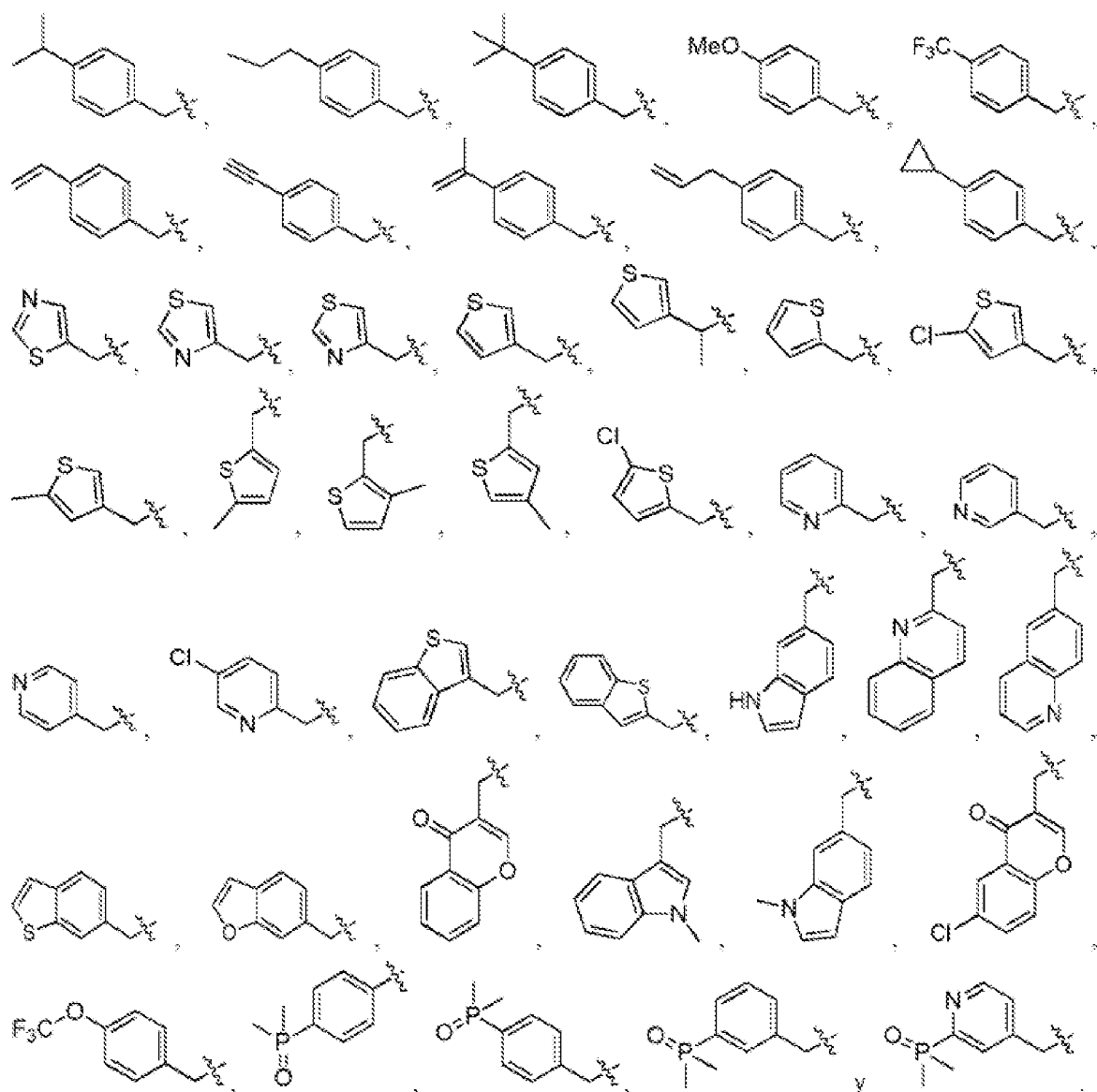
un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido),



en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 2, 3 o más R^{13} ;

- 5 preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-OR^{11}$ (preferiblemente, R^{11} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, más preferiblemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl), $-NR^{11}R^{12}$, ciano y grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} ; y alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más halógenos, y en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} (preferiblemente metilo);
- 10 preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, OH, $-O$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, ciano, grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , alqueno C_{2-4} y alquino C_{2-4} ; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más F, Cl o Br;
- más preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, ciano, ciclopropilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propenilo, 2-propinilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo y CF_3 ; o
- 15 R^{13} , en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-P(O)R^{11}R^{12}$, en donde, preferiblemente, R^{11} y R^{12} , en cada caso, son cada uno independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, preferiblemente un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl, más preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo; y
- 20 grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-10} o grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-6} , preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} o grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-6} , preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más OH o halógenos, preferiblemente opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 OH, F o Cl; o
- R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en





19. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera del punto 18, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde R^{1b} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en H, un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), y -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

preferiblemente, R^{1b} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en H, un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, -alquileo C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido) y -alquileo C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido;

más preferiblemente, R^{1b} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en

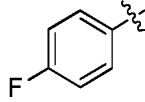
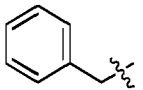
H, fenilo;

un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, siendo el alquilo, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo;

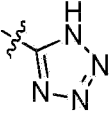
un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7}), siendo el grupo hidrocarbilo cíclico, por ejemplo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo o ciclohexilo; y -alquileo C_{1-3} -fenilo; y

en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 1, 2, 3 o más R^{13} ;

en donde R^{13} se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-4} , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br y metilo; preferiblemente, R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en H,

metilo, etilo, isopropilo, CF_3CH_2 , ciclopropilo, , fenilo, ,  y .

20. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 18 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X^1 es CH o N, preferiblemente N; y/o X^4 se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y S(=O)_y , y en donde y es preferiblemente 2; y/o

 ; y R^4 es H.

21. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

preferiblemente, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido; y/o

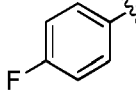
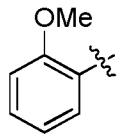
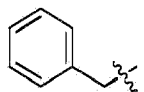
R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

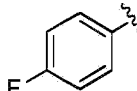
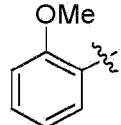
preferiblemente, R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido;

en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} ;

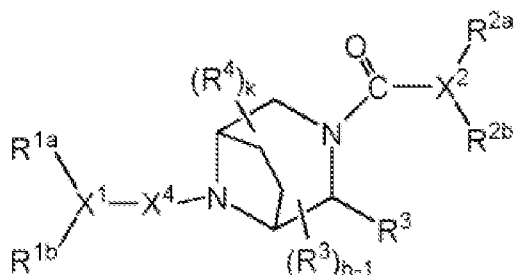
preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en halógeno y $-\text{OR}^{11}$, y en donde R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-4} (preferiblemente metilo);

preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br y $-\text{OCH}_3$;

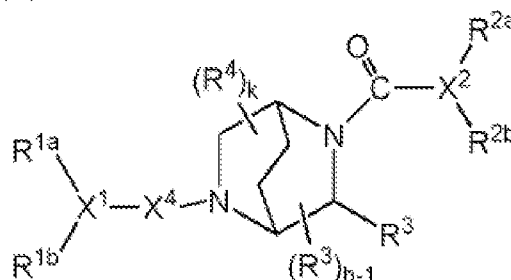
más preferiblemente, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, ,  y .

y/o R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en metilo, fenilo,  y .

22. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 18 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (II) o de fórmula (III):



fórmula (II)



fórmula (III)

en donde R^{1a} , R^{1b} , X^1 , X^4 , R^{2a} , R^{2b} , X^2 , R^3 , R^4 , h y k son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21.

23. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{1a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C_{1-3} -grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , -alquileo C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -

alquilenofenilo C₁₋₃ y -alquileo C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 6 miembros),
preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-O-; halógeno (incluyendo F, Cl, Br
e I); y alquilo C₁₋₄ o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, y

R^{1b} y X¹ juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇ bivalente o un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7
miembros bivalente, en donde:

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y 1-hexilo;

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo,
3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo y 2-hexenilo;

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-butenilo, 3-
butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo y 3-hexinilo;

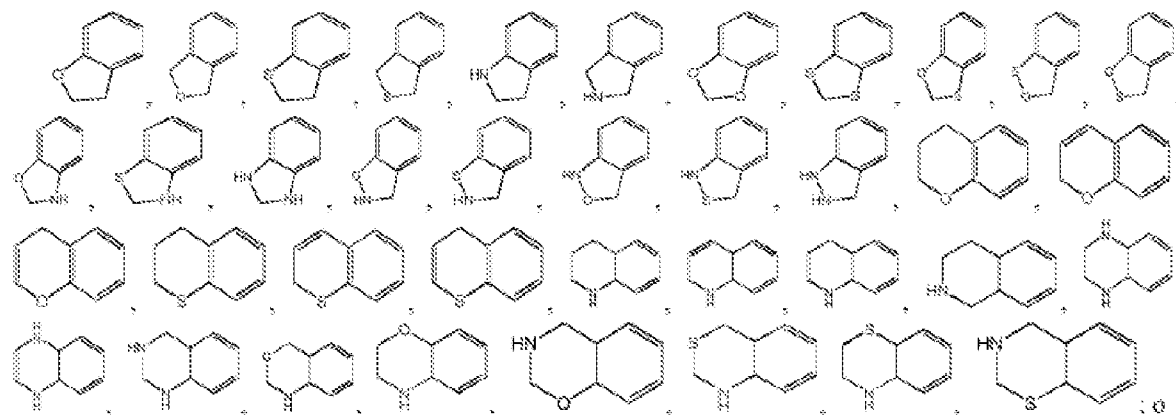
el -alquilenofenilo C₁₋₃ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en bencilo y fenetilo;

el grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

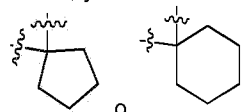
el grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en
tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo (por ejemplo pirrolidin-1-ilo), oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo,
1,3-dioxolanilo, 1,3-oxatolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo (tal como morfolino), tiomorfolinilo, tetrahydro-
2H-piraniilo, tetrahydro-2H-tiopianilo, 1,3-oxazinanilo (1,3-oxazinano), 1,3-tiazinanilo (1,3-tiazinano),
liexahidropirimidilo, 1,3-oxatiano (1,3-oxatiano), 1,4-oxatiano (1,4-oxatiano), 1,3-diazepanilo (1,3-diazepano), 1,4-
diazepanilo (1,4-diazepano), 1,3-oxazepanilo (1,3-oxazepano), 1,3-tiazepanilo (1,3-tiazepano);

el heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en tienilo, furilo, pirroloilo,
oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo (tal como 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo), isoxazolilo,
isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo; y/o

el grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros se selecciona preferiblemente del grupo que consiste
en



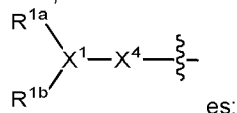
preferiblemente, R^{1a} es fenilo; y

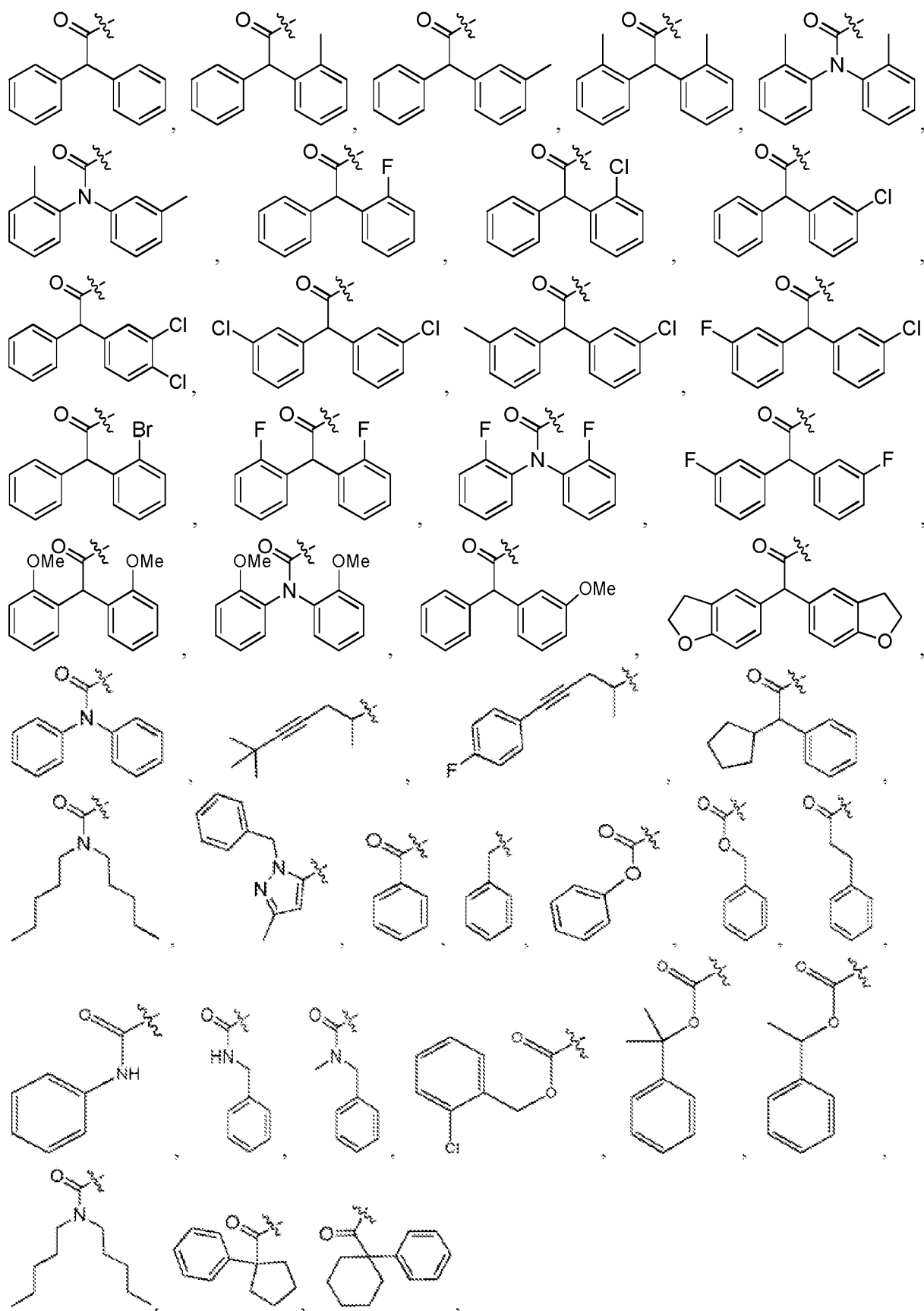


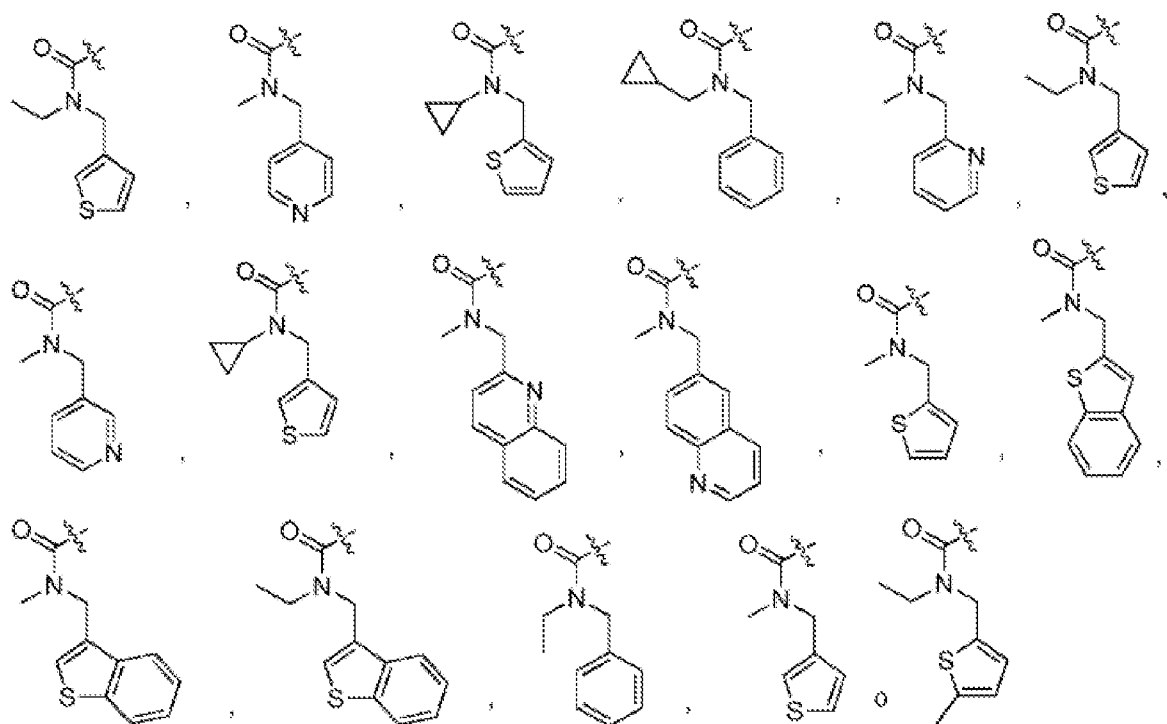
R^{1b} y X¹ juntos forman

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y S(=O)_y.

24. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable,
éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde



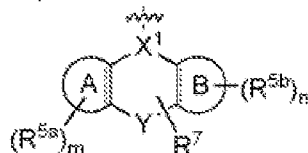




25. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde Y es un enlace sencillo, NR^{10} , O, S, metileno, etileno, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-S}-$, $-\text{S-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-NR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{-CH}_2-$, $-\text{CH=CH}-$, $-\text{CH=N-}$ o $-\text{N=CH-}$; y/o

el sistema de anillo condensado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que comprende 3 o más anillos

que está formado por R^{1a} y R^{1b} junto con X^1 al que están unidos tiene una estructura de fórmula (a):



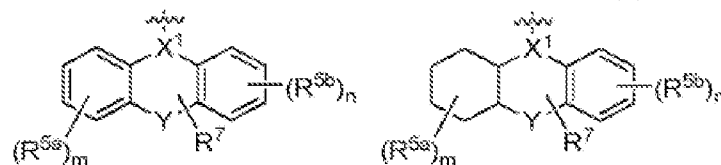
fórmula (a)

en donde:

el anillo A y el anillo B son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-10} , grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 14 miembros, preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} (tal como ciclopentilo o ciclohexilo), grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

“ ” representa un enlace sencillo o un doble enlace;

preferiblemente, el sistema de anillo condensado tiene una estructura de fórmula (1) o de fórmula (2):



fórmula (1)

fórmula (2)

en donde

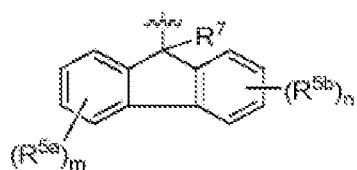
R^{5a} y R^{5b} , en cada caso, son cada uno independientemente R^{10} ;

R^7 no existe o es R^{10} ; y

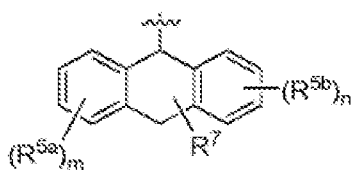
m y n, en cada caso, son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

más preferiblemente, X^1 es como se define en la fórmula (a), (1) o (2) es CH o N;

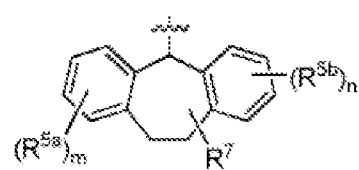
además, más preferiblemente, el grupo de fórmula (1) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



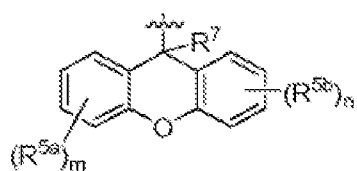
fórmula (1a-1)



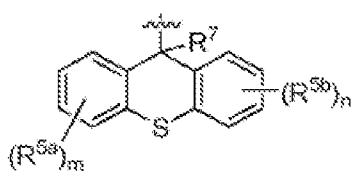
fórmula (1a-2)



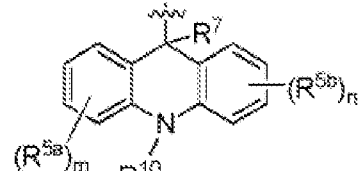
fórmula (1a-3)



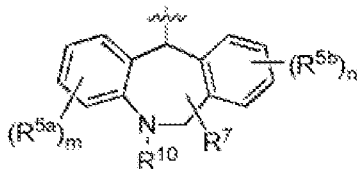
fórmula (1a-4)



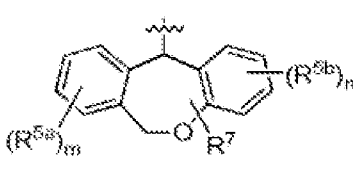
fórmula (1a-5)



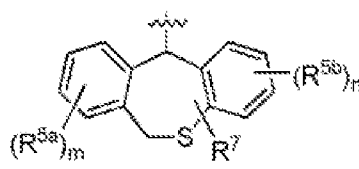
fórmula (1a-6)



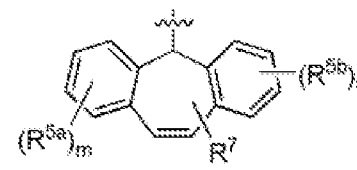
fórmula (1a-7)



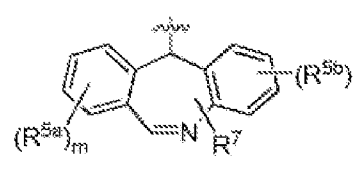
fórmula (1a-8)



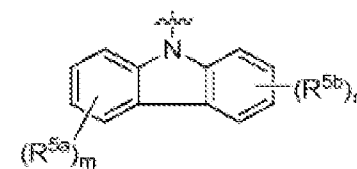
fórmula (1a-9)



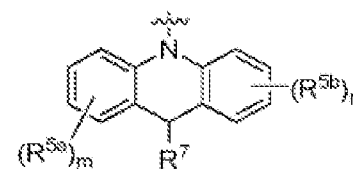
fórmula (1a-10)



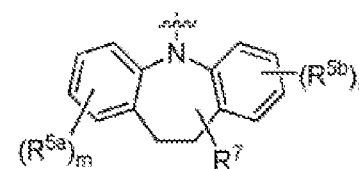
fórmula (1a-11)



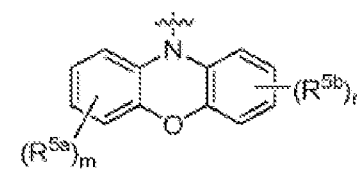
fórmula (1b-1)



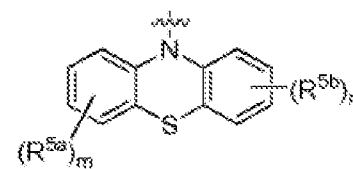
fórmula (1b-2)



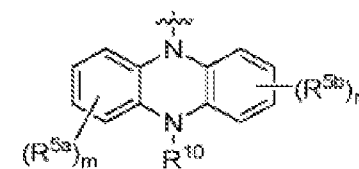
fórmula (1b-3)



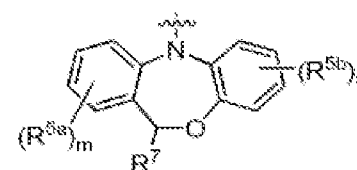
fórmula (1b-4)



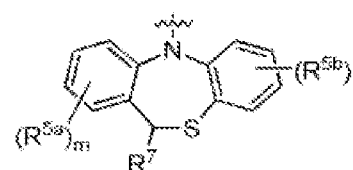
fórmula (1b-5)



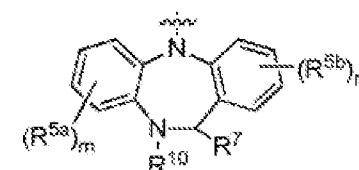
fórmula (1b-6)



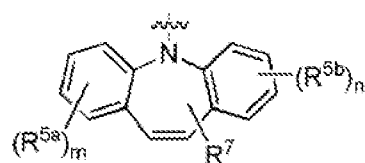
fórmula (1b-7)



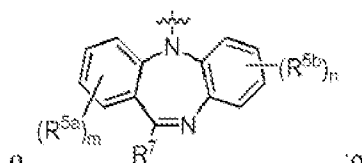
fórmula (1b-8)



fórmula (1b-9)

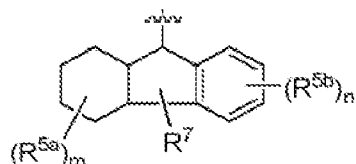


fórmula (1b-10)

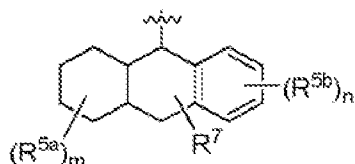


fórmula (1b-11)

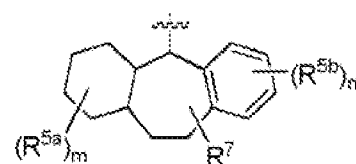
el grupo de fórmula (2) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



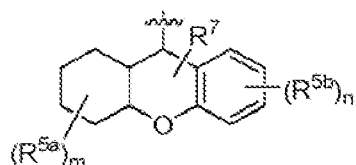
fórmula (2a-1)



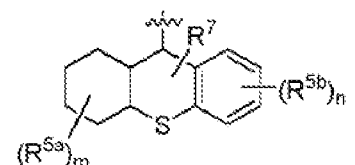
fórmula (2a-2)



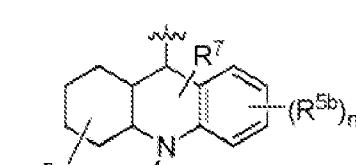
fórmula (2a-3)



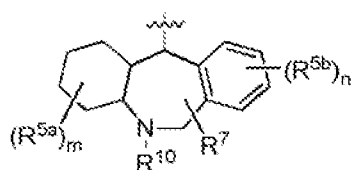
fórmula (2a-4)



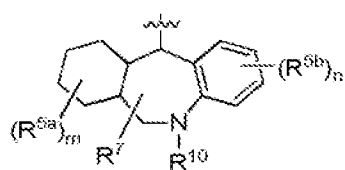
fórmula (2a-5)



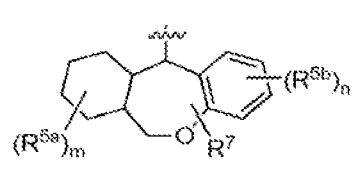
fórmula (2a-6)



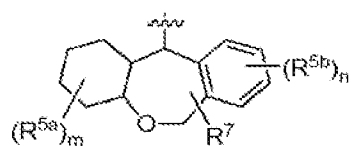
fórmula (2a-7)



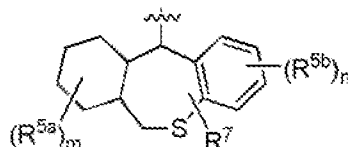
fórmula (2a-8)



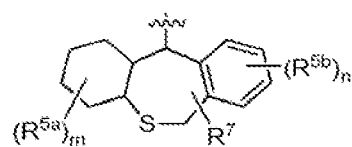
fórmula (2a-9)



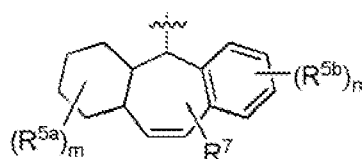
fórmula (2a-10)



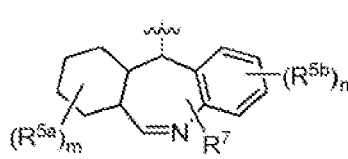
fórmula (2a-11)



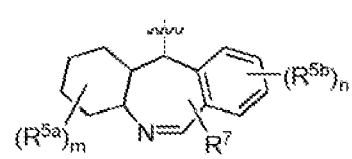
fórmula (2a-12)



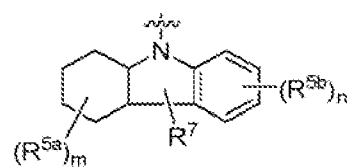
fórmula (2a-13)



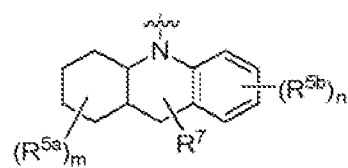
fórmula (2a-14)



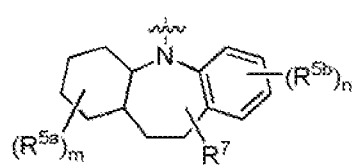
fórmula (2a-15)



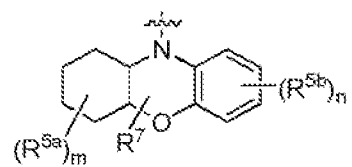
fórmula (2b-1)



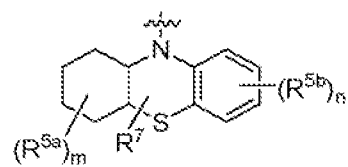
fórmula (2b-2)



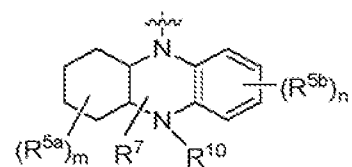
fórmula (2b-3)



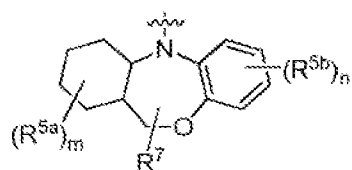
fórmula (2b-4)



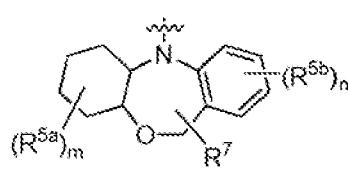
fórmula (2b-5)



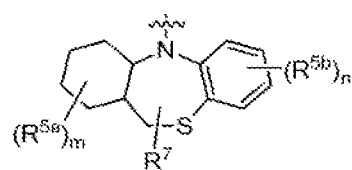
fórmula (2b-6)



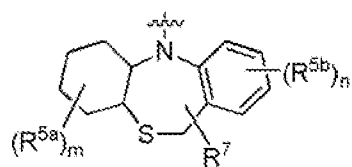
fórmula (2b-7)



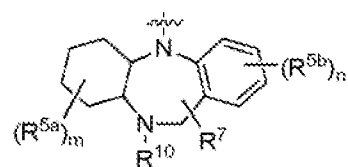
fórmula (2b-8)



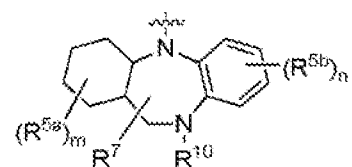
fórmula (2b-9)



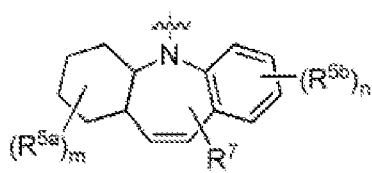
fórmula (2b-10)



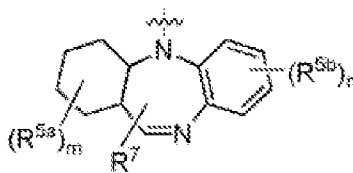
fórmula (2b-11)



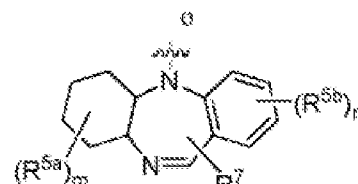
fórmula (2b-12)



fórmula (2b-13)



fórmula (2b-14)



fórmula (2b-15)

26. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20 y 23 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{2a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -alqueno C_{1-3} -grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , -alqueno C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alqueno C_{1-3} y -alqueno C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_{1-4} -O-; halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C_{1-4} o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y

R^{2b} no existe o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{2a} .

27. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20, 23 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde R^{2b} no existe, y X^2 no existe.

28. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 26 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

R^{2a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alqueno C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido, en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} ;

R^{2b} no existe; y

X^2 no existe.

29. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X^2 es CR^{10} o N, y en donde R^{10} es preferiblemente H, OH o alquilo C_{1-4} (tal como metilo); y/o

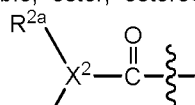
R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en H y R^{2a} , y preferiblemente, X^2 es CH.

30. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20 y 23 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde

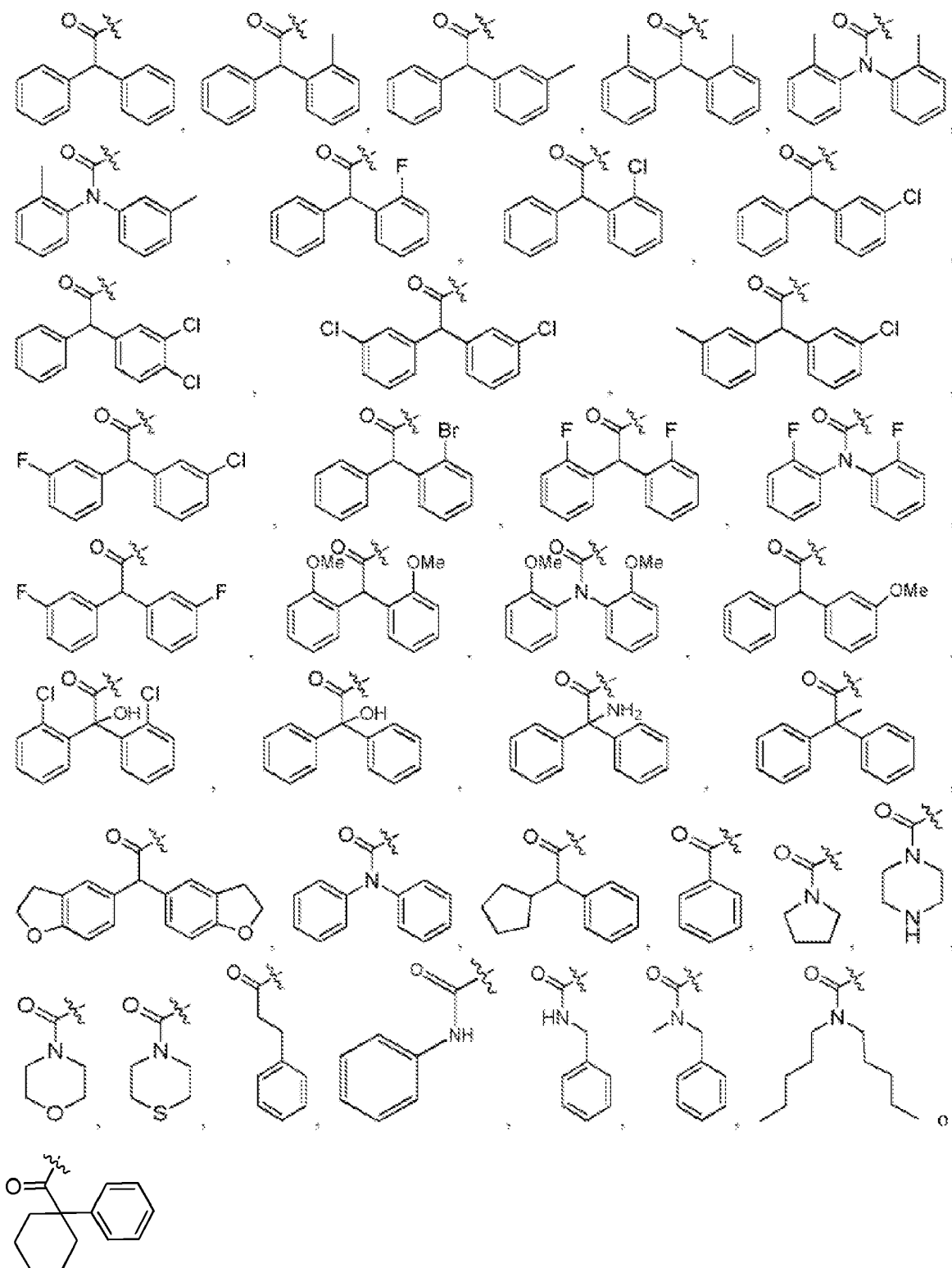
R^{2a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -alqueno C_{1-3} -grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , -alqueno C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alqueno C_{1-3} y -alqueno C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_{1-4} -O-; halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C_{1-4} o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y

R^{2b} y X^2 juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} bivalente o un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros bivalente.

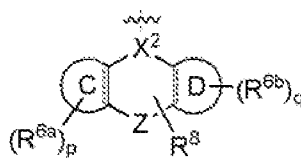
31. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20 y 23 a 30, o la sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en



donde R^{2b} es:



32. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20 y las reivindicaciones 23 a 25, o la sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde Z es un enlace sencillo, NR¹⁰, O, S, metileno, etileno, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-NR¹⁰-, -NR¹⁰-CH₂-, -CH=CH-, -CH=N- o -N=CH-; y/o el sistema de anillo condensado insaturado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que comprende 3 o más anillos que está formado por R^{2a} y R^{2b} junto con X² al que están unidos tiene una estructura de fórmula (b):



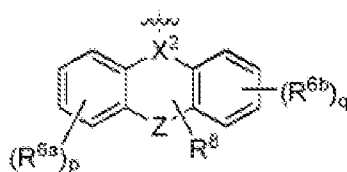
fórmula (b)

en donde:

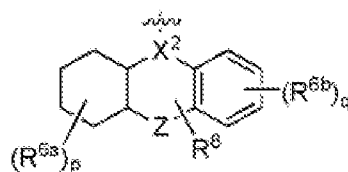
- 5 el anillo C y el anillo D son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

“-----” representa un enlace sencillo o un doble enlace;

preferiblemente, el sistema de anillo condensado tiene una estructura de fórmula (3) o de fórmula (4):



fórmula (3)



fórmula (4)

en donde

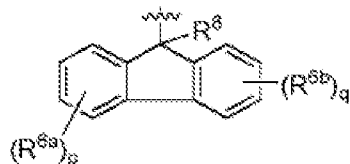
R^{6a} y R^{6b}, en cada caso, son cada uno independientemente R¹⁰;

R⁸ no existe o es R¹⁰; y

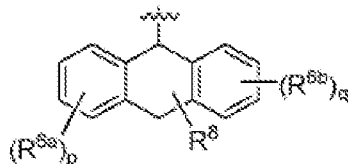
p y q, en cada caso, son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3.

33. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 25 y 32, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde X², en cada caso, es independientemente CR¹⁰ o N, y en donde R¹⁰ es H, OH, amino o alquilo C₁₋₄ (tal como metilo);

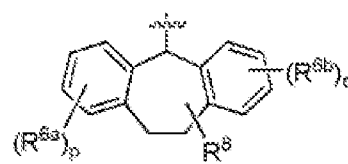
preferiblemente, en este caso, el grupo de fórmula (3) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



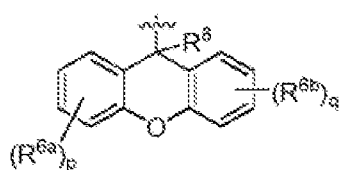
fórmula (3a-1)



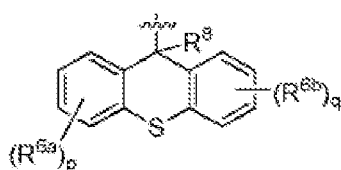
fórmula (3a-2)



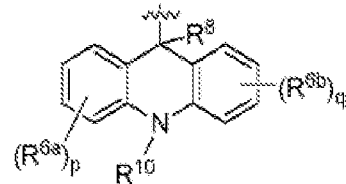
fórmula (3a-3)



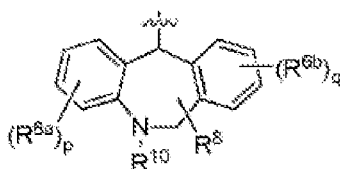
fórmula (3a-4)



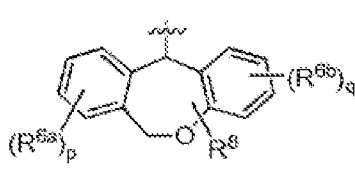
fórmula (3a-5)



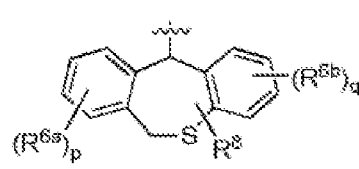
fórmula (3a-6)



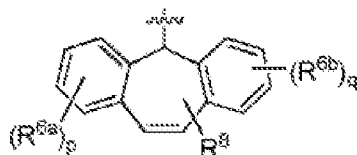
fórmula (3a-7)



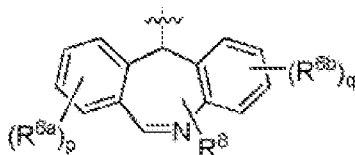
fórmula (3a-8)



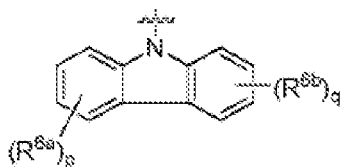
fórmula (3a-9)



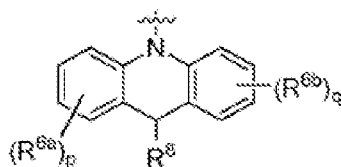
fórmula (3a-10)



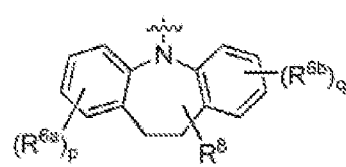
fórmula (3a-11)



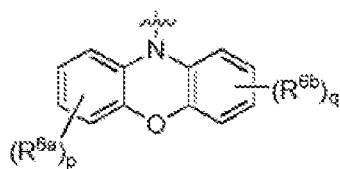
fórmula (3b-1)



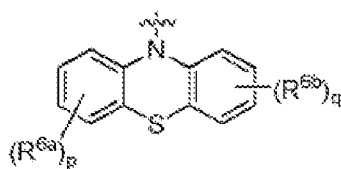
fórmula (3b-2)



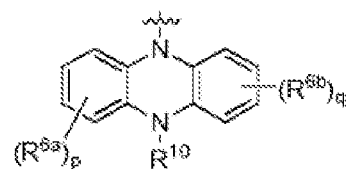
fórmula (3b-3)



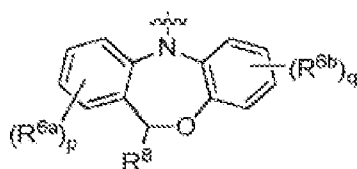
fórmula (3b-4)



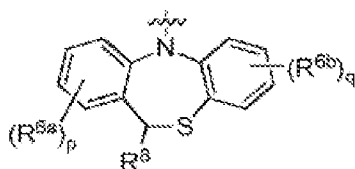
fórmula (3b-5)



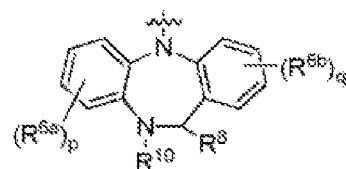
fórmula (3b-6)



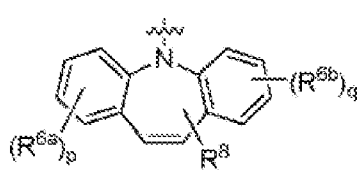
fórmula (3b-7)



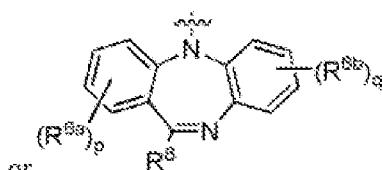
fórmula (3b-8)



fórmula (3b-9)

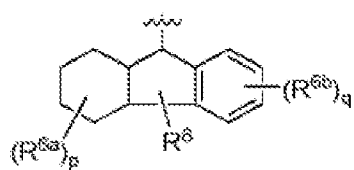


fórmula (3b-10)

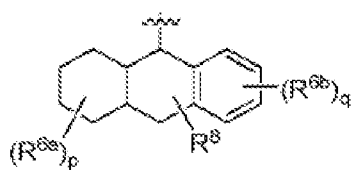


fórmula (3b-11)

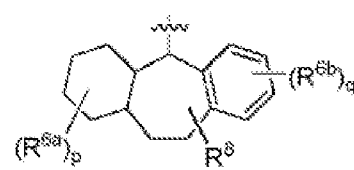
el grupo de fórmula (4) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



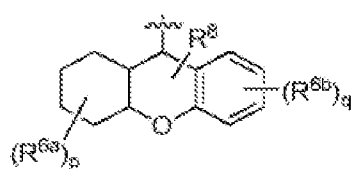
fórmula (4a-1)



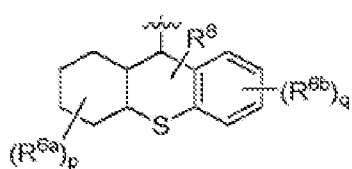
fórmula (4a-2)



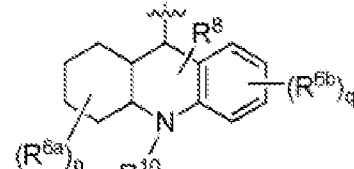
fórmula (4a-3)



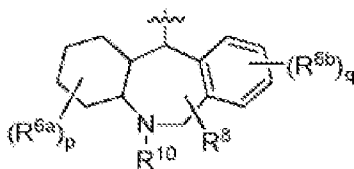
fórmula (4a-4)



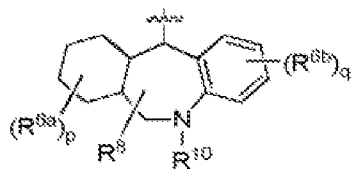
fórmula (4a-5)



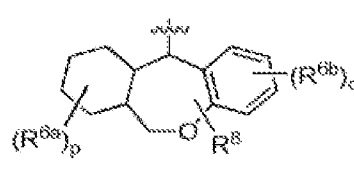
fórmula (4a-6)



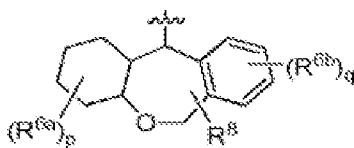
fórmula (4a-7)



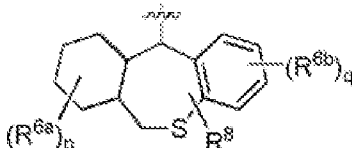
fórmula (4a-8)



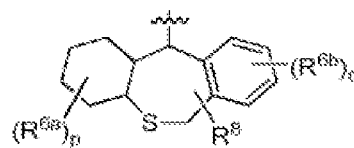
fórmula (4a-9)



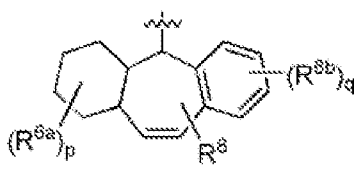
fórmula (4a-10)



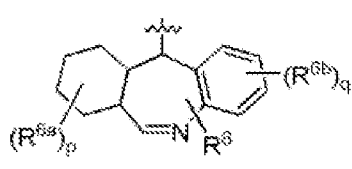
fórmula (4a-11)



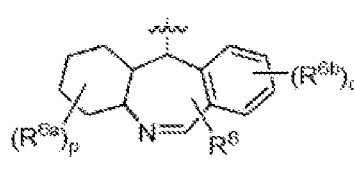
fórmula (4a-12)



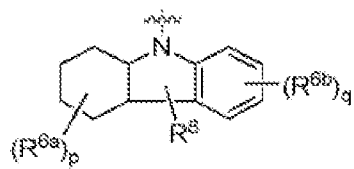
fórmula (4a-13)



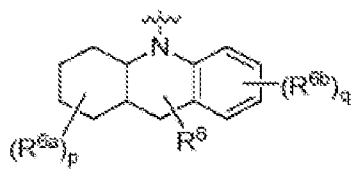
fórmula (4a-14)



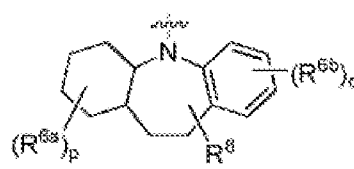
fórmula (4a-15)



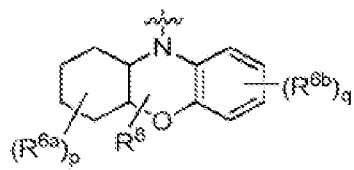
fórmula (4b-1)



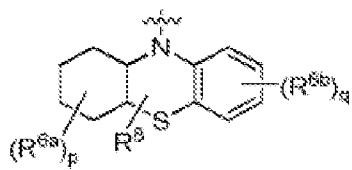
fórmula (4b-2)



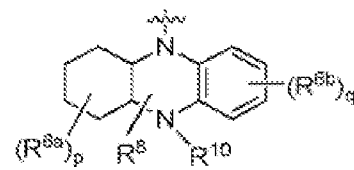
fórmula (4b-3)



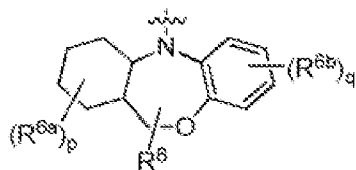
fórmula (4b-4)



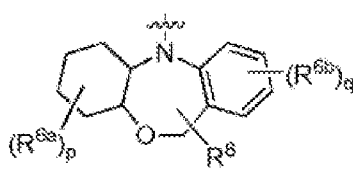
fórmula (4b-5)



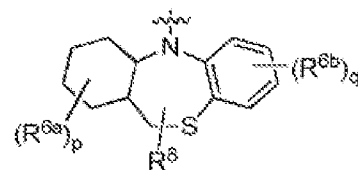
fórmula (4b-6)



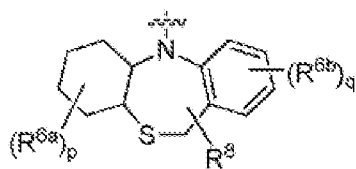
fórmula (4b-7)



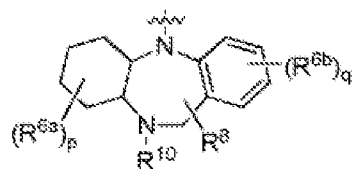
fórmula (4b-8)



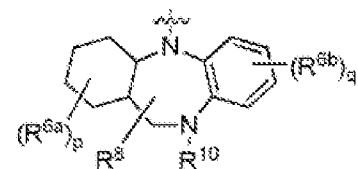
fórmula (4b-9)



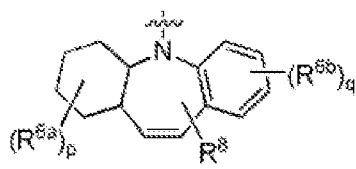
fórmula (4b-10)



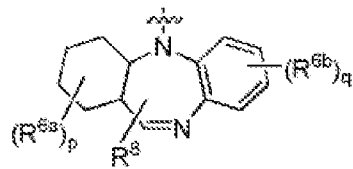
fórmula (4b-11)



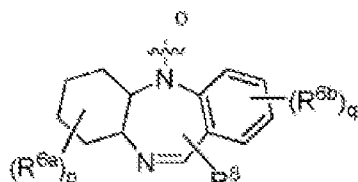
fórmula (4b-12)



fórmula (4b-13)

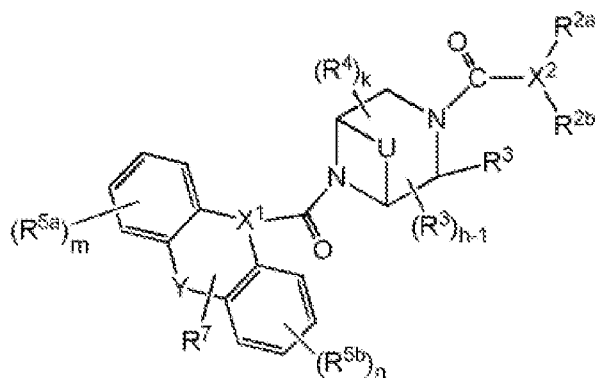


fórmula (4b-14)

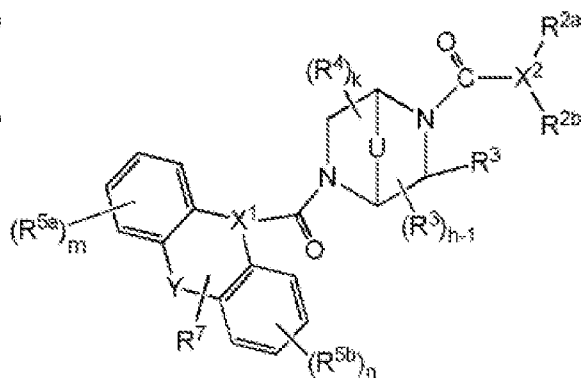


fórmula (4b-15)

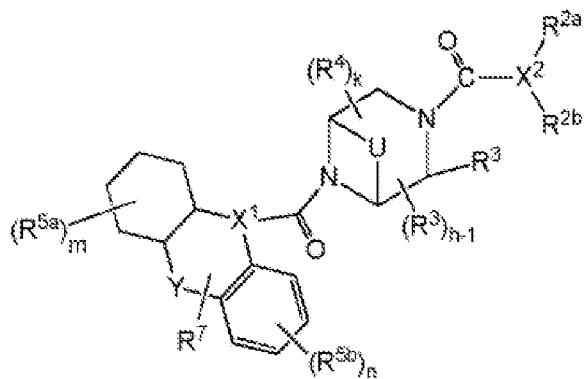
34. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 21 y 23 a 33, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7) o (a-8):



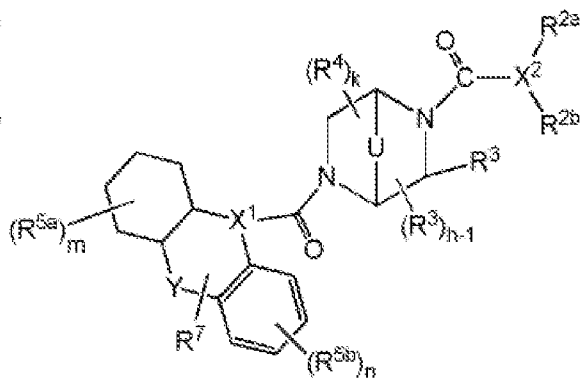
fórmula (a-1)



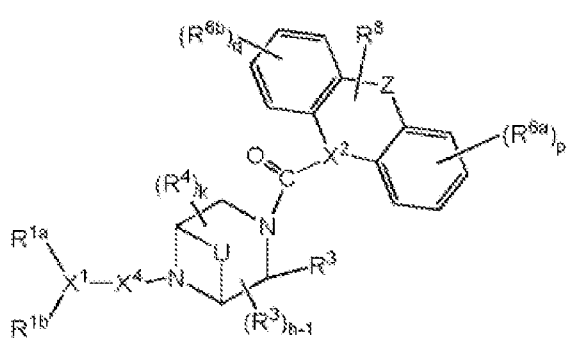
fórmula (a-2)



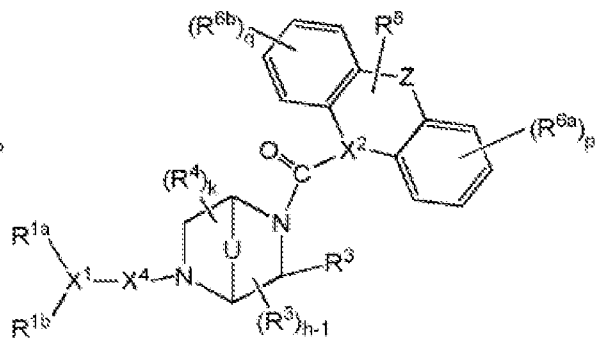
fórmula (a-3)



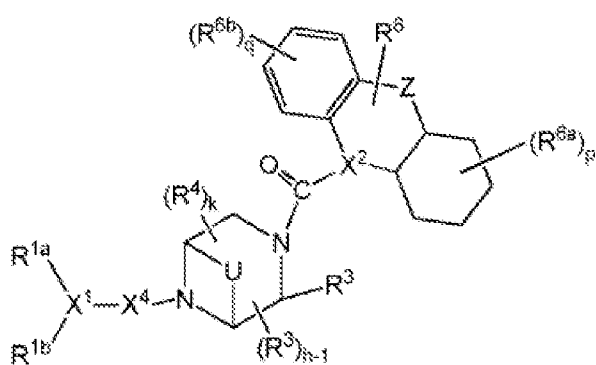
fórmula (a-4)



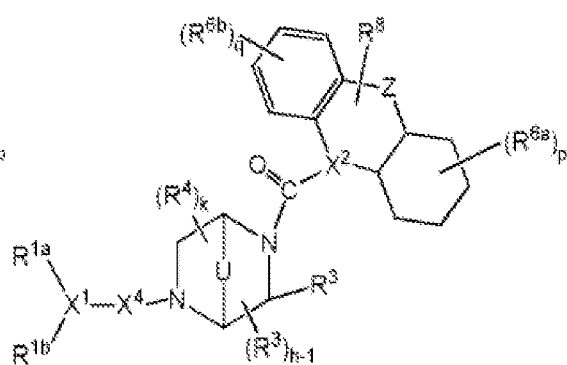
fórmula (a-5)



fórmula (a-6)



fórmula (a-7)



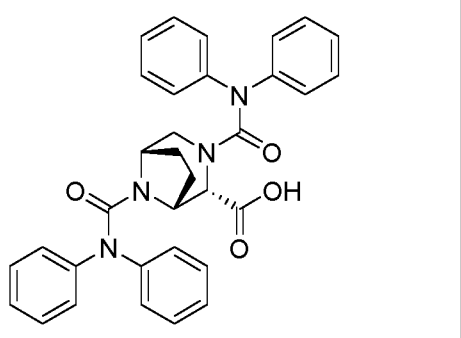
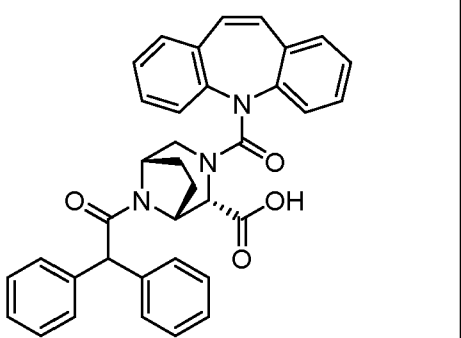
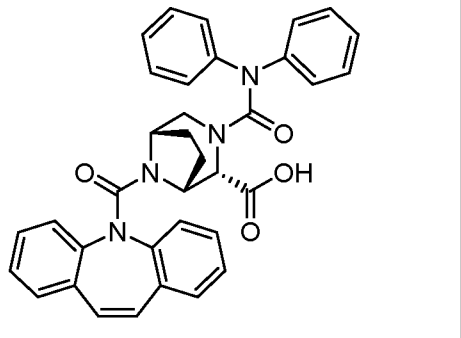
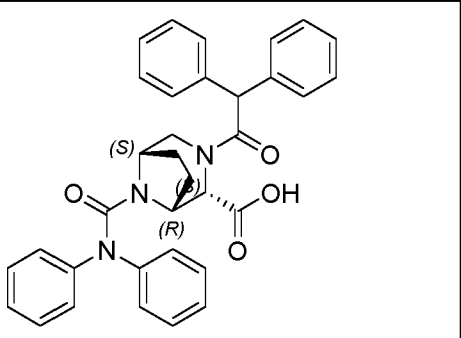
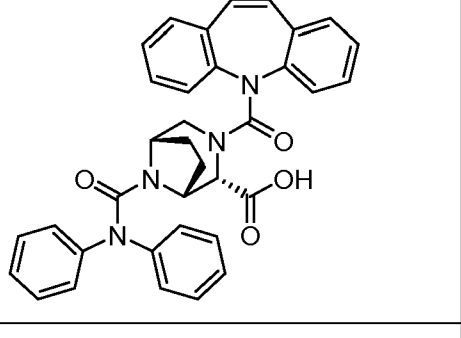
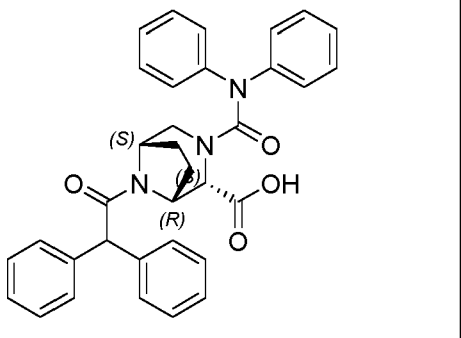
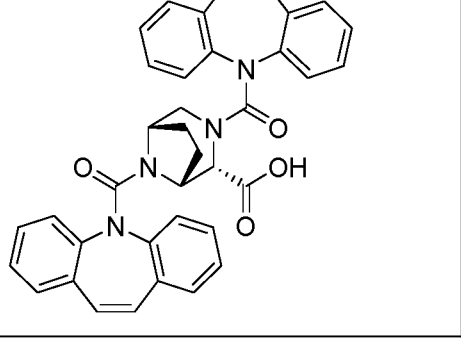
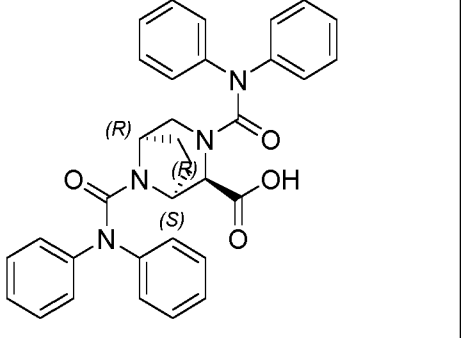
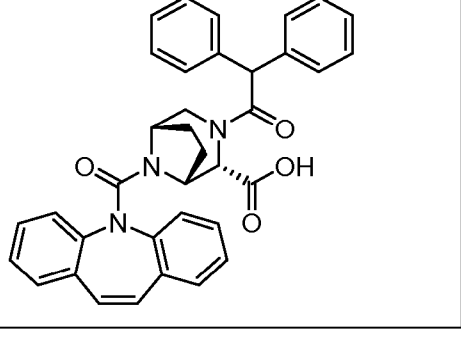
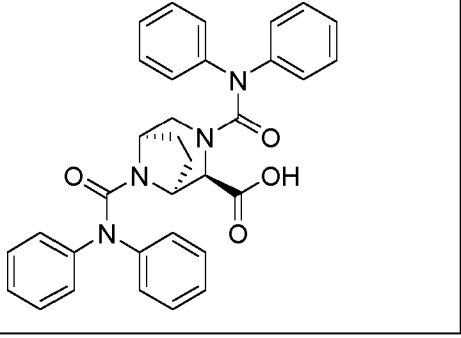
fórmula (a-8)

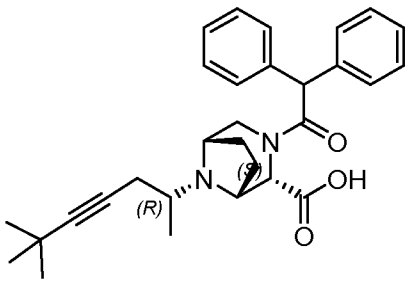
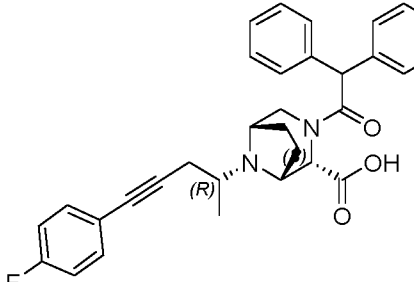
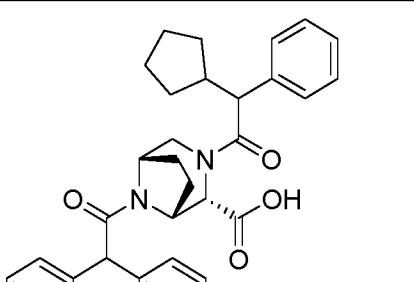
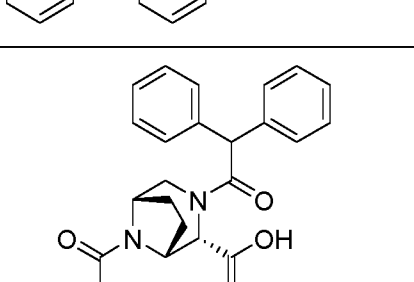
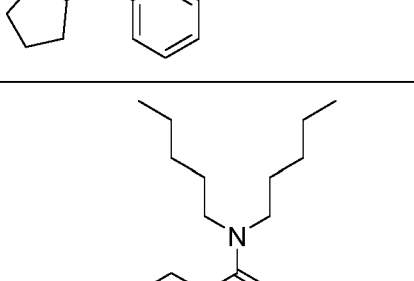
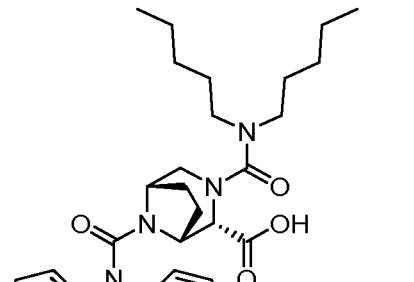
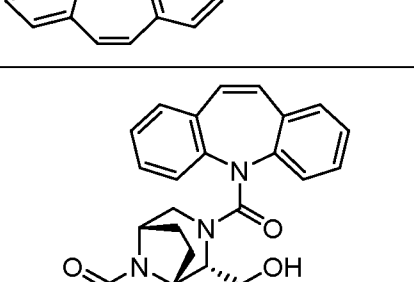
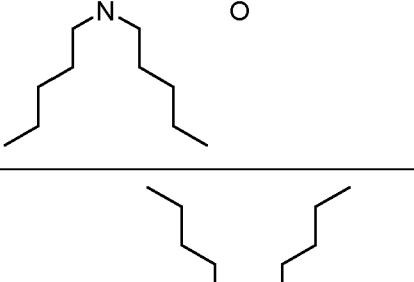
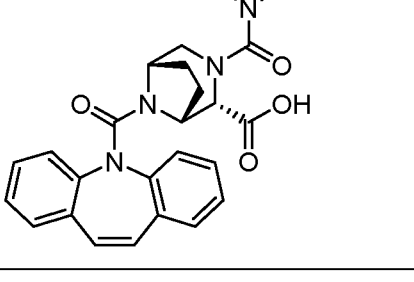
35. Un compuesto que tiene una estructura de

5

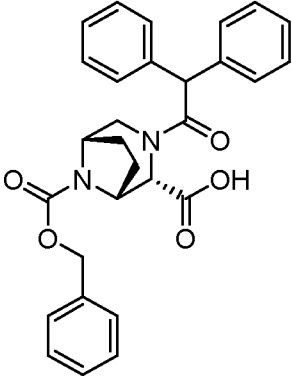
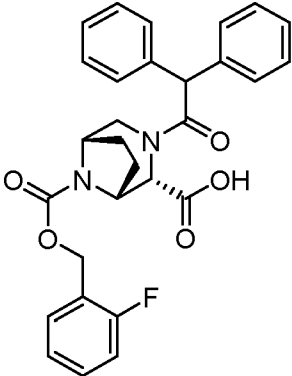
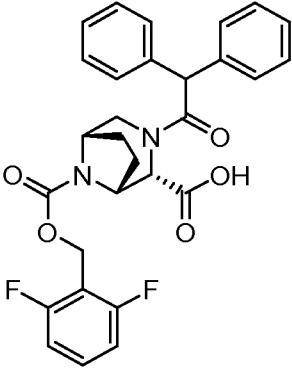
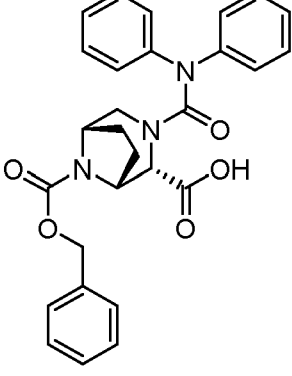
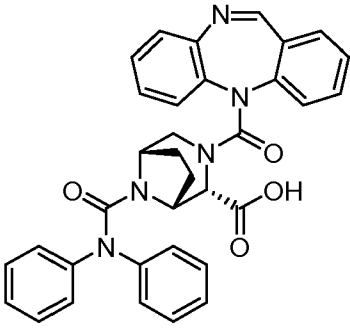
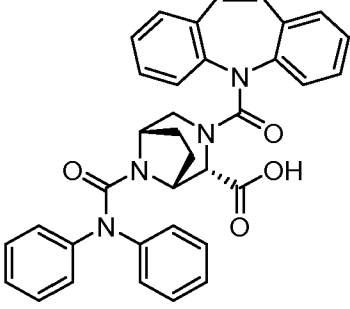
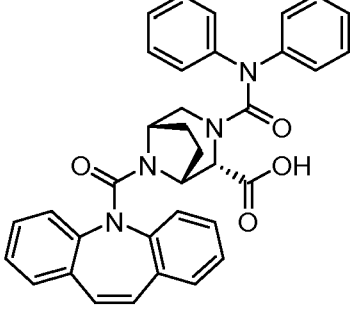
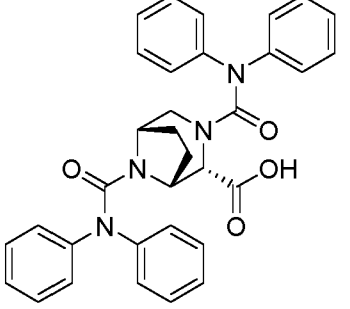
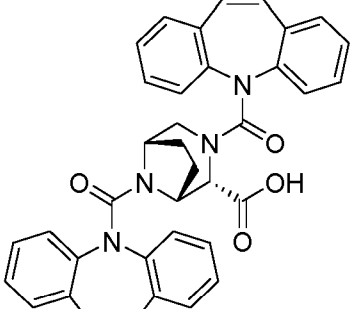
N.º	Estructura
C1	
C2	

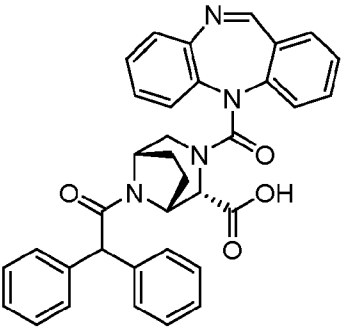
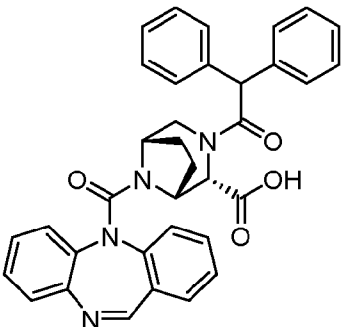
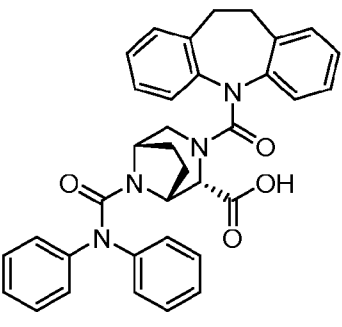
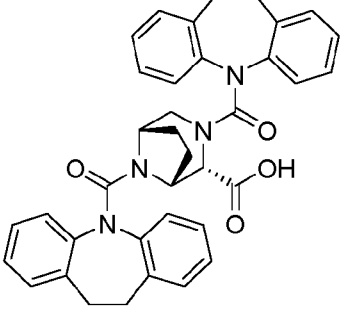
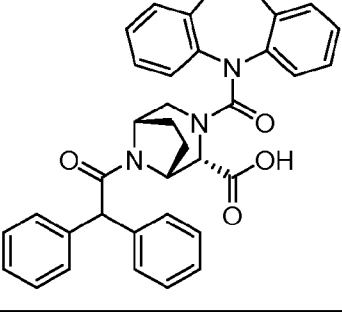
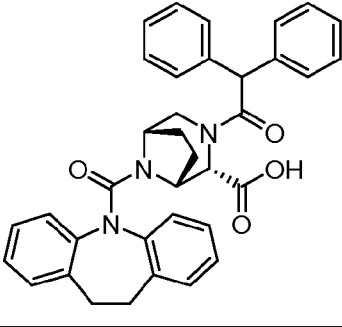
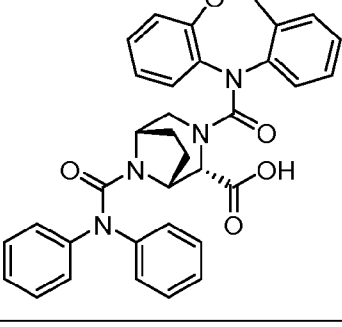
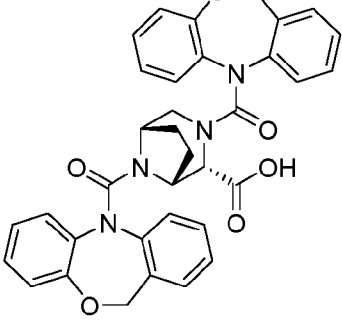
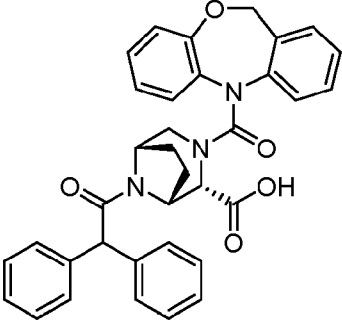
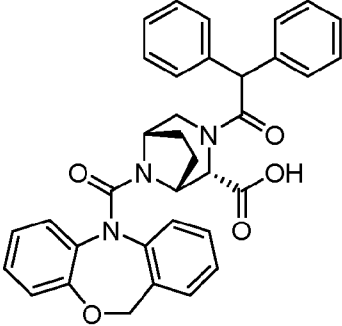
C3	
C4	

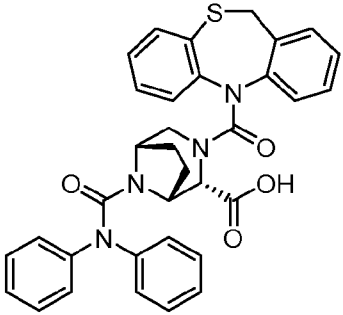
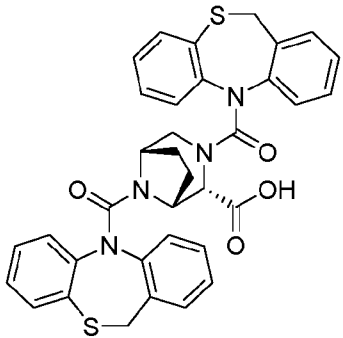
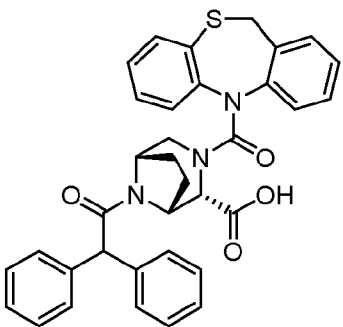
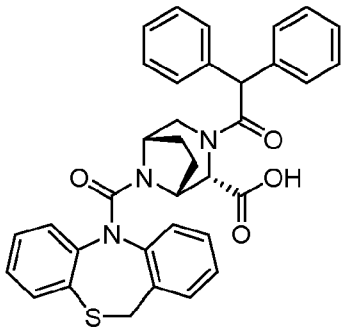
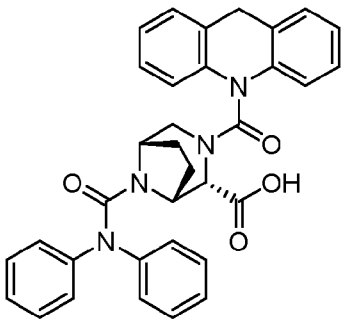
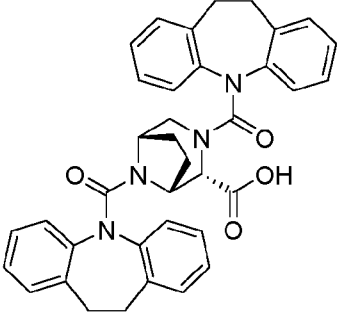
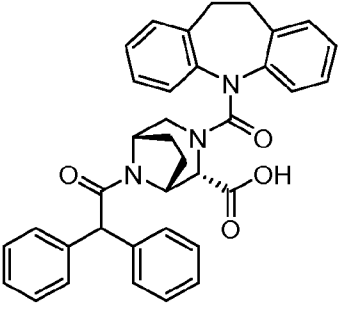
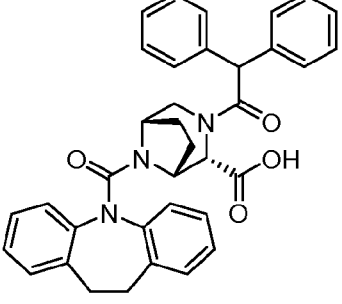
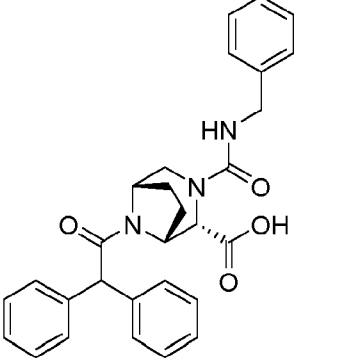
C5		C10	
C6		C11	
C7		C12	
C8		C13	
C9		C14	

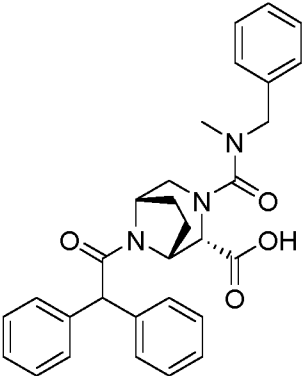
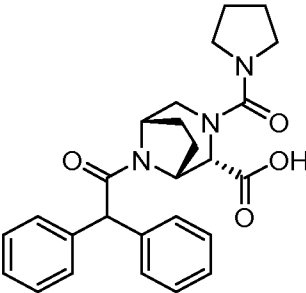
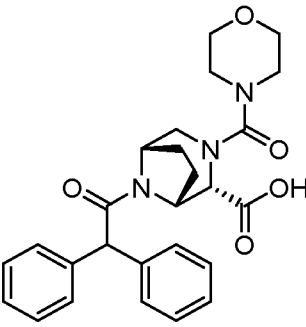
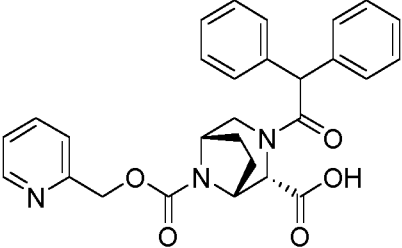
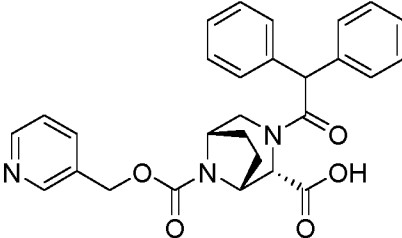
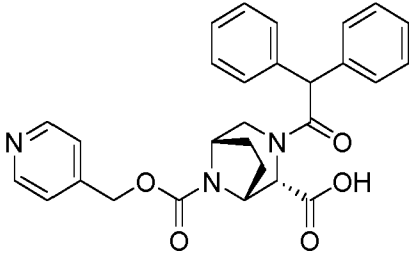
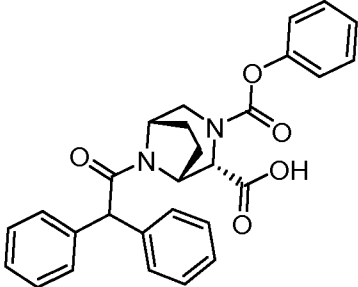
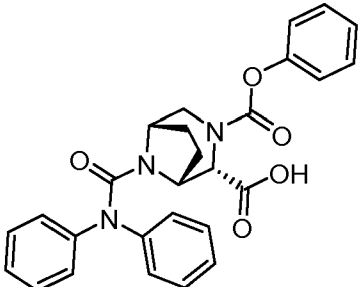
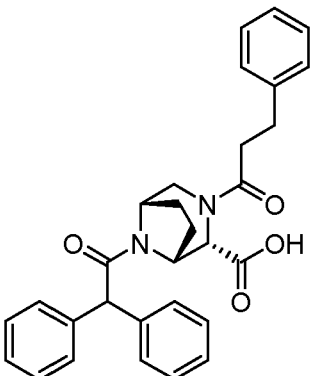
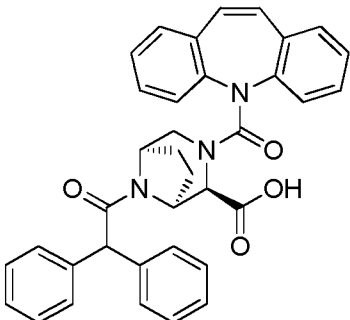
C15	
C16	
C17	
C18	
C19	
C20	
C21	
C22	
C23	

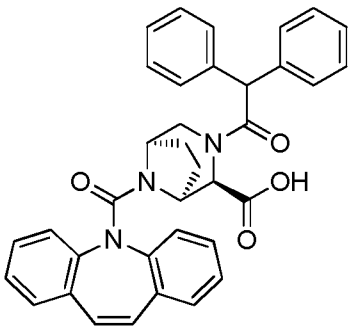
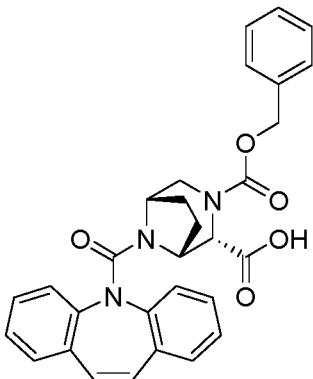
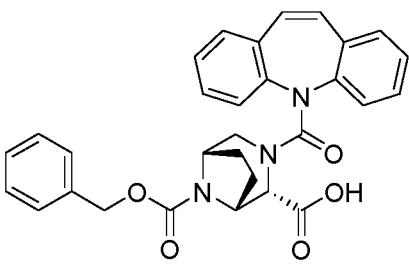
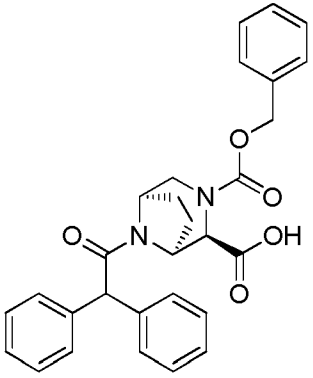
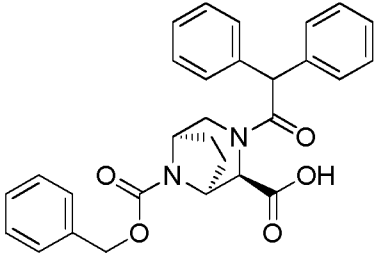
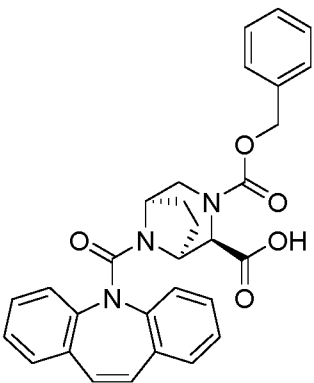
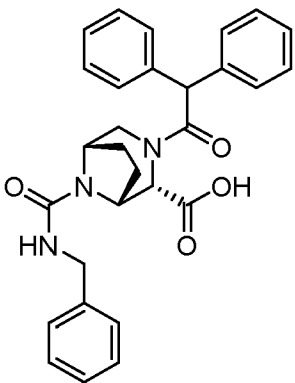
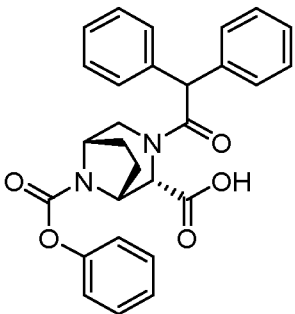
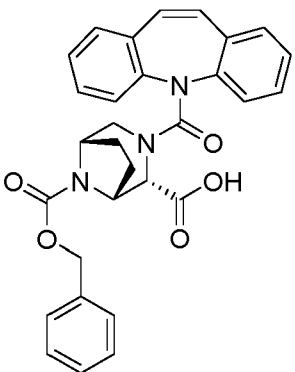
C24	
C25	
C26	
C27	
C28	
C29	
C30	
C31	
C32	
C33	

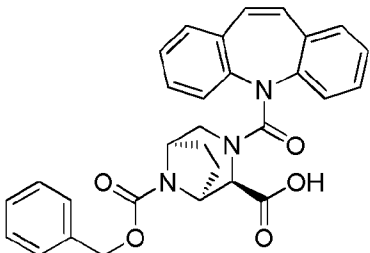
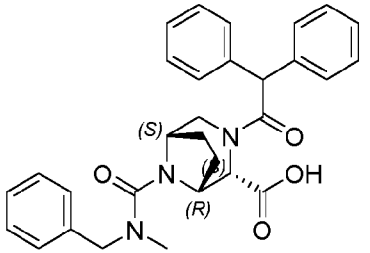
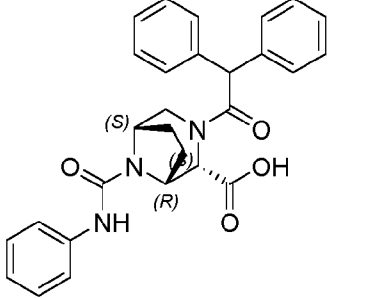
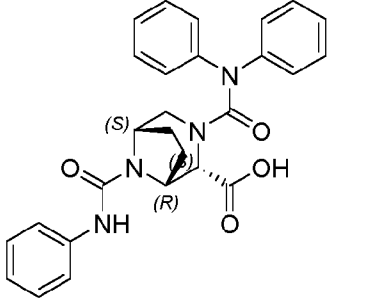
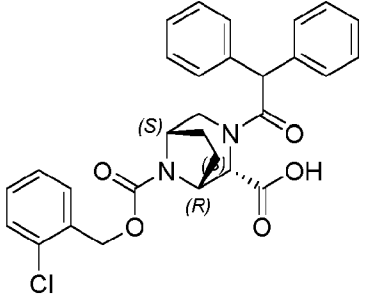
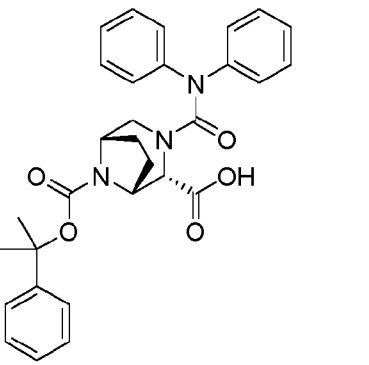
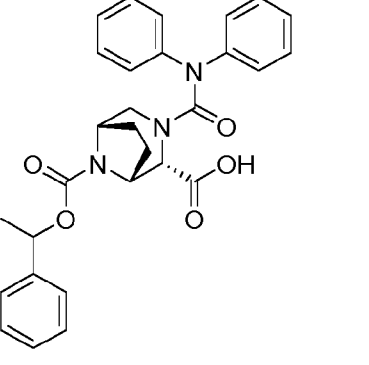
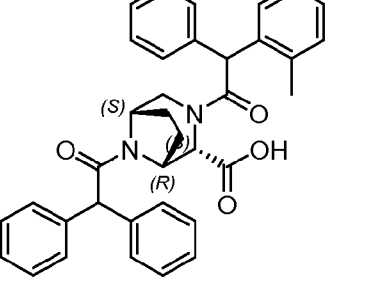
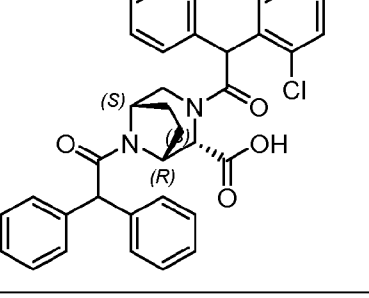
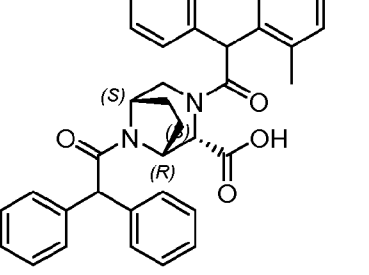
C34	
C35	
C36	
C37	
C38	
C39	
C40	
C41	
C42	

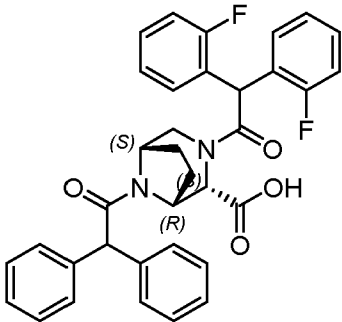
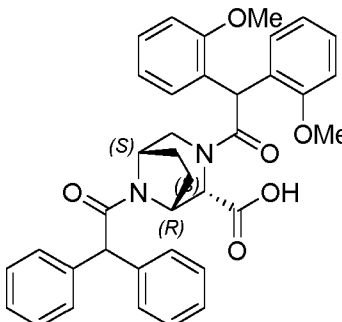
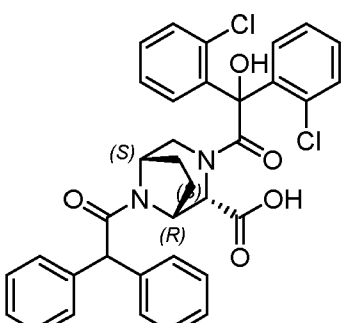
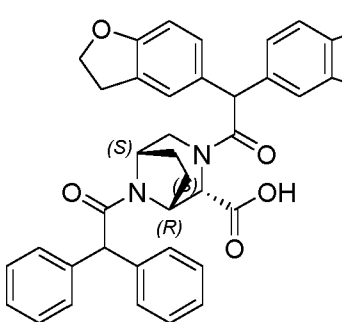
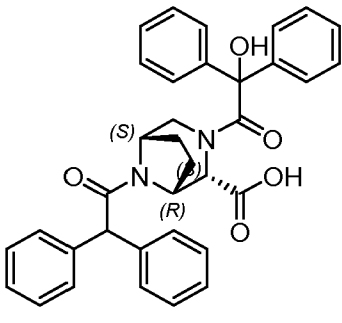
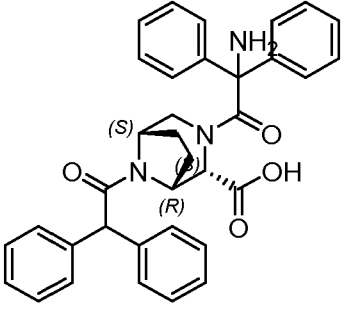
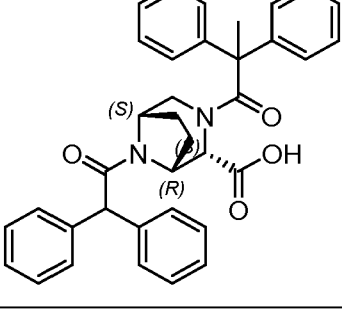
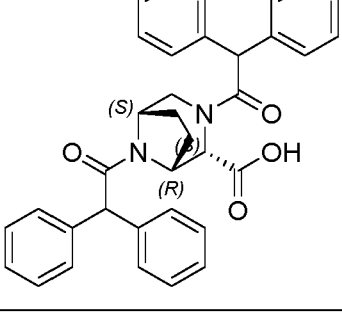
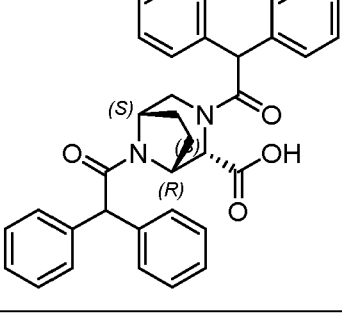
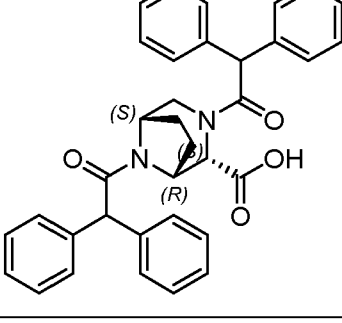
C43	
C44	
C45	
C46	
C47	
C48	
C49	
C50	
C51	
C52	

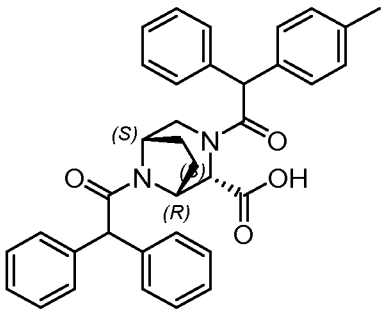
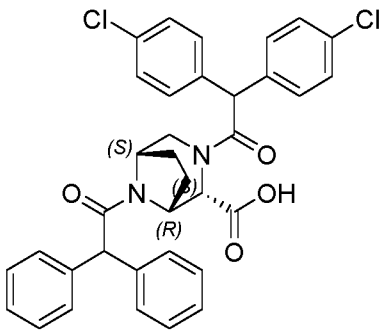
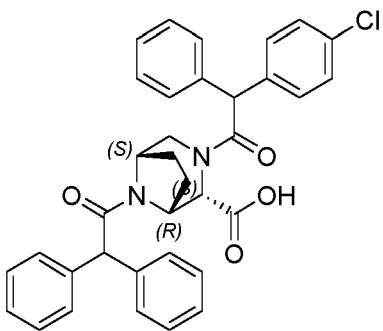
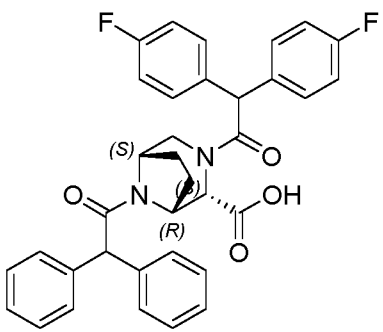
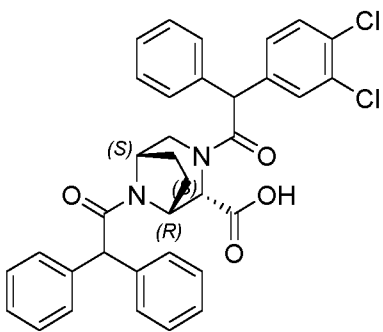
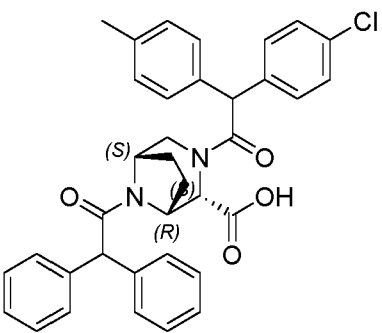
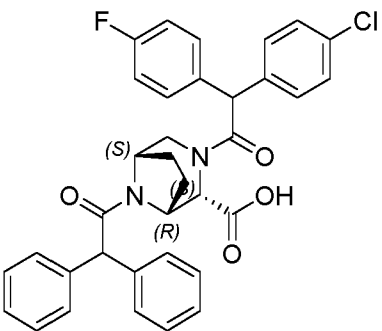
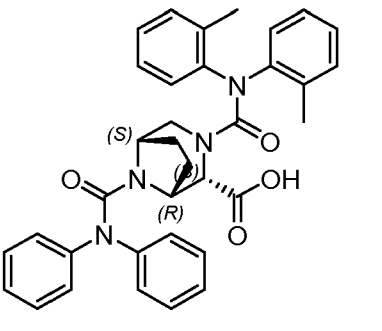
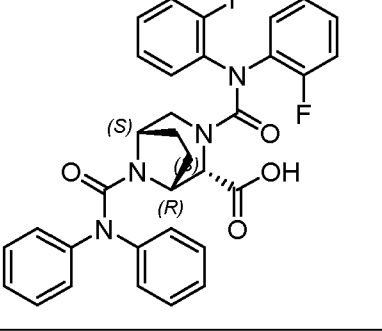
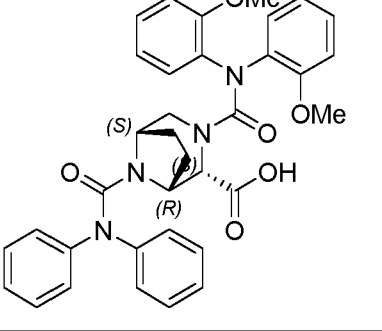
C53	
C54	
C55	
C56	
C57	
C58	
C59	
C60	
C61	

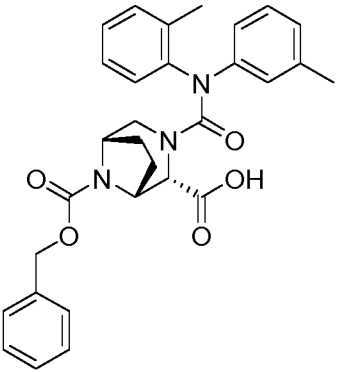
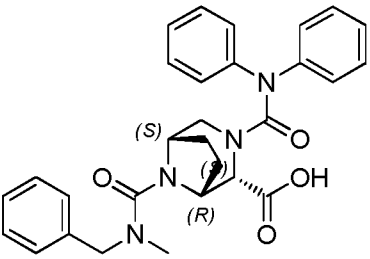
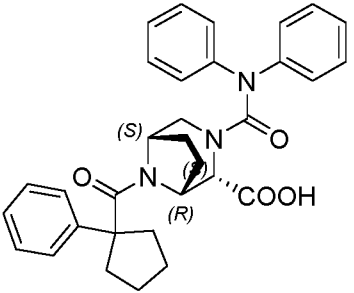
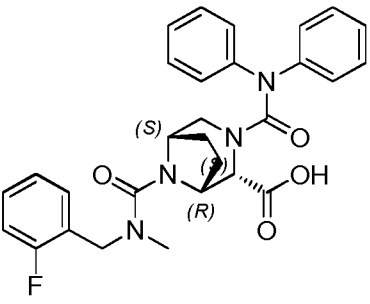
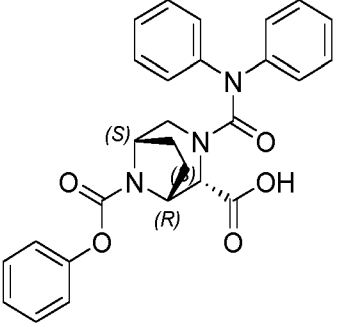
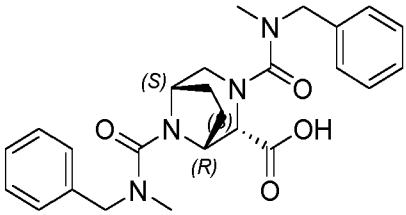
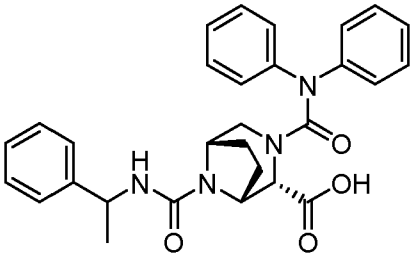
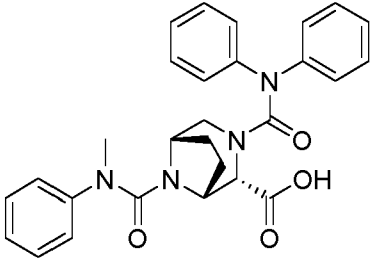
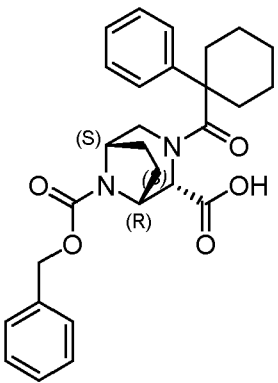
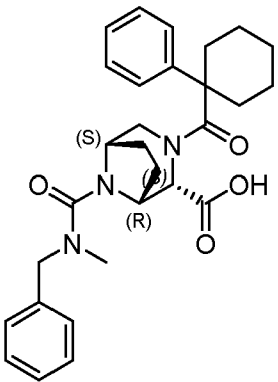
C62	
C63	
C64	
C65	
C66	
C67	
C68	
C69	
C70	
C71	

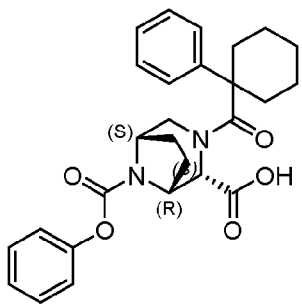
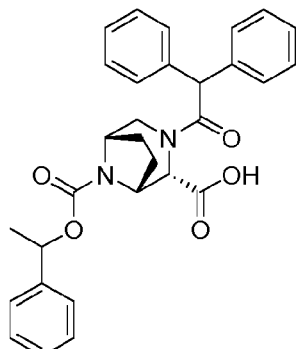
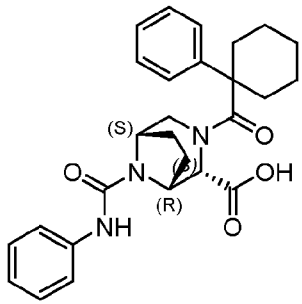
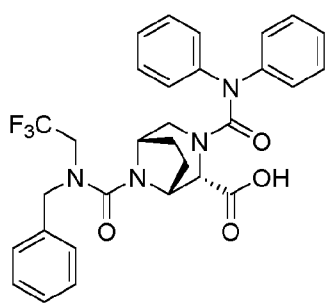
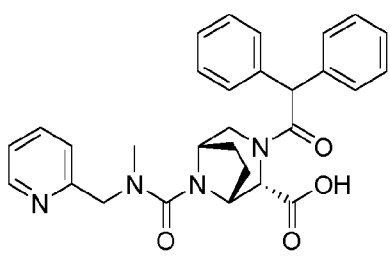
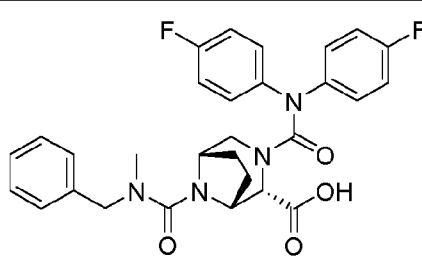
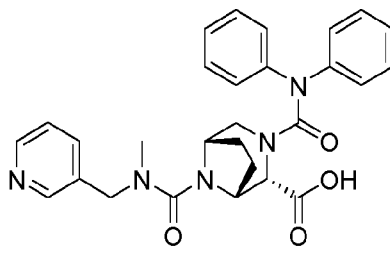
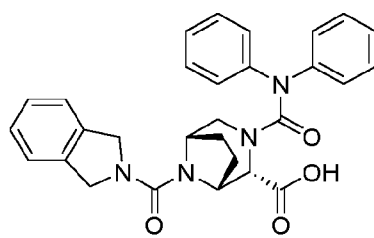
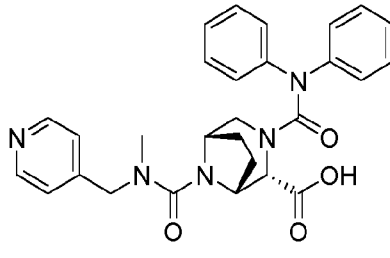
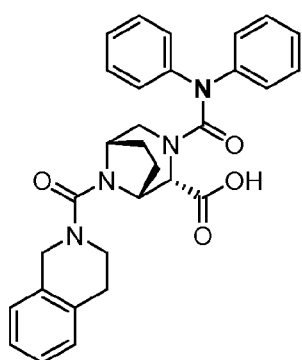
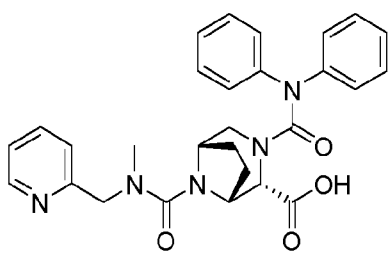
C72	
C73	
C74	
C75	
C76	
C77	
C78	
C79	
C80	

C81	
C82	
C83	
C84	
C85	
C86	
C87	
C88	
C89	
C90	

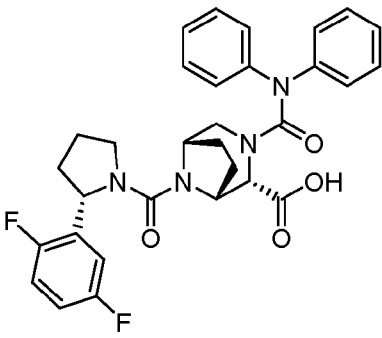
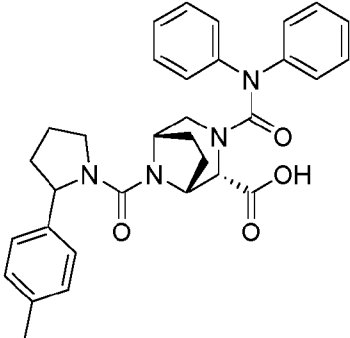
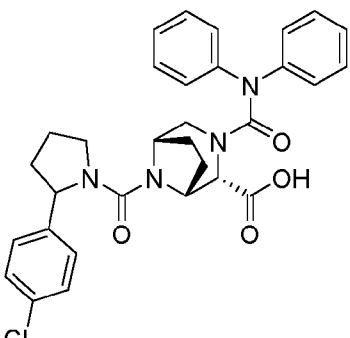
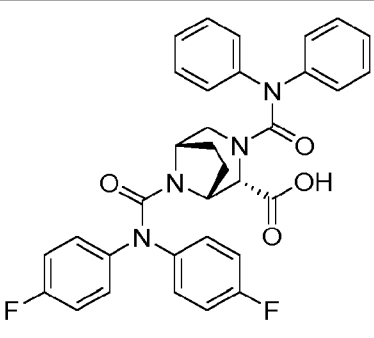
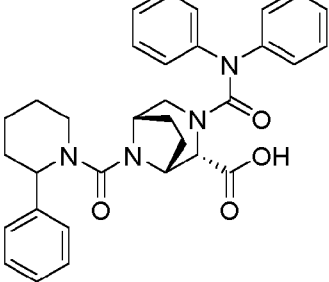
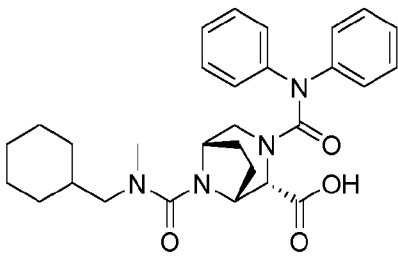
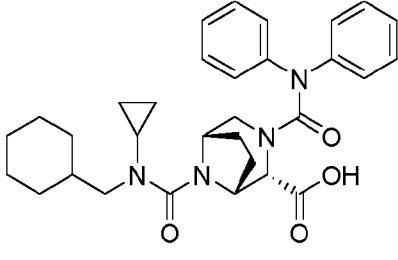
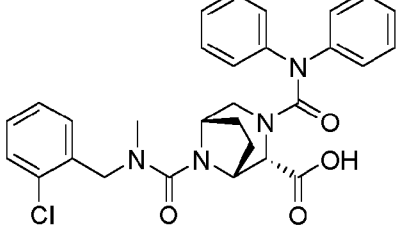
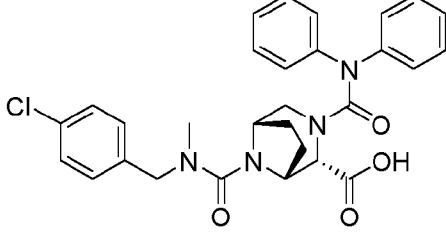
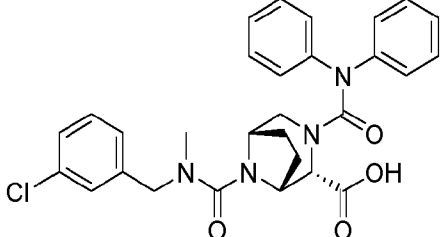
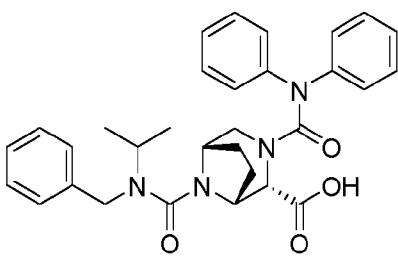
C91	
C92	
C93	
C94	
C95	
C96	
C97	
C98	
C99	
C100	

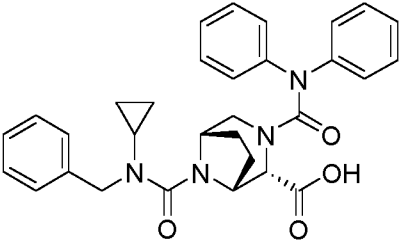
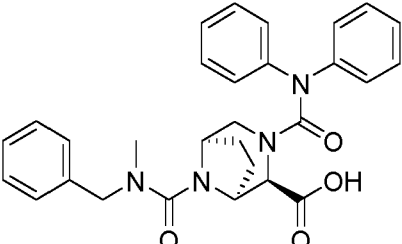
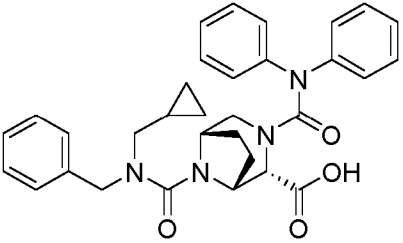
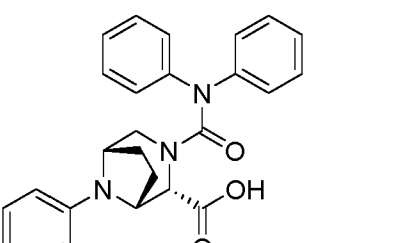
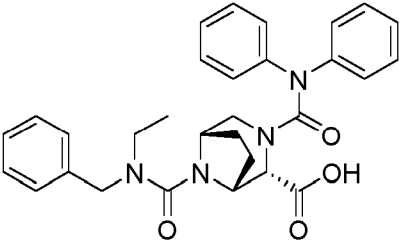
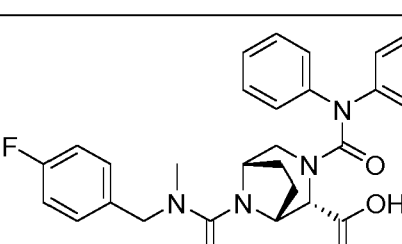
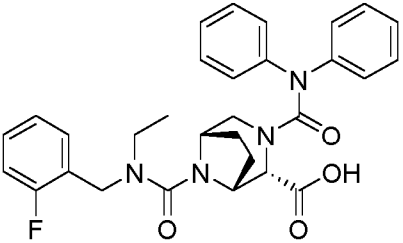
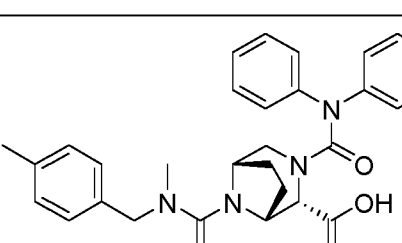
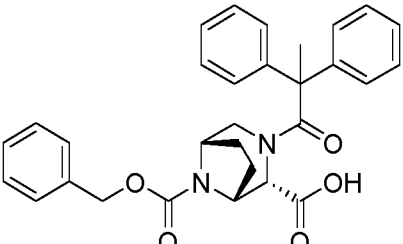
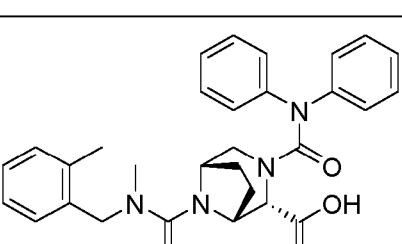
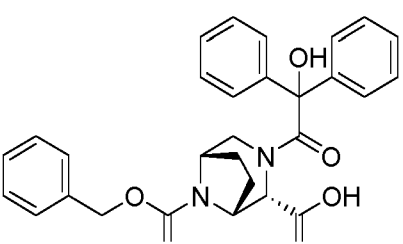
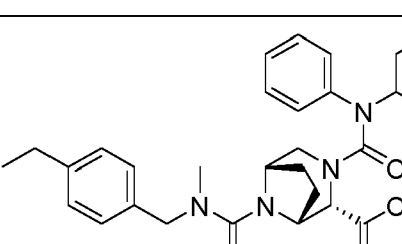
C101	
C102	
C103	
C104	
C105	
C106	
C107	
C108	
C109	
C110	

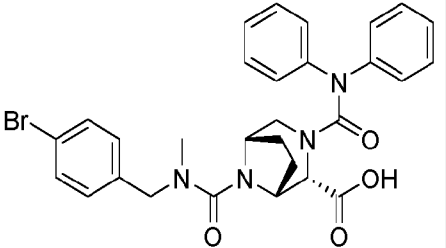
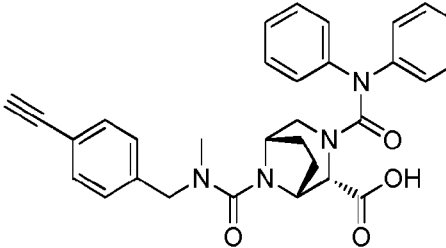
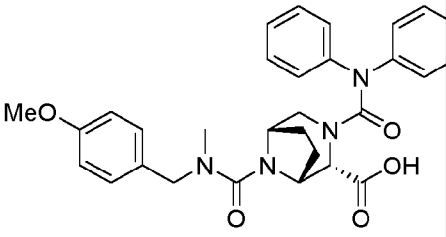
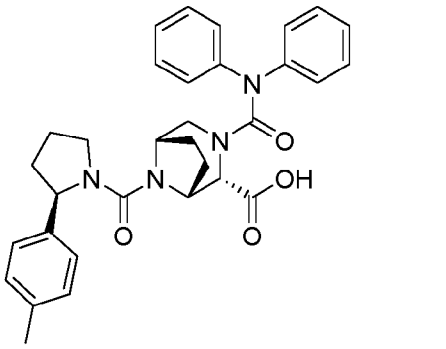
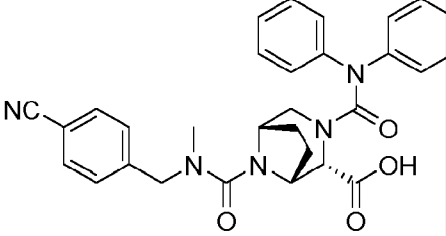
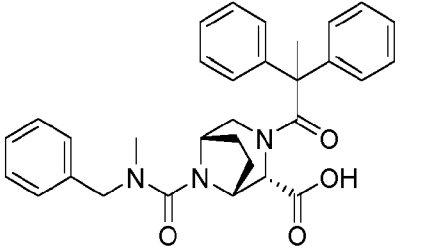
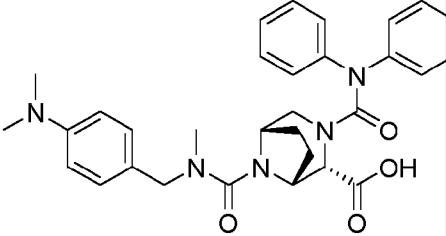
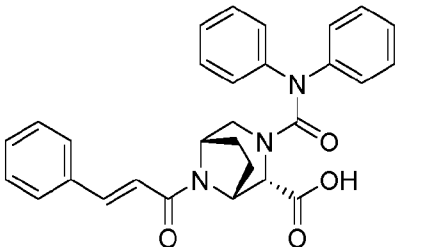
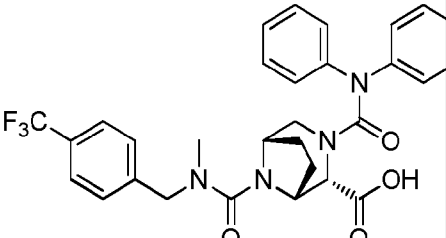
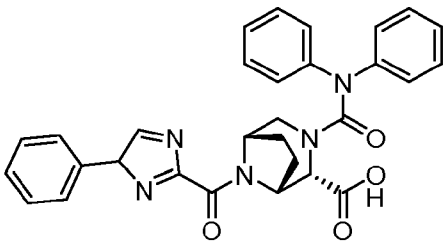
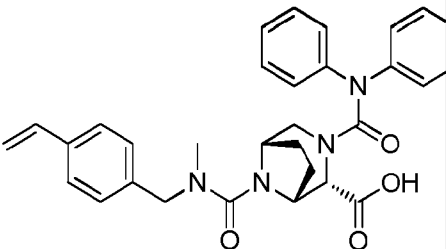
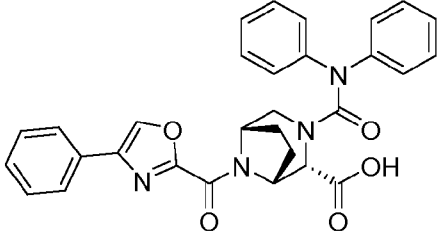
C111	
C112	
C113	
C114	
C115	
C116	
C117	
C118	
C119	
C120	

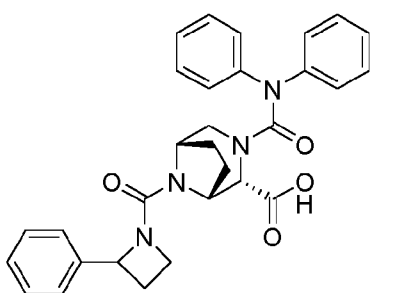
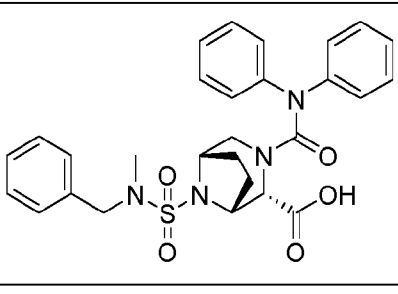
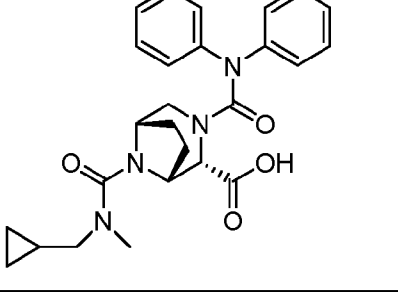
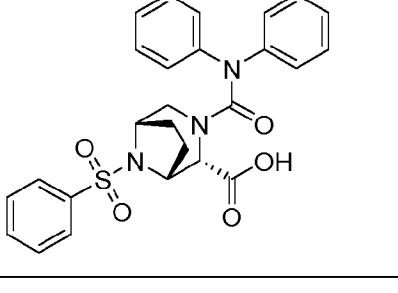
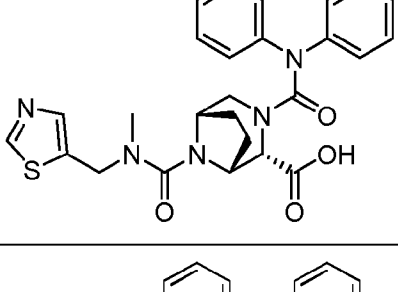
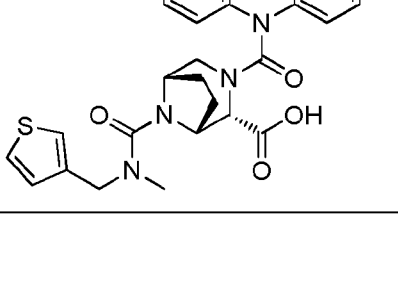
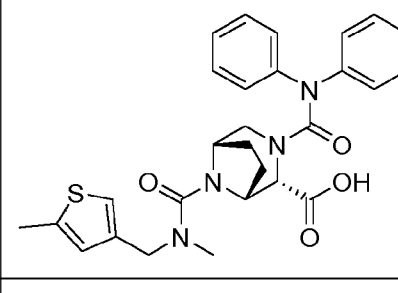
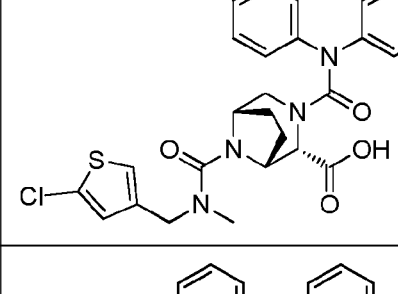
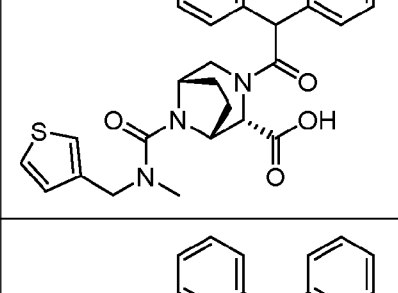
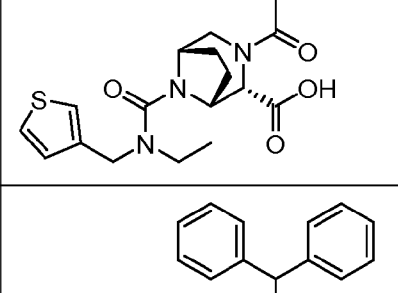
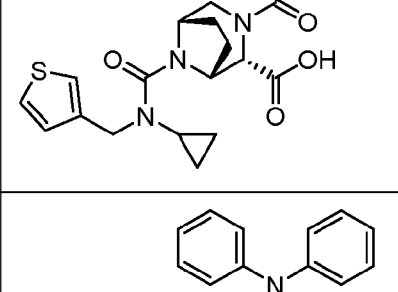
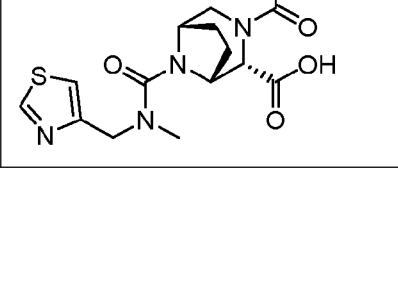
C121		C127	
C122		C128	
C123		C129	
C124		C130	
C125		C131	
C126			

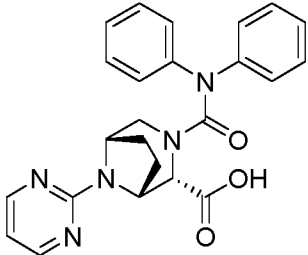
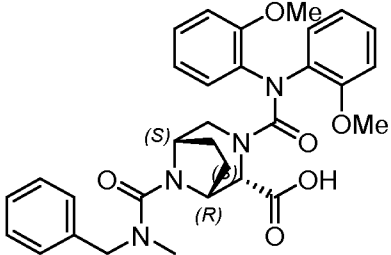
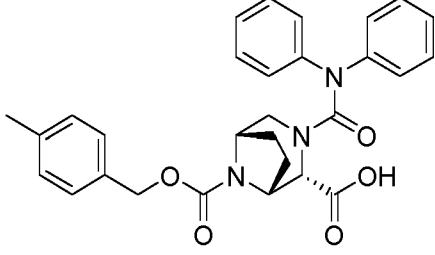
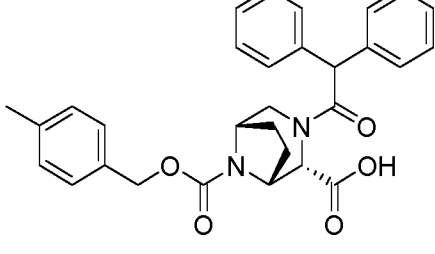
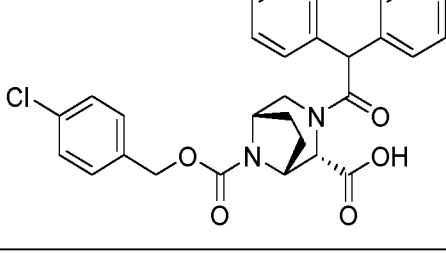
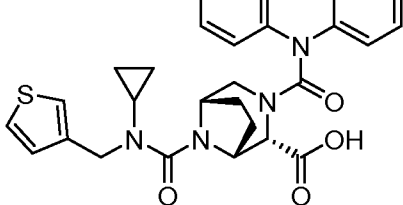
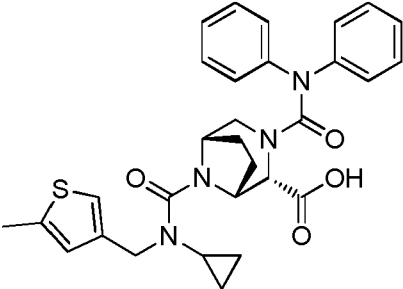
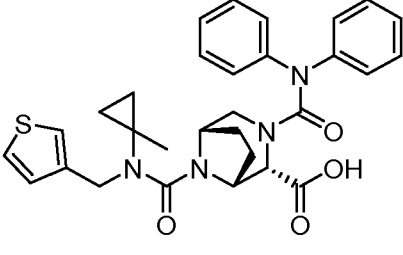
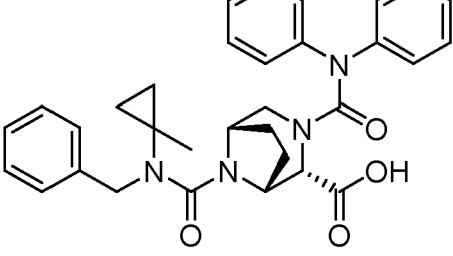
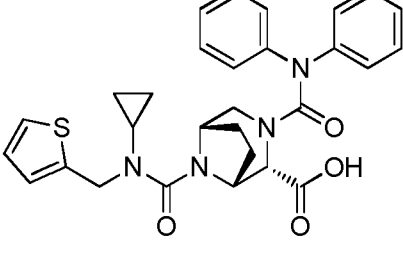
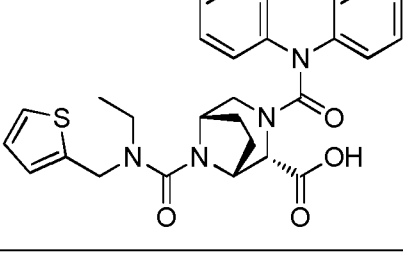
C132	
C133	
C134	
C135	
C136	
C137	
C138	
C139	
C140	
C141	

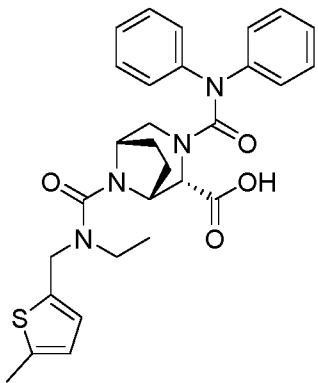
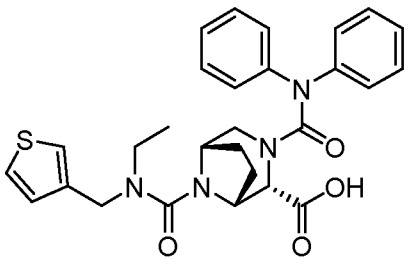
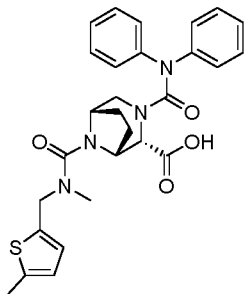
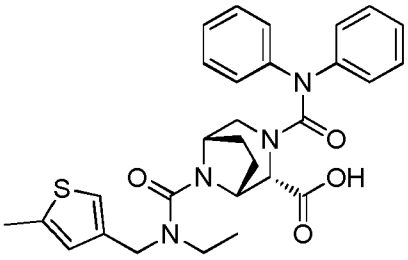
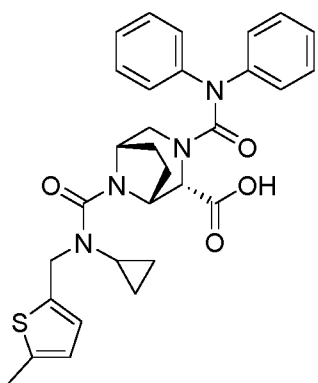
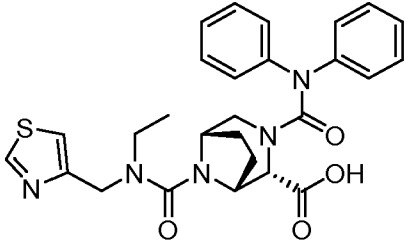
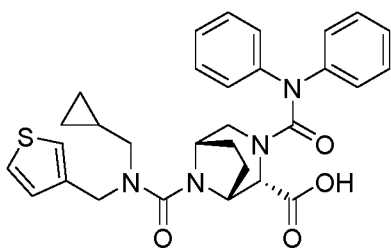
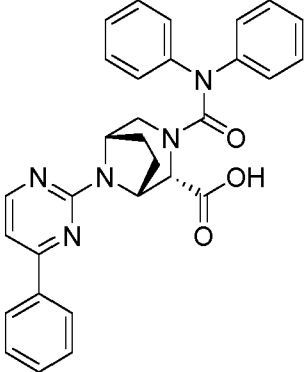
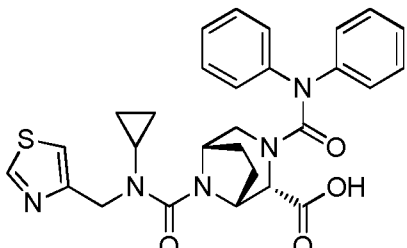
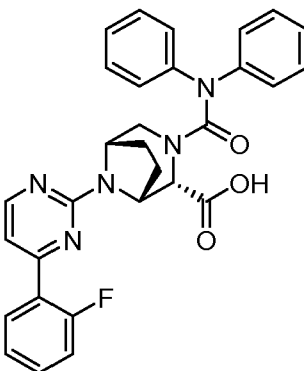
C142	
C143	
C144	
C145	
C146	
C147	
C148	
C149	
C150	
C151	
C152	

C153		C159	
C154		C160	
C155		C161	
C156		C162	
C157		C163	
C158		C164	

C165		C171	
C166		C172	
C167		C173	
C168		C174	
C169		C177	
C170		C178	

C179	
C180	
C181	
C182	
C183	
C184	
C185	
C186	
C187	
C188	
C189	
C190	

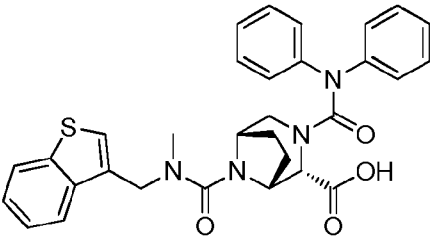
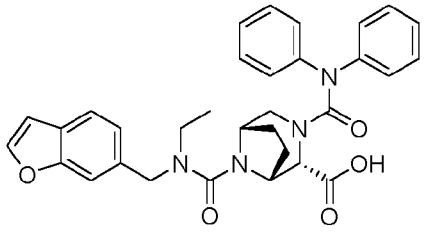
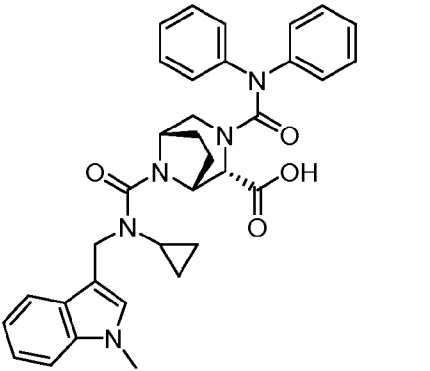
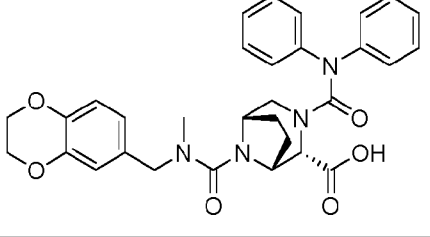
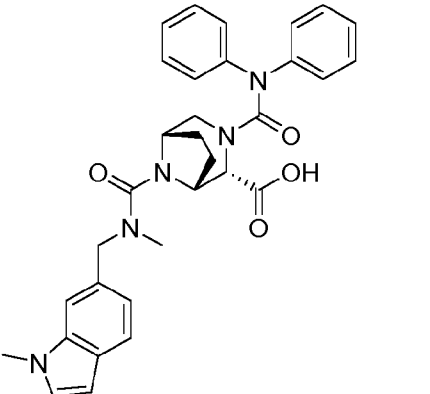
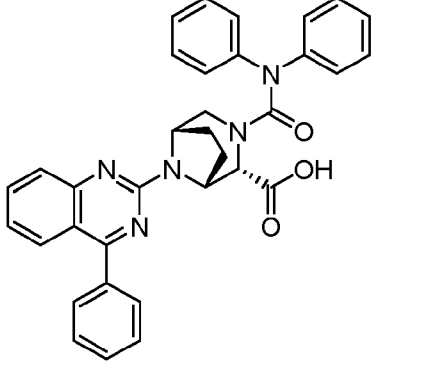
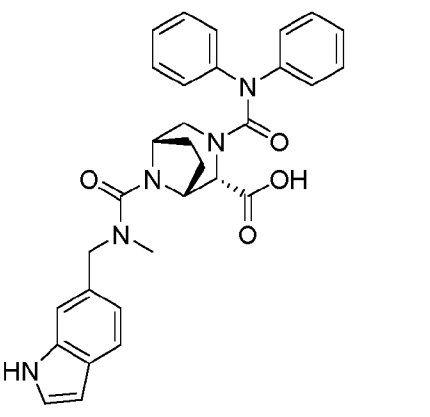
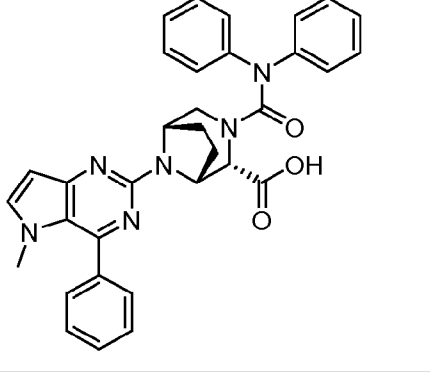
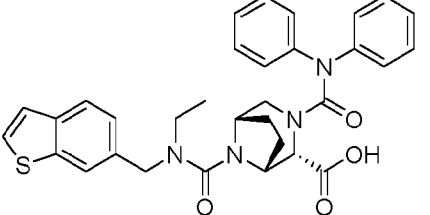
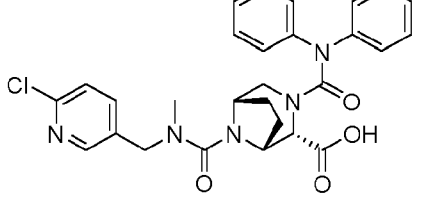
C191	
C192	
C193	
C194	
C195	
C196	
C197	
C198	
C199	
C200	
C201	

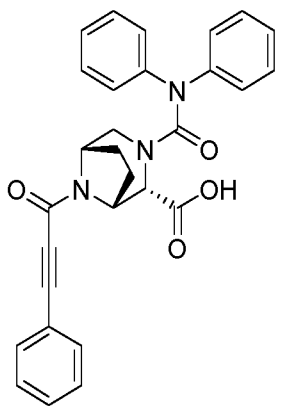
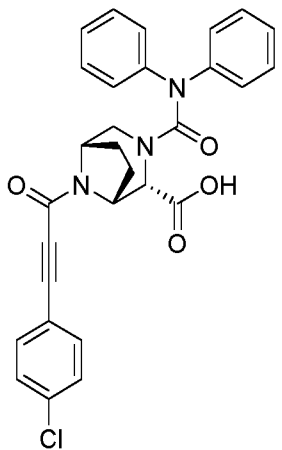
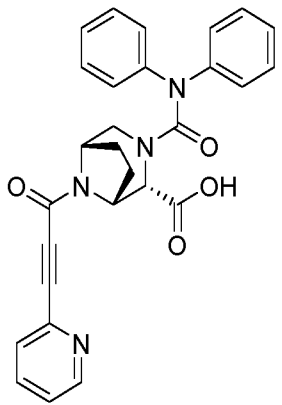
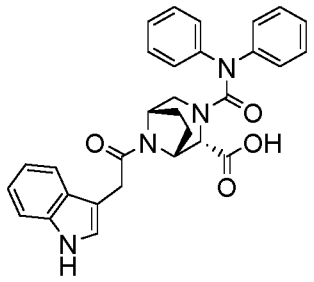
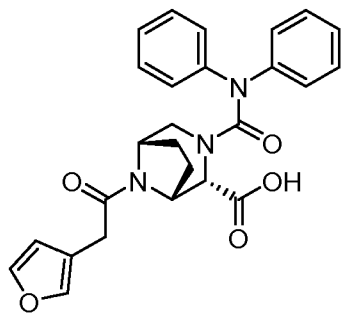
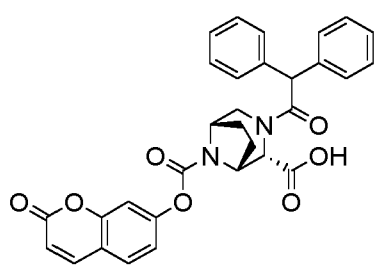
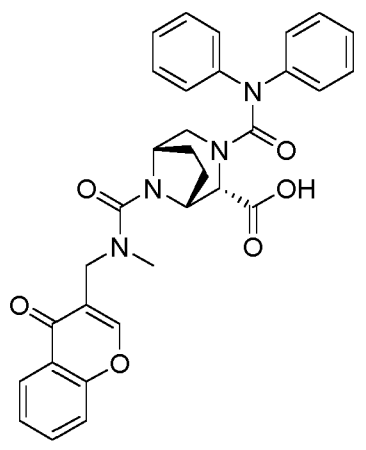
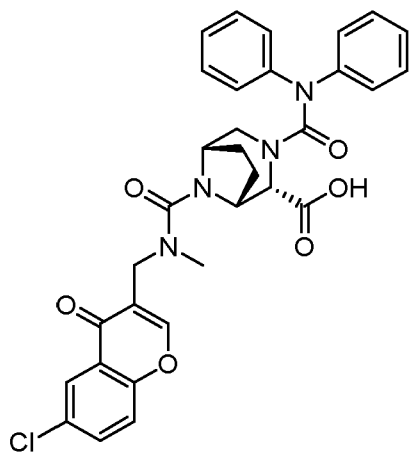
C202		C207	
C203		C208	
C204		C209	
C205		C210	
C206		C211	

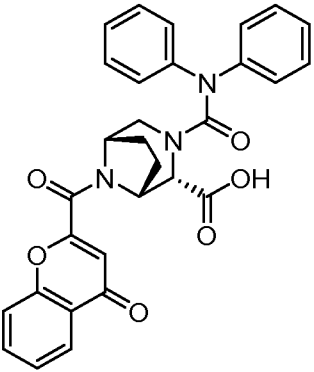
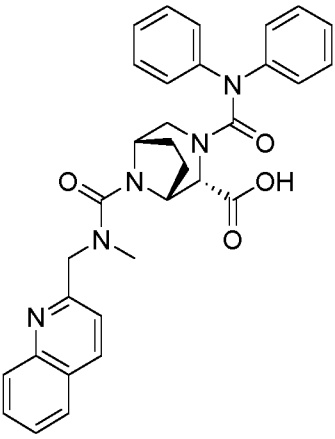
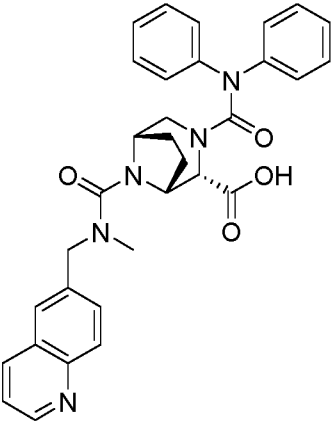
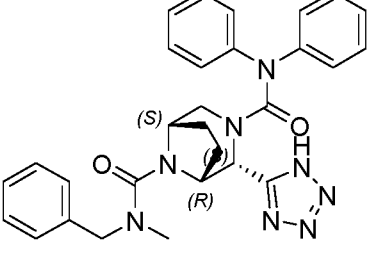
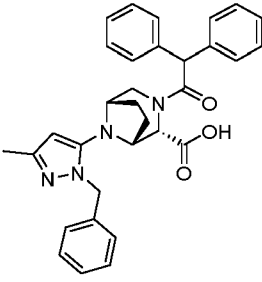
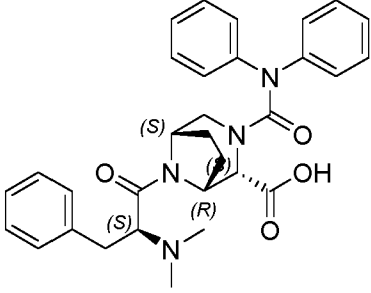
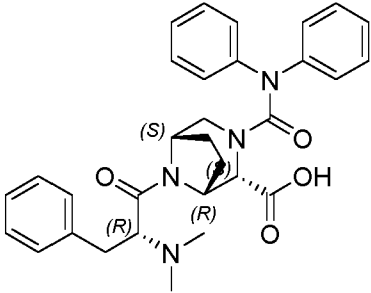
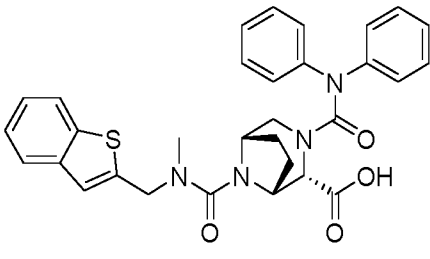
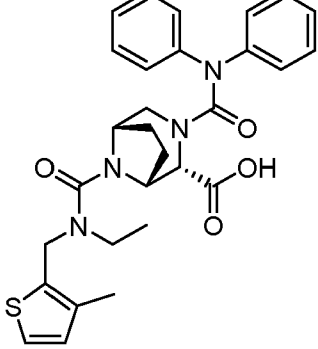
C212		C218	
C213		C219	
C214		C220	
C215		C221	
C216		C222	
C217		C223	

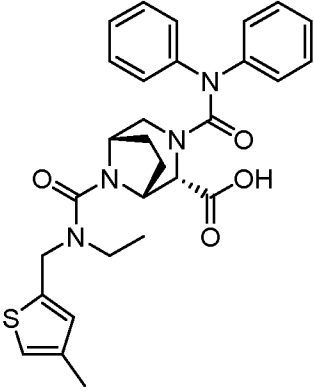
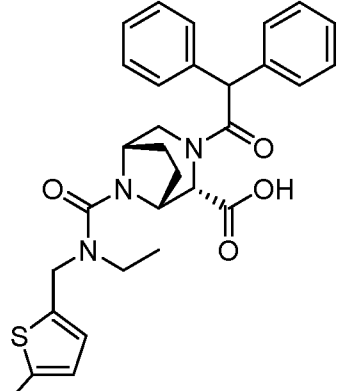
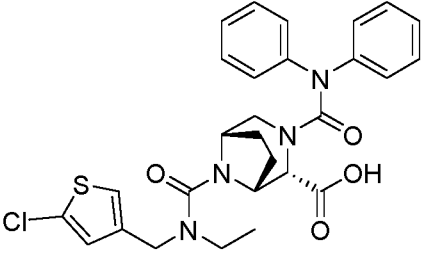
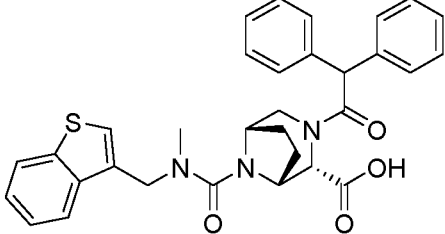
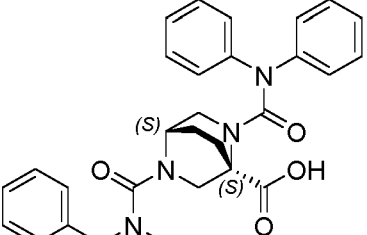
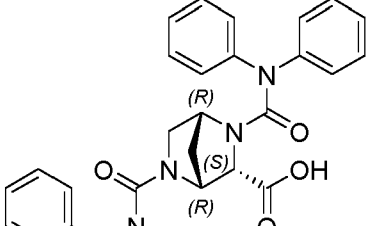
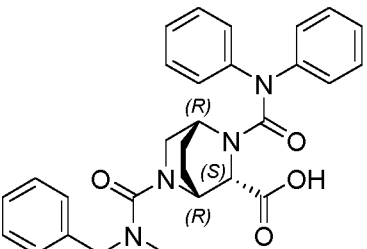
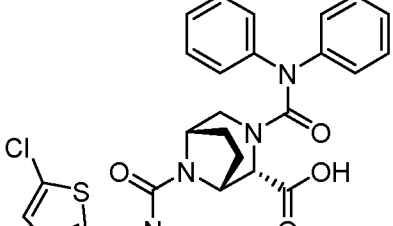
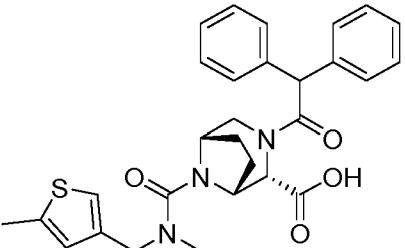
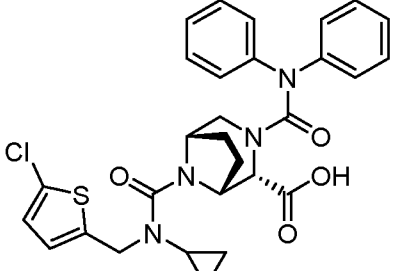
C224	
C225	
C226	
C227	
C228	
C229	
C230	
C231	
C232	
C233	
C234	

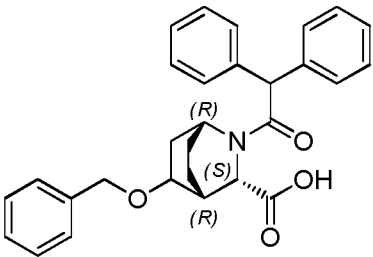
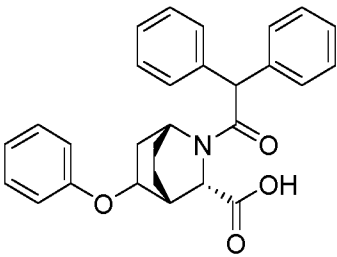
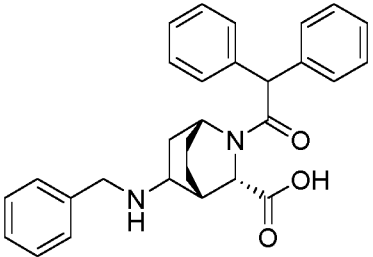
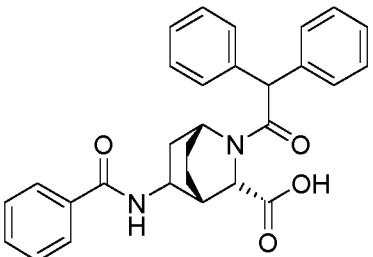
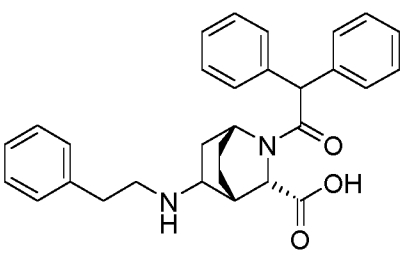
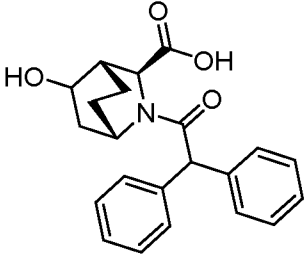
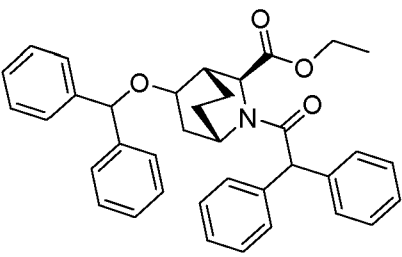
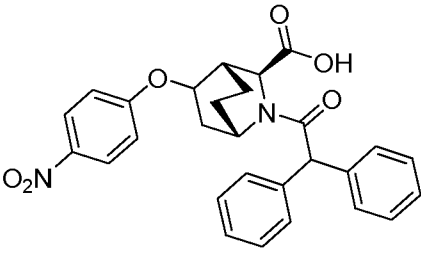
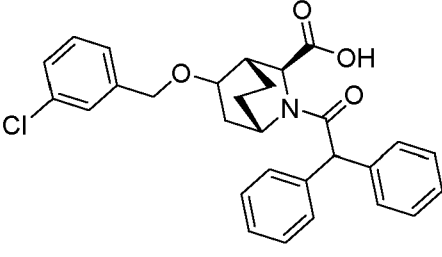
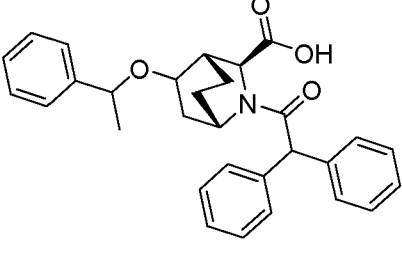
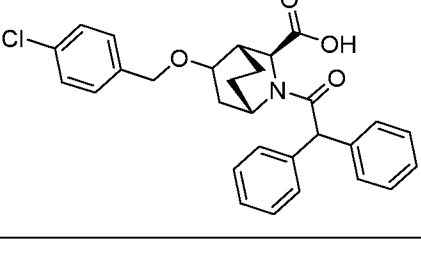
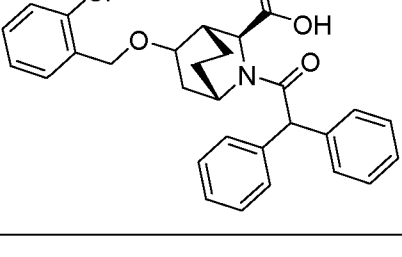
C235	
C236	
C237	
C238	
C239	
C240	
C241	
C242	
C243	
C244	
C245	

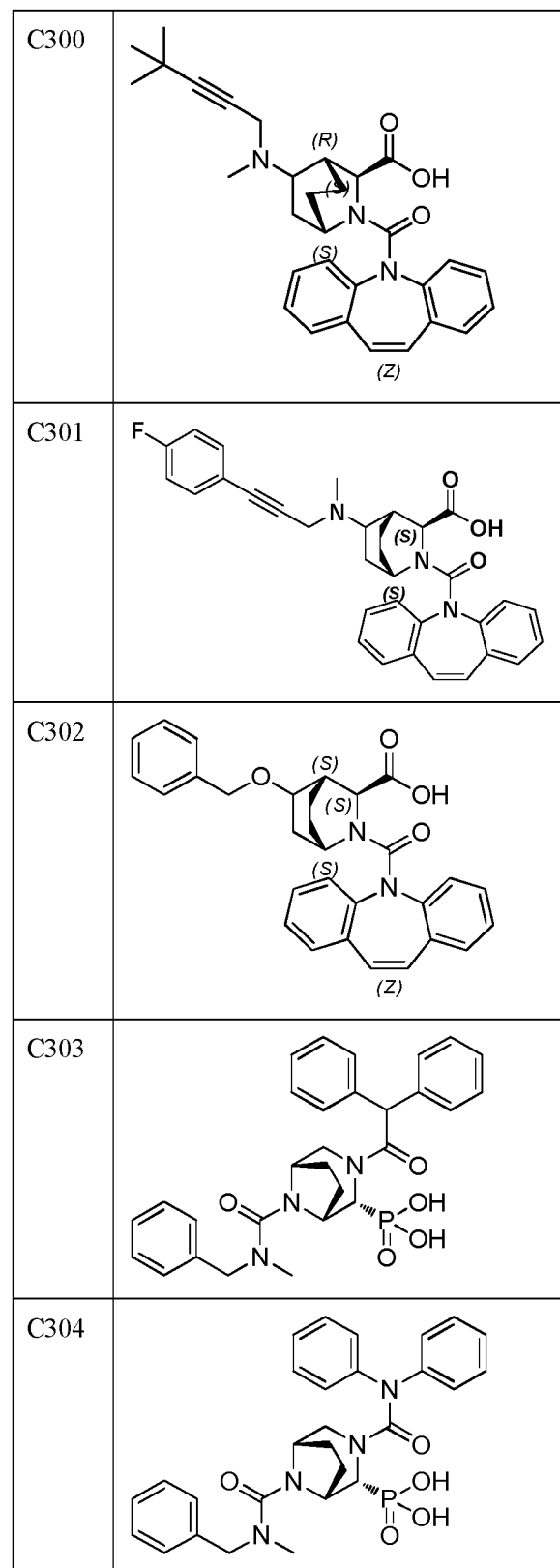
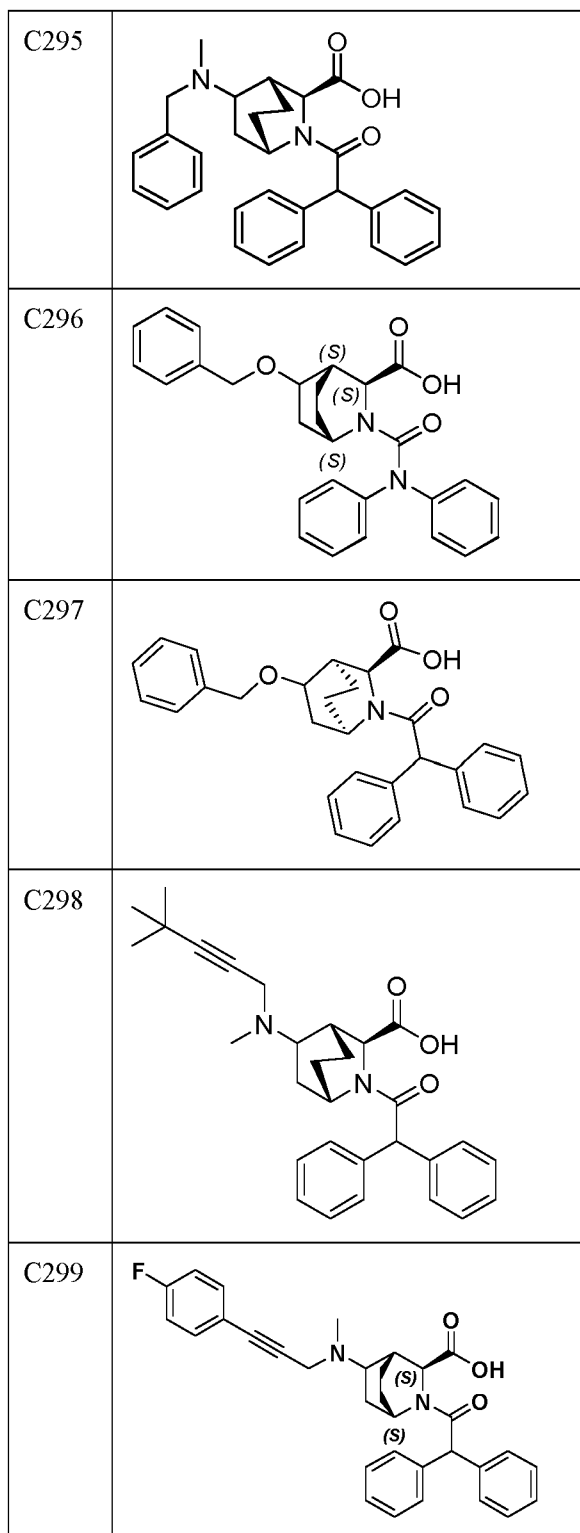
C246		C251	
C247		C252	
C248		C253	
C249		C254	
C250		C255	

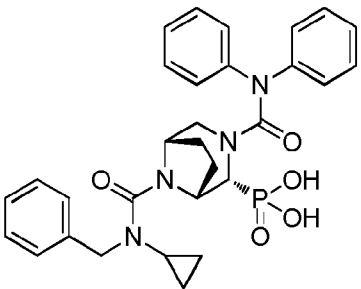
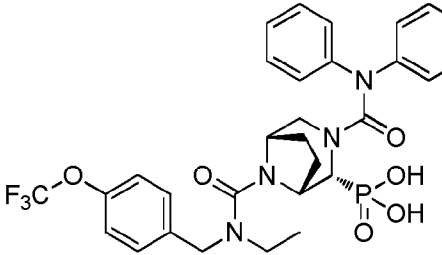
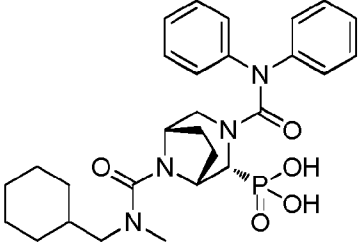
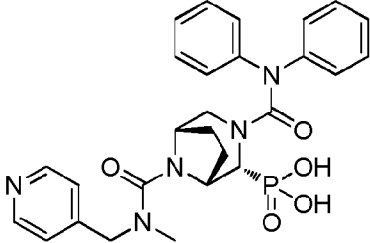
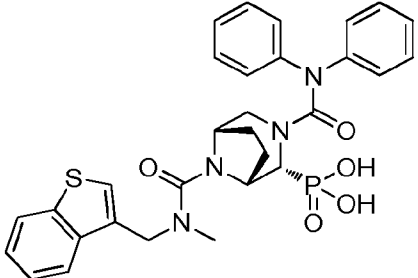
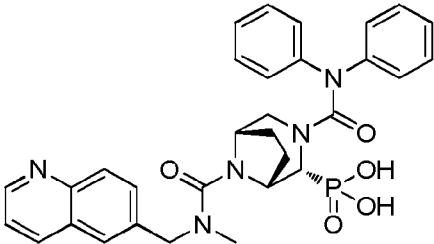
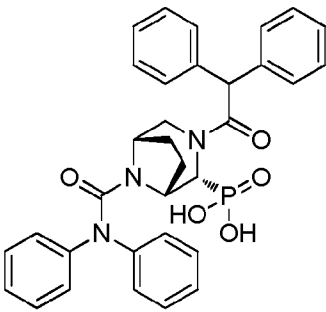
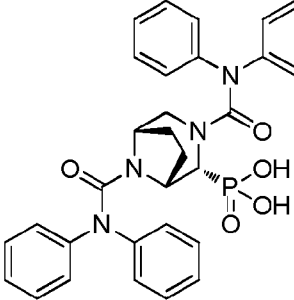
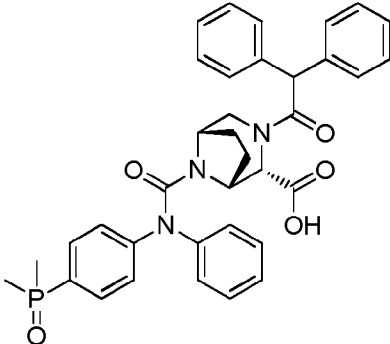
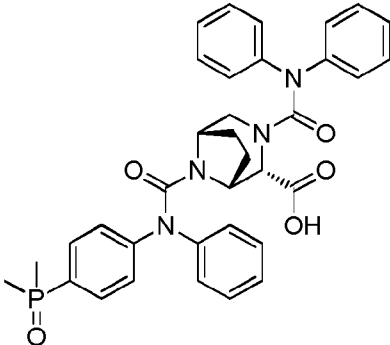
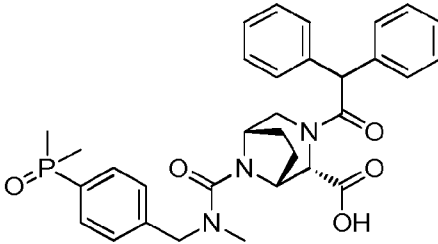
C256	
C257	
C258	
C259	
C260	
C261	
C262	
C263	

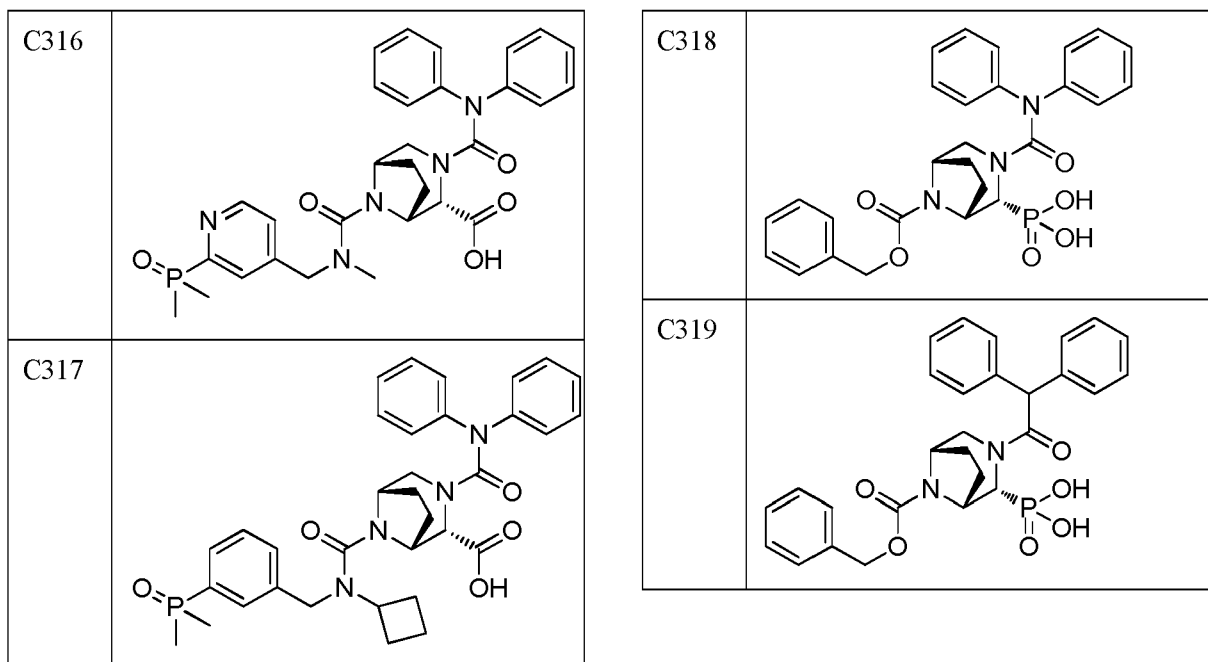
C264	
C265	
C266	
C267	
C268	
C269	
C270	
C271	
C272	

C273		C278	
C274		C279	
C275		C280	
C276		C281	
C277		C282	

C283	
C284	
C285	
C286	
C287	
C288	
C289	
C290	
C291	
C292	
C293	
C294	



C305	
C306	
C307	
C308	
C309	
C310	
C311	
C312	
C313	
C314	
C315	



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, compuesto marcado con isótopos del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora selectiva sobre los receptores de AT₂, en comparación con los receptores de AT₁.

10 Composición farmacéutica y método terapéutico

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y la composición farmacéutica está preferiblemente en forma de preparación sólida, semisólida, líquida o gaseosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención, para su uso como inhibidor del receptor de angiotensina II tipo 2 (AT₂).

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso como un inhibidor del receptor de angiotensina II tipo 2 (AT₂).

30 La presente invención permite un método para la profilaxis o el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de AT₂ o un síntoma asociado con el mismo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención.

35 En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor de AT₂ se selecciona de trastornos cerebrovasculares (incluyendo espasmo cerebrovascular e isquemia cerebral); trastornos cognitivos (que incluyen amnesia, demencia senil, demencia relacionada con el SIDA y síndrome de Down); enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (incluyendo adicciones tales como alcoholismo, ansiedad, depresión o trastornos distímicos, epilepsia, hiperactividad, dolor, enfermedad de Parkinson, psicosis, trastornos del sueño, función autonómica irregular y discinesia tardía, esquizofrenia, enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple y esclerosis lateral

40 amiotrófica); enfermedades respiratorias (incluyendo broncoespasmo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), tumores neurales; enfermedades inflamatorias (incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal y

- osteoartritis); enfermedades o trastornos gastrointestinales (GI) (incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn e incontinencia); trastornos del flujo sanguíneo causados por la vasodilatación; trastornos de hipersensibilidad (incluyendo alergias tales como eccema, rinitis y dermatitis de contacto); enfermedades vasoespásticas (incluyendo angina, migraña y enfermedad de Reynaud); enfermedades fibrosantes y del colágeno (incluyendo esclerodermia y fascioliasis eosinofílica); distrofia simpática refleja (incluyendo síndrome de hombro/mano); trastornos somáticos relacionados con el estrés; neuropatía periférica; neuralgia; enfermedad autoinmunitaria (incluyendo lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de injerto contra hospedador); y enfermedades reumáticas (incluyendo Abrositis).
- 5 En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor de AT₂ se selecciona de afecciones neuropáticas (incluyendo neuropatía primaria y neuropatía secundaria, tal como neuropatía periférica) o síntomas asociados con las mismas (incluyendo hiperestesia, hiperalgesia, alodinia, dolor ardiente espontáneo, entumecimiento, debilidad, dolor ardiente, dolor punzante y pérdida de reflejos), preferiblemente dolor neuropático; en donde la neuropatía secundaria incluye neuropatía diabética; neuropatía relacionada con herpes Zóster; neuropatía asociada a uremia;
- 10 neuropatía por amiloidosis; neuropatía sensorial del VIH; neuropatías motoras y sensoriales hereditarias; neuropatías sensoriales hereditarias; neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias; neuropatías hereditarias con ulcero-mutilación; neuropatía por nitrofurantoína; neuropatía tomaculosa; neuropatía causada por deficiencia nutricional; neuropatía causada por insuficiencia renal y síndrome de dolor regional complejo; neuropatías provocadas por actividades repetitivas (tales como escribir a máquina o trabajar en una línea de montaje);
- 15 neuropatías periféricas causadas por fármacos antirretrovirales (tales como zalcitabina y didanosina), antibióticos (tales como metronidazol e isoniazida), compuestos de oro, fármacos de quimioterapia (tales como vincristina), alcohol, plomo, arsénico, plaguicidas de mercurio y organofosforados; neuropatías periféricas asociadas con procesos infecciosos (tal como el síndrome de Guillian-Barre);
- 20 una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal, incluyendo una afección hiperalgésica tal como fibromialgia y síndrome del intestino irritable;
- 25 un trastorno asociado con la regeneración nerviosa aberrante, incluyendo hipersensibilidad neuronal, dolor mamario, cistitis intersticial, vulvodinia, una neuropatía inducida por quimioterapia contra el cáncer;
- 30 dolor inflamatorio que puede deberse a afecciones que se caracterizan por inflamación (incluidas quemaduras tales como quemaduras químicas, por fricción o térmicas; enfermedades autoinmunitarias tal como artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis; osteoartritis, carditis, dermatitis, miositis, neuritis y enfermedades vasculares del colágeno);
- 35 deterioro de la velocidad de conducción nerviosa que puede estar asociado a una afección neuropática como las descritas anteriormente (tal como una neuropatía periférica), así como el síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, síndrome de Guillain-Barre, distrofia muscular fascioescapulohumeral y hernia discal espinal;
- 40 un trastorno proliferativo celular, incluyendo un cáncer (incluyendo leucemia, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma, fibrosarcoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón); y un trastorno proliferativo no canceroso (incluyendo trastornos dermatológicos tales como verrugas, queloides, psoriasis, trastorno de carnosidad y también la reducción del tejido cicatricial y la remodelación cosmética);
- 45 un trastorno asociado con un desequilibrio entre la resorción ósea y la formación ósea, incluyendo osteoporosis.
- La presente invención permite un método para regular una función reproductora asociada a los receptores de AT₂ en una paciente femenina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto
- 50 de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado con isótopos del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención. En algunas realizaciones, la función reproductora se selecciona del ciclo menstrual, la fertilidad y los equilibrios hormonales del ciclo estral.
- 55 El término "portador farmacéuticamente aceptable" en la presente invención se refiere a un diluyente, material auxiliar, excipiente o vehículo con el que se administra un agente terapéutico, y es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuado para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.
- 60 El portador farmacéuticamente aceptable que se puede emplear en la composición farmacéutica de la presente invención incluye, pero sin limitación, líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetales o sintéticos, tales como aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un portador ilustrativo cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Como transportadores líquidos también se pueden emplear soluciones salinas fisiológicas así como
- 65 soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, maltosa, tiza, gel de sílice,

estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. La composición farmacéutica, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Las formulaciones orales pueden incluir portadores convencionales tales como calidades de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Se describen ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (1990).

La composición farmacéutica de la presente invención puede actuar sistémica y/o tópicamente. Para este fin, se puede administrar a través de una vía adecuada, tal como a través de inyección, (intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, incluyendo goteo), o administración transdérmica, o se puede administrar por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en forma de una formulación oftálmica o por inhalación.

Para estas vías de administración, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en una forma farmacéutica adecuada.

Tales formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, bálsamos, supositorios, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires y jarabes.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que se está administrando que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar en el tiempo varias dosis divididas, o la dosis se puede reducir proporcionalmente o aumentarse tal como indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la intensidad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Cabe entender además que para cualquier sujeto en particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la composición.

La cantidad del compuesto de la presente invención administrada dependerá del sujeto que se trate, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico prescriptor. Generalmente, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día, por ejemplo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 3500 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que, en otros casos, se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que esas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarlas a lo largo del día.

El contenido o dosificación del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, adecuadamente 0,1-500 mg, preferiblemente 0,5-300 mg, más preferiblemente 1-150 mg, de manera particularmente preferida 1-50 mg, por ejemplo, 1,5 mg, 2 mg, 4 mg, 10 mg, 25 mg, etc.

A menos que se indique lo contrario, el término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye un ser humano o un animal no humano. Un sujeto humano ilustrativo incluye un sujeto humano que padece una enfermedad (tal como una descrita en el presente documento) (denominado paciente), o un sujeto normal. El término "animal no humano", como se usa en el presente documento, incluye todos los vertebrados, tales como no mamíferos (por ejemplo, pájaros, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, ganado y/o animales domésticos (tales como oveja, perro, gato, vaca, cerdo y similares).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además uno o más agentes terapéuticos o agentes profilácticos adicionales.

Ejemplos

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

La estructura del compuesto se confirmó por espectro de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) o espectro de

masas (MS).

Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm). La ^1H RMN se registró en un espectrómetro Bruker 400, el disolvente de ensayo fue metanol deuterado (CD_3OD), cloroformo deuterado (CDCl_3) dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO}-d_6$), y el patrón interno fue tetrametilsilano (TMS).

El ensayo de LC-MS se realizó en una cromatografía líquida-espectrómetro de masas Agilent LC-MS-1110, cromatografía líquida-espectrómetro de masas Agilent LC-MS-6110, cromatografía líquida-espectrómetro de masas Agilent LC-MS-6120 (Fabricante: Agilent) o Shimadzu LC-MS-2020.

La cromatografía líquida preparativa de alta resolución se realizó en un sistema AutoPurification inducida por MS (Waters), Gilson GX-281 (Gilson) o cromatografía líquida semi-preparativa (Tong Heng Innovation Technology Co., Ltd., LC3000 (Ddsogel, C18, 30 mm $\times$ 250 mm 10 μm).

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó con placas de gel de sílice Huanghai HSGF 254 (5 $\times$ 20 cm) y la cromatografía preparativa de capa fina se realizó con placas de gel de sílice GF 254 (0,4 ~ 0,5 nm) producidas en Yantai.

La reacción se controló por cromatografía de capa fina (TLC) o LC-MS, el sistema de disolventes de revelado incluía un sistema de diclorometano y metanol, un sistema de n-hexano y acetato de etilo, así como un sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, y se ajustó (ajustando la proporción en volumen de los disolvente, o añadiendo trietilamina, etc.) de acuerdo con la polaridad del compuesto a separar.

La reacción de microondas se realizó con un reactor de microondas CEM Discovery Sp (400 W, TR $\sim$ 300 $^\circ\text{C}$).

Normalmente, se empleó gel de sílice (malla 200~300) producido por Yucheng Chemical Co., Ltd como fase estacionaria en la cromatografía en columna. El sistema de eluyentes incluía un sistema de diclorometano y metanol, así como un sistema de n-hexano y acetato de etilo, y se ajustó (ajustando la proporción en volumen de los disolvente, o añadiendo trietilamina, etc.) de acuerdo con la polaridad del compuesto a separar.

En los siguientes ejemplos, a menos que se especifique otra cosa, la temperatura de reacción fue la temperatura ambiente (20 $^\circ\text{C}$ ~30 $^\circ\text{C}$).

Los reactivos empleados en los Ejemplos se adquirieron en empresas como Aldrich Chemical Company, Shanghai Bide Phannatech Co. Ltd., Beijing Greenchem Co. Ltd., Shanghai Shaoyuan Co. Ltd. o Ables Technology Co. Ltd., etc.

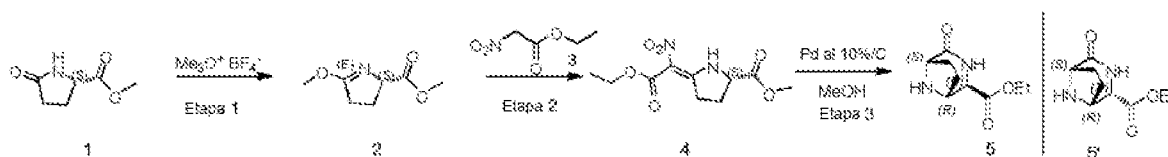
Las abreviaturas que se usan en la presente invención tienen los siguientes significados:

Abreviatura	Significado
CH_3CN	acetonitrilo
$(\text{BOc})_2\text{O}$	dicarbonato de di-terc-butilo
BTC	trifosgeno
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
TEA	trietilamina
HCl	ácido clorhídrico
H_2O	agua
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
Na_2CO_3	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
SOCl_2	cloruro de tionilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$\text{Me}^3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$	tetrafluoroborato de trimetiloxonio
$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$	eterato de trifluoruro de boro
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	bis(trifenilfosfina)dicloropaladio
Pd/C	Paladio sobre carbono

Preparación de compuesto intermedio

Ejemplo de preparación de intermedio 1: preparación de 4-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2R,5S)-etilo (compuesto 5) y 4-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,5S)-etilo (compuesto

5')



5 Etapa 1:

El Compuesto 1 (14,3 g, 0,1 mol) se disolvió en diclorometano (150 ml). El material de partida, tetrafluoroborato de trimetiloxonio (16,3 g, 0,11 mol) se añadió en porciones y la solución de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua, se ajustó a pH 8,0 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (200 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min y después se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el Compuesto 2 (8,5 g, una materia oleosa de color amarillo, rendimiento: 54 %). MS m/z (ESI): 158,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Una mezcla del Compuesto 2 (8,5 g, 0,054 mol) y el Compuesto 3 (21,6 g, 0,162 mmol) se hizo reaccionar a 60 °C durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. A la solución de reacción, se le añadieron 50 g de gel de sílice y se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:2) para obtener el Compuesto 4 (4 g, una materia oleosa de color amarillo, rendimiento: 29 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,21 (s a, 1H), 4,64 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,20 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,50 - 2,30 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 259,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

El Compuesto 4 (12 g, 46,47 mmol) se disolvió en etanol (1,2 l) y se añadieron 12 g de paladio húmedo al 10 % sobre carbono. La solución de reacción se purgó con hidrógeno 5 veces en un tanque cerrado y después se hizo reaccionar en la atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa) a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró y se concentró. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener dos isómeros: Compuesto 5 (3 g, un sólido de color amarillo, rendimiento: 32,6 %) y Compuesto 5' (1,5 g, un sólido de color amarillo, 16,3 %).

Compuesto 5:

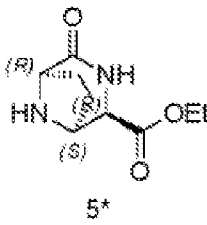
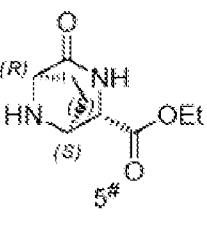
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,25 (s, 1H), 4,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,75 - 3,7 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 9,2$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 199,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 5':

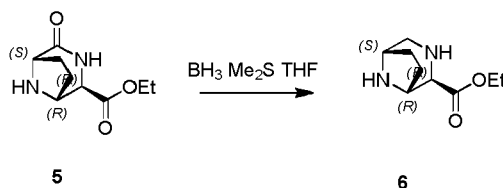
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,38 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,95 - 1,65 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 199,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos intermedios de la Tabla 1 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo de preparación de intermedio 1.

Tabla 1:

Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de los del Ejemplo de preparación de intermedio 1	Datos de caracterización
 5*	4-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1S,2R,5R)-etilo;	El Compuesto 1 de la etapa 1 del Ejemplo de preparación de intermedio 1 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,38 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,95 - 1,65 (m, 4H), 1,20 (t, J = 6,4 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 199,0 [M+H] ⁺ .
 5#	4-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1S,2S,5R)-etilo	El Compuesto 1 de la etapa 1 del Ejemplo de preparación de intermedio 1 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,25 (s, 1H), 4,25 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,21 (t, J = 9,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 199,0 [M+H] ⁺ .

Ejemplo de preparación de intermedio 2: preparación de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2R,5S)-etilo (compuesto 6)

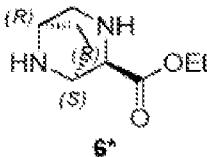
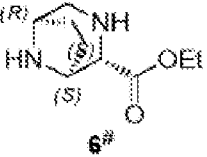


El Compuesto 5 (3 g, 15,13 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación de intermedio 1 se disolvió en una solución de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano (2 M, 20 ml), se purgó con nitrógeno 5 veces y se hizo reaccionar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se vertió lentamente en metanol y se agitó a 50 °C durante 16 horas, y después la reacción se interrumpió. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener el Compuesto 6 (1,5 g, una materia oleosa de color amarillo pardo, rendimiento: 54 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,42 (s, 1H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 185,0 [M+H]⁺.

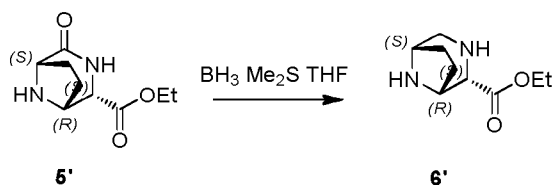
Los intermedios de la Tabla 2 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo de preparación de intermedio 2.

Tabla 2:

Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de los del Ejemplo de preparación de intermedio 2	Datos de caracterización
 6*	3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1S,2R,5R)-etilo	El Compuesto 5 del Ejemplo de preparación de intermedio 2 se reemplazó por el Compuesto 5*.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 5,65 (s, 1H), 4,10 (c, J = 9,6 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,22 - 1,60 (m, 4H), 1,19 (t, J = 9,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 185,0 [M+H] ⁺ .
 6#	3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1S,2S,5R)-etilo	El Compuesto 5 del Ejemplo de preparación de intermedio 2 se reemplazó por el Compuesto 5#.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 6,42 (s, 1H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 185,0 [M+H] ⁺ .

Ejemplo de preparación de intermedio 3: preparación de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,5S)-etilo (compuesto 6')

5



Mediante un método similar al Ejemplo de preparación de intermedio 2, el Compuesto 6' (0,16 g, un líquido oleoso de color amarillo pardo, 11 %) se obtuvo a partir del Compuesto 5' (1,5 g, 7,57 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación de intermedio 1.

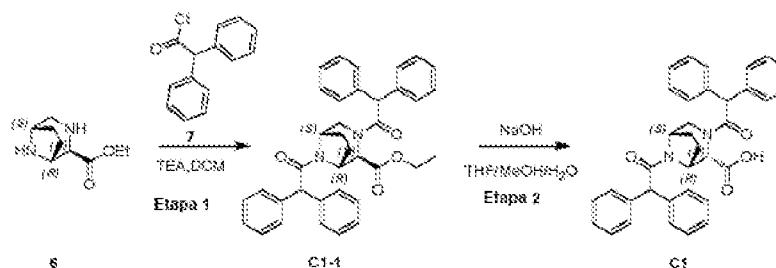
10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,65 (s, 1H), 4,10 (c, J = 9,6 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,22 - 1,60 (m, 4H), 1,19 (t, J = 9,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 185,0 [M+H]⁺.

15

Preparación de compuestos de la invención

Ejemplo 1: preparación de ácido (1R,2S,5S)-3,8-bis(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C1)



20

Etapa 1:

El Compuesto 6 (0,15 g, 0,81 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación de intermedio 2 se disolvió en diclorometano (30 ml). Se añadieron trietilamina (0,267 g, 2,64 mmol) y el Compuesto 7 (0,203 g, 0,81 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución después se inactivó añadiendo agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml $\times$ 3). Después de eso, las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:metil terc-butil éter = 3:7) para obtener el Compuesto CI-I (50 mg, un sólido de color amarillo oscuro, rendimiento: 11 %). MS m/z (ESI): 573,0 [M+H]⁺.

Etapa 2:

El Compuesto CI-I (50 mg, 0,087 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml). Se añadió hidróxido de sodio (35 mg, 0,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar, se obtuvo un producto en bruto. El producto en bruto se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml $\times$ 3). Después de eso, las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se sometió a separación por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %) 60/40-70/30) para obtener el compuesto diana CI (15 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 31 %).

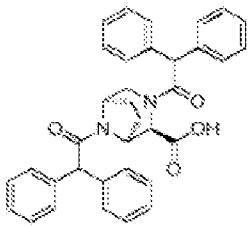
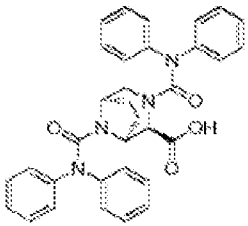
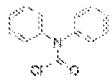
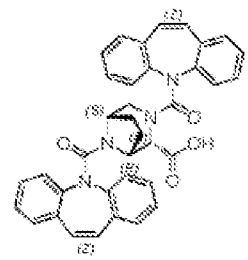
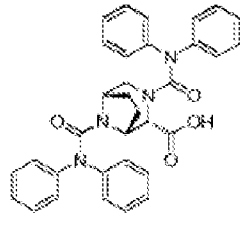
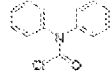
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 - 7,00 (m, 20 H), 5,50 - 5,30 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,90 - 4,60 (m, 2H), 3,90 - 3,40 (m, 2H), 1,70 - 1,00 (m, 4H). MS m/z (ESI): 545,0 [M+H]⁺.

Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 1.

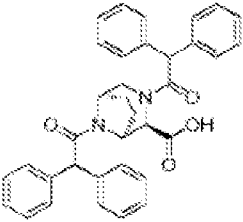
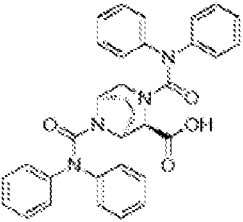
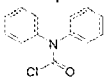
Tabla 3:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes a las del Ejemplo 1	Datos de caracterización
C3		ácido (1R,2S,5S)-3,8-bis(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por el Compuesto 6'.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,35 - 7,00 (m, 20 H), 5,49 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,75 - 3,45 (m, 2H), 2,25 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,50 (m, 3H). MS m/z (ESI): 544,9 [M+H] ⁺ .
C5		ácido (1R,2S,5S)-3,8-bis(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,40 - 7,30 (m, 8H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,10 - 7,00 (m, 8H), 4,44 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 1,85 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,35 - 1,30 (m, 1H). MS m/z (ESI): 547,0 [M+H] ⁺ .

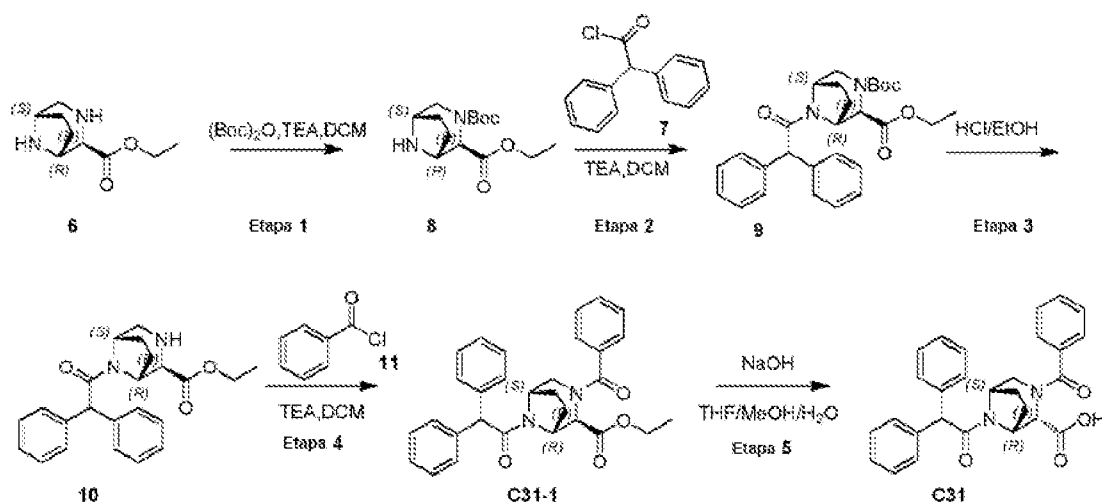
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes a las del Ejemplo 1	Datos de caracterización
C4		ácido (1S,2R,5R)-3,8-bis(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por el Compuesto 6#.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,57 - 7,03 (m, 20H), 5,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,33 (d, J = 20,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,11 (m, 1H). MS m/z (ESI): 544,9 [M+H] ⁺ .
C14		ácido (1S,2R,5R)-3,8-bis(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por el Compuesto 6#, y Compuesto 7 se reemplazó por  .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,19 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 15,9, 8,1 Hz, 8H), 7,16 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 7,09 - 6,86 (m, 8H), 4,27 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,16 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,29 (d, J = 37,9 Hz, 1H), 1,14 (m, 1H). MS m/z (ESI): 546,8 [M+H] ⁺ .
C8		ácido (1R,2S,5S)-3,8-bis(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por  , y se hizo reaccionar a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,76 (s, 1H), 7,56 - 6,99 (m, 20H), 4,38 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,24 (s, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 2H). MS m/z (ESI): 595,0 [M+H] ⁺ .
C41		ácido (1R,2S,5S)-3,8-bis(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por el Compuesto 6', y el Compuesto 7 se reemplazó por  , y se hizo reaccionar a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,40 - 7,30 (m, 8H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,10 - 7,00 (m, 8H), 4,48 (s, 2H), 4,1 (s, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 2H), 1,85 - 1,40 (m, 4H). MS m/z (ESI): 547,0 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes a las del Ejemplo 1	Datos de caracterización
C2		ácido (1S,2R,5R)-3,8-bis(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por el Compuesto 6* y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. El tiempo de reacción de la etapa 2 fue de 16 horas, y las condiciones de la cromatografía de fase inversa fueron acetonitrilo/agua = 55/75.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,41 - 7,03 (m, 20H), 5,46 (dd, J = 29,9, 16,6 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 97,5, 9,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,07 (s, 1H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H). MS m/z (ESI): 544,8 [M+H] ⁺ .
C13		ácido (1S,2R,5R)-3,8-bis(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 1 se reemplazó por el Compuesto 6*, y el Compuesto 7 se reemplazó por  y se hizo reaccionar a 45 °C durante 48 horas. El tiempo de reacción de la etapa 2 fue de 16 horas, y las condiciones de la cromatografía de fase inversa fueron acetonitrilo/agua = 50/80.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,23 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 15,8 Hz, J = 8,0 Hz, 8H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 7,05 - 6,89 (m, 8H), 4,27 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,51 (s, 1H), 1,29 (d, J = 40,5 Hz, 2H). MS m/z (ESI): 546,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 2: preparación de ácido (1R,2S,5S)-3-benzoi-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C31)



Etapa 1:

El Compuesto 6 (2,3 g, 12,48 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación de intermedio 2 se disolvió en una solución de diclorometano (50 ml), se enfrió con un baño de hielo-agua, seguido de la adición secuencial de dicarbonato de di-terc-butilo (2,7 g, 12,48 mmol) y trietilamina (3,78 g, 37,45 mmol) y reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:7) para obtener el Compuesto 8 (1,4 g, una materia oleosa de color amarillo, producto en bruto).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,80 (s, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 3H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

MS m/z (ESI): 307,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 2:

El Compuesto 8 (1,4 g, 4,92 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). A la solución resultante se le añadieron trietilamina (1,49 g, 14,77 mmol) y después una solución de Compuesto 7 (1,14 g, 4,92 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de hacer reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas, el análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución se inactivó añadiendo agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml $\times$ 3). Después de eso, las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:metil terc-butil éter = 3:2) para obtener el Compuesto 9 (0,8 g, un sólido de color amarillo oscuro, producto en bruto).

MS m/z (ESI): 479,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

El Compuesto 9 (0,8 g, 1,67 mmol) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico en etanol (8 M, 10 ml) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se obtuvo un producto en bruto del Compuesto 10 por concentración (0,5 g, un sólido de color amarillo oscuro, producto en bruto).

MS m/z (ESI): 379,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

El Compuesto 10 (0,25 g, 0,6 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), seguido de adición secuencial del Compuesto 11 (85 mg, 0,6 mmol) y trietilamina (0,183 g, 1,8 mmol) y reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:2) para obtener el Compuesto C31-1

(0,2 g, una materia oleosa de color amarillo, 69 %).
MS m/z (ESI): 483,0 [M+H]⁺.

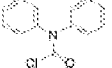
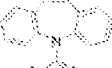
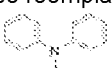
Etapas 5:

El Compuesto C31-1 (0,2 g, 0,41 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml), seguido de adición de hidróxido sódico (83 mg, 2,07 mmol) y agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar, el producto en bruto obtenido se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico. Un sólido se filtró y se lavó con 10 ml de agua, y después se secó para obtener el Compuesto C31 (130 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 70 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 - 7,00 (m, 15H), 5,50 - 5,30 (m, 1H), 5,20 - 4,90 (m, 1H), 4,70 - 4,40 (m, 2H), 4,25 - 3,80 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 1H), 1,8 - 1,25 (m, 4H).
MS m/z (ESI): 455,0 [M+H]⁺.

Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 2.

Tabla 4:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de las del Ejemplo 2	Datos de caracterización
C7		ácido (1R,2S,5S)-3-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-8-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 2 del Ejemplo 2 se reemplazó por  . El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por  . Y las reacciones de la etapa 2 y la etapa 4 se realizaron a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,70 - 6,90 (m, 20H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,425 - 1,40 (m, 2H). MS m/z (ESI): 571,0 [M+H] ⁺ .
C6		ácido (1R,2S,5S)-8-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 2 del Ejemplo 2 se reemplazó por  . El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo se reemplazó por  . Y las reacciones de la etapa 2 y la etapa 4 se realizaron a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,59 - 6,96 (m, 20H), 4,90 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,88 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 1,70-1,31 (m, 3H). MS m/z (ESI): 571,0 [M+H] ⁺ .

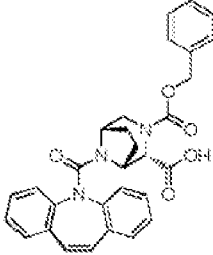
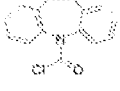
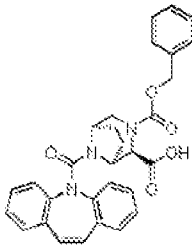
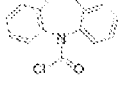
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de las del Ejemplo 2	Datos de caracterización
C9		ácido (1R,2S,5S)-8-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 2 del Ejemplo 2 se reemplazó por El Compuesto 11 de la etapa 4 se reemplazó por el Compuesto 7.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,27 - 6,96 (m, 20H), 5,19 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,77 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,53 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,84 - 1,81 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 2H). MS m/z (ESI): 570,0 [M+H] ⁺ .
C10		ácido (1R,2S,5S)-3-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por y la reacción de la etapa 4 se realizó a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,70 - 6,90 (m, 20H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,83 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,97-3,31 (m, 1H), 3,10 - 2,70 (m, 2H), 1,60 - 0,80 (m, 4H). MS m/z (ESI): 570,0 [M+H] ⁺ .
C12		ácido (1R,2S,5S)-8-(2,2-difenilacetil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por y la reacción de la etapa 4 se realizó a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,50 - 7,00 (m, 20H), 5,49 - 5,34 (m, 1H), 5,14 - 4,67 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,65 - 3,35 (m, 2H), 1,60 - 0,80 (m, 4H). MS m/z (ESI): 546,0 [M+H] ⁺ .
C28		ácido (1R,2S,5S)-8-(2,2-difenilacetil)-3-(10H-fenotiazin-10-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por y la reacción de la etapa 4 se realizó a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,60 - 7,00 (m, 18H), 5,39 - 5,28 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,20 - 2,80 (m, 2H), 1,70 - 1,10 (m, 4H). MS m/z (ESI): 575,9 [M+H] ⁺ .
C63		ácido (1R,2S,5S)-8-(2,2-difenilacetil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por y la reacción de la etapa 4 se realizó a 50 °C.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,50 - 6,90 (m, 10H), 5,52 - 5,43 (m, 1H), 5,10 - 4,20 (m, 3H), 3,50 - 3,10 (m, 6H), 1,78 (m, 4H), 1,75 - 1,00 (m, 4H).

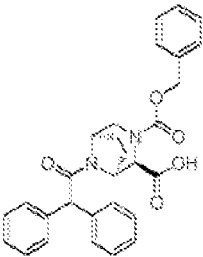
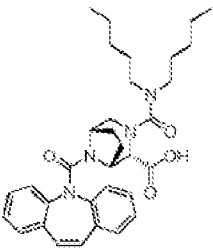
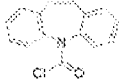
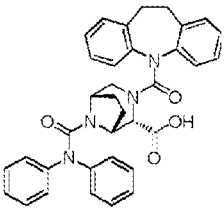
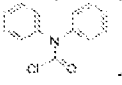
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de las del Ejemplo 2	Datos de caracterización
				MS m/z (ESI): 448,0 [M+H] ⁺ .
C68		ácido (1R,2S,5S)-8-(2,2-difenilacetil)-3-(fenoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por cloroformiato de fenilo.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,70 - 6,90 (m, 15H), 5,50 - 5,30 (m, 1H), 5,10 - 4,50 (m, 3H), 4,00 - 3,00 (m, 2H), 1,90 - 1,50 (m, 4H). MS m/z (ESI): 570,9 [M+H] ⁺ .
C70		ácido (1R,2S,5S)-8-(2,2-difenilacetil)-3-(3-fenilpropionil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 11 de la etapa 4 del Ejemplo 2 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,50 - 6,90 (m, 15H), 5,50 - 5,20 (m, 1H), 5,10 - 4,50 (m, 4H), 3,60 - 3,20 (m, 2H), 2,80 - 2,50 (m, 3H), 1,80 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 483,0 [M+H] ⁺ .
C71		ácido (1S,2R,5R)-3-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 2 se reemplazó por el Compuesto 6 [#] . El tiempo de reacción de la etapa 2 fue de 16 horas. En la etapa 4, el Compuesto 11 se reemplazó por la temperatura de reacción fue de 50 °C y el tiempo de reacción fue de 48 horas. El tiempo de reacción de la etapa 5 fue de 16 horas.	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,60 - 6,94 (m, 20H), 5,31 (d, J = 42,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 4,30 (d, J = 37,8 Hz, 1H), 3,16 - 2,85 (m, 2H), 1,71 - 0,93 (m, 4H). MS m/z (ESI): 569,8 [M+H] ⁺ .
C72		ácido (1S,2R,5R)-8-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 2 se reemplazó por el Compuesto 6 [#] . En la etapa 2, el Compuesto 7 se reemplazó por el tiempo de reacción fue de 48 horas y la temperatura de reacción fue de	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 6,90 (m, 19H), 5,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,53 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,34 (m, 2H), 0,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de las del Ejemplo 2	Datos de caracterización
			40 °C. El Compuesto 11 de la etapa 4 se reemplazó por el Compuesto 7. El tiempo de reacción de la etapa 5 fue de 16 horas y la temperatura de reacción fue de 50 °C.	MS m/z (ESI): 569,9 [M+H] ⁺ .
C73		ácido (1R,2S,5S)-3-((benciloxi)carbonil)-8-((5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	En la etapa 2, el Compuesto 7 del Ejemplo 2 se reemplazó por  y el tiempo de reacción fue de 48 horas y la temperatura de reacción fue de 40 °C. El Compuesto 11 de la etapa 4 se reemplazó por cloroformiato de bencilo.	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,70 - 7,18 (m, 13H), 7,01 (s, 2H), 5,21 - 4,99 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,20 - 3,76 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 22,2, 11,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,28 (s, 1H). MS m/z (ESI): 510,0 [M+H] ⁺ .
C77		ácido (1S,2R,5R)-3-((benciloxi)carbonil)-8-((5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 2 se reemplazó por el Compuesto 6 [#] . En la etapa 2, se añadió 4-Dimetilaminopiridina y el Compuesto 7 se reemplazó por  y el tiempo de reacción fue de 48 horas y la temperatura de reacción fue de 40 °C. En la etapa 4, el Compuesto 11 se reemplazó por cloroformiato de bencilo y la temperatura de reacción fue de 45 °C. El tiempo de reacción de la etapa 5 fue de 16 horas y la temperatura de reacción fue de	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,66 - 7,00 (m, 15H), 5,01 (dt, J = 12,9 Hz, J = 10,9 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 17,1, J = 2,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,06 (dd, J = 25,2, J = 9,8 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 47,4 Hz, J = 10,4 Hz, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,64 - 1,36 (m, 3H). MS m/z (ESI): 509,9 [M+H] ⁺ .

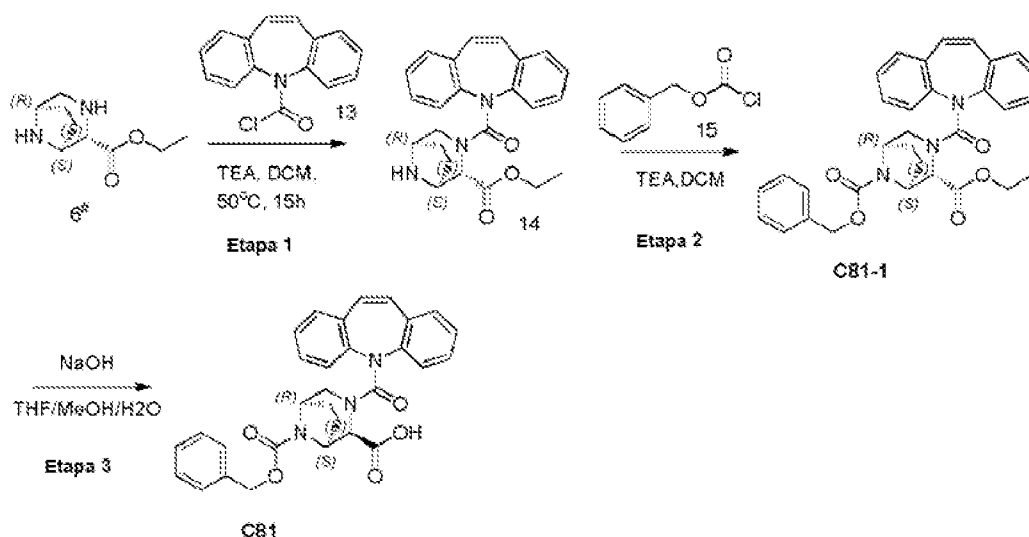
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de las del Ejemplo 2	Datos de caracterización
			45 °C.	
C75		ácido (1S,2R,5R)-3-((benciloxi)carbonil)-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6 de la etapa 1 del Ejemplo 2 se reemplazó por el Compuesto 6 [#] . El tiempo de reacción de la etapa 2 fue de 16 horas. En la etapa 4, el Compuesto 11 se reemplazó por cloroformiato de bencilo, se añadió 4-dimetilaminopiridina y la temperatura de reacción fue de 40 °C y el tiempo de reacción fue de 48 horas. El tiempo de reacción de la etapa 5 fue de 16 horas.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,30 (dd, J = 286,6, 29,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,03 (m, 15H), 5,50 - 5,26 (m, 1H), 5,19 - 4,98 (m, 2H), 4,78 - 4,63 (m, 1H), 4,52 (t, J = 27,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 23,9 Hz, J = 1,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,45 (m, 1H), 3,22 - 2,93 (m, 1H), 1,83 - 1,43 (m, 4H). MS m/z (ESI): 484,9 [M+H] ⁺ .
C20		ácido (1R,2S,5S)-8-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	En la etapa 2 del Ejemplo 2, se añadió 4-dimetilaminopiridina, el Compuesto 7 se reemplazó por  y el tiempo de reacción fue de 48 horas y la temperatura de reacción fue de 40 °C. El Compuesto 11 de la etapa 4 se reemplazó por Dipentilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,15 - 3,03 (s, 2H), 3,01 - 2,78 (m, 4H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 0,94 - 0,86 (m, 6H), 0,82 - 0,78 (m, 2H). MS m/z (ESI): 559,1 [M+H] ⁺ .
C45		ácido (1R,2S,5S)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-8-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 2 del Ejemplo 2 se reemplazó por  . El Compuesto 11 de la etapa 4 se reemplazó por 	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 7,24 - 7,15 (m, 8H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,42 - 4,30 (m, 3H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 6H), 1,80 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 572,8 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes de las del Ejemplo 2	Datos de caracterización
C69		ácido (1R,2S,5S)-8-((difenilcarbamoyl)-3-(fenoxycarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 2 del Ejemplo 2 se reemplazó por El Compuesto 11 de la etapa 4 se reemplazó por cloroformiato de fenilo.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5 7,42 - 7,31 (m, 6H), 7,25 - 7,15 (m, 3H), 7,12 - 7,01 (m, 6H), 4,60 - 4,35 (m, 2H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 1,90 - 1,60 (m, 4H). MS m/z (ESI): 472,1 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 3: preparación de ácido (1S,2R,5R)-8-((benciloxi)carbonil)-3-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C81)



5

Etapa 1:

El Compuesto 6^{*} (36,8 mg, 0,2 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y después se añadieron secuencialmente el Compuesto 13 (51,2 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (60,6 mg, 0,6 mmol). La mezcla se hizo reaccionar en un tubo cerrado herméticamente a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml × 2) y se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 14 (40,3 mg, un sólido de color amarillo, 50 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65 - 7,25 (m, 8H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,1, 6,8 Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 2H), 1,24-1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 404,0 [M+H]⁺.

Etapa 2:

El Compuesto 14 (40,3 mg, 0,1 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió secuencialmente el Compuesto 15 (51 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (0,05 g, 0,5 mmol). La reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro (50 g)

durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el Compuesto C81-1 (25 mg, un sólido de color amarillo, 46 %).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 4H), 7,34 (ddd, J = 14,1, 10,6, 4,3 Hz, 8H), 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,34 (dd, J = 7,4, 2,6 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 538,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 3:

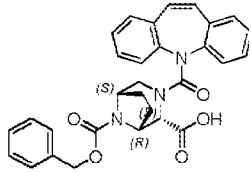
- 15 El Compuesto C81-1 (25 mg, 0,0466 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml), seguido de adición de hidróxido sódico (5,6 mg, 0,14 mmol) y agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrar, el producto en bruto obtenido se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico y se filtró. El sólido obtenido se lavó con 10 ml de agua y después se secó. El producto en bruto obtenido del compuesto se sometió a separación por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %) 55/45-85/15) para obtener el compuesto diana C81 (3,41 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 14,4 %).

- 20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,29 (dd, J = 40,7, 31,1 Hz, 15H), 5,01 (dd, J = 15,4, 9,5 Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,32 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 1,57 (d, J = 79,4 Hz, 3H), 1,22 - 1,17 (m, 1H).
MS m/z (ESI): 510,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 3.

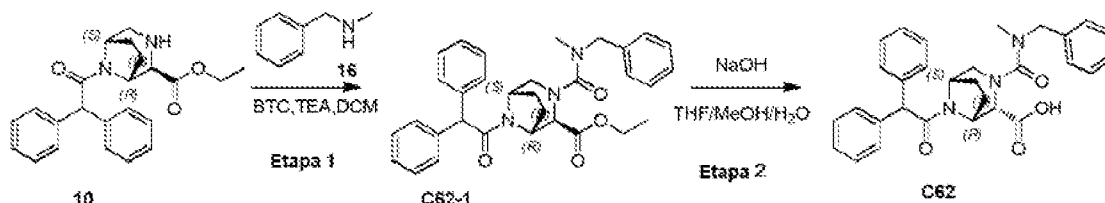
25

Tabla 5:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes a las del Ejemplo 3	Datos de caracterización
C80		ácido (1R,2S,5S)-8-((benziloxy)carbonyl)-3-(5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 6# de la etapa 1 del Ejemplo 3 se reemplazó por el Compuesto 5.	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59 (s, 2H), 7,47 - 7,24 (m, 10H), 7,05 (s, 2H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,15 - 2,97 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,33 - 1,20 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 1H). MS m/z (ESI): 510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4: preparación de ácido (1R,2S,5S)-3-(bencil(metil)carbamoil)-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C62)

30



Etapa 1:

- 35 El Compuesto 10 (0,1 g, 0,264 mmol) se disolvió en una solución de diclorometano (15 ml) y se enfrió 0 °C con un baño de hielo-agua. Se añadieron trifosgeno (118 mg, 0,396 mmol) y trietilamina (82 mg, 0,792 mmol) a la solución y se hizo reaccionar a 0 °C durante 2 horas. Después, se añadió el Compuesto 16 (48 mg, 0,396 mmol) a la solución de reacción y se calentó lentamente a temperatura ambiente y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante

16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas después se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro (30 g) durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:3) para obtener el Compuesto C62-1 (50 mg, una materia oleosa de color amarillo, 36 %).

MS m/z (ESI): 526 [M+H]⁺.

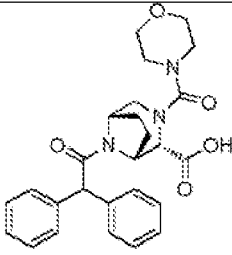
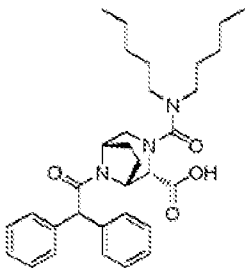
Etapas:

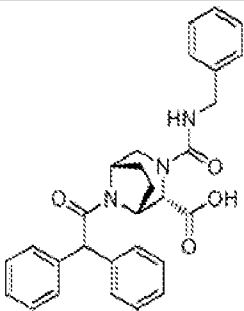
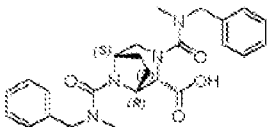
El Compuesto C62-1 (50 mg, 0,095 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml), seguido de adición de hidróxido sódico (38 mg, 0,95 mmol) y agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar, el producto en bruto obtenido se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml $\times$ 3). Después de eso, las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %) 25/75-50/50) para obtener el Compuesto C62 (12 mg, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 25 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 - 6,90 (m, 15H), 5,58 - 5,40 (m, 1H), 5,00 - 4,20 (m, 5H), 3,60 - 3,30 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 3H), 2,00 - 1,10 (m, 4H).
MS m/z (ESI): 498,0 [M+H]⁺.

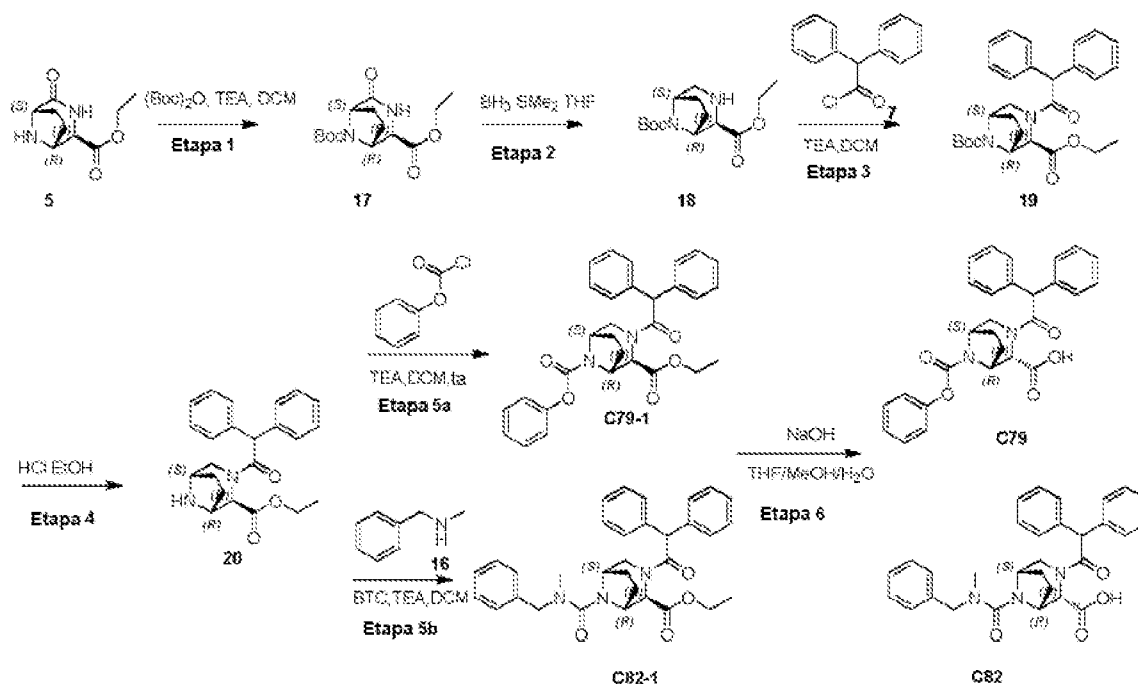
Los compuestos de la Tabla 6 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 4.

Tabla 6:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes a las del Ejemplo 4	Datos de caracterización
C64		ácido (1R,2S,5S)-8-(2,2-difenilacetil)-3-(morfolin-4-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 1 del Ejemplo 4 se reemplazó por morfolina.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,50 - 7,00 (m, 10H), 5,43 - 4,84 (m, 1H), 5,00 - 4,20 (m, 3H), 3,60 - 2,80 (m, 10H), 2,00 - 1,10 (m, 4H). MS m/z (ESI): 464,1
C19		ácido (1R,2S,5S)-3-(dipentilcarbamoil)-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 1 del Ejemplo 4 se reemplazó por Di-pentil amina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,42 - 7,12 (m, 10H), 5,57 - 5,41 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,76 - 4,73 (m, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 3,31 - 3,14 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,53 - 1,49 (m, 4H), 1,43 - 1,23 (m, 8H), 0,96 - 0,90 (m, 8H). MS m/z (ESI): 534,1 [M+H] ⁺ .

(continuación)				
N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o condiciones de reacción diferentes a las del Ejemplo 4	Datos de caracterización
C61		ácido (1R,2S,5S)-3-(bencilcarbamoil)-8-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 1 del Ejemplo 4 se reemplazó por bencilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,45-7,11 (m, 16H), 5,62 (s, 1H), 5,47 (d, J = 46,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 4,31- 4,25 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 1H). MS m/z (ESI): 484,0 [M+H] ⁺ .
C116		ácido (1R,2S,5S)-3,8-bis(bencil(metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 10 de la etapa 1 del Ejemplo 4 se reemplazó por el Compuesto 6. La cantidad del Compuesto 16 se aumentó de 1,5 veces en el Ejemplo 4 a 2,5 veces más que el Compuesto 6.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 6H), 4,73 - 4,66 (m, 2H), 4,59 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 3H). MS m/z (ESI): 451,0 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 5: preparación de ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(fenoxycarbonil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C79) y ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(metil)carbamoil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C82)



Etapa 1:

- 5 El Compuesto 5 (1,98 g, 10 mmol) se disolvió en una solución de diclorometano (40 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadieron secuencialmente dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g, 10 mmol) y trietilamina (3,03 g, 30 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas después se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 17 (2,3 g, una materia oleosa de color amarillo, 77 %).

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,65 (s a, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 321,0 [M+Na]⁺.

Etapa 2:

- 20 El Compuesto 17 (2,3 g, 7,71 mmol) se disolvió en una solución de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano (2 M, 20 ml), se purgó con nitrógeno 5 veces y se hizo reaccionar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la reacción se interrumpió lentamente con metanol y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se obtuvo un producto en bruto del Compuesto 18 por concentración, y se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:7) para obtener el Compuesto 18 (1,1 g, una materia oleosa de color amarillo, producto en bruto).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,2 - 4,15 (m, 1H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 1,80 - 1,55 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 285,1 [M+Na]⁺.

Etapa 3:

- 35 El Compuesto 18 (0,55 g, 1,934 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). A la solución, se le añadieron secuencialmente el Compuesto 7 (0,446 g, 1,934 mmol) y trietilamina (0,586 g, 5,80 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución después se inactivó añadiendo agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3). Las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:metil terc-butil éter = 2:3) para obtener el Compuesto 19 (0,55 g, un sólido de color amarillo oscuro, producto en bruto).

40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,35 - 7,10 (m, 10H), 5,43 (s, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 5H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 2,00 - 1,50

(m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 479,0 [M+H]⁺.

Etapa 4:

El Compuesto 19 (0,55 g, 1,15 mmol) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico en etanol (8 M, 10 ml) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se obtuvo un producto en bruto del Compuesto 20 por concentración (0,35 g, un sólido de color amarillo, 81 %).
MS m/z (ESI): 379,0 [M+H]⁺.

Etapa 5a:

El Compuesto 20 (50 mg, 0,132 mmol) se disolvió en una solución de diclorometano (20 ml). Se añadieron secuencialmente clorofórmio de fenilo (42 mg, 0,264 mmol) y trietilamina (0,133 g, 1,32 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:2) para obtener el Compuesto C79-1 (50 g, un sólido de color amarillo, 76 %).
MS m/z (ESI): 499,0 [M+H]⁺.

Etapa 5b:

El Compuesto 20 (50 mg, 0,132 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se enfrió 0 °C en un baño de hielo-agua. A la solución, se le añadieron trifosgeno (59 mg, 0,198 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,396 mmol) y se hizo reaccionar a 0 °C durante 2 horas. Después, el Compuesto 16 (24 mg, 0,198 mmol) se añadió a la solución de reacción y se calentó lentamente a temperatura ambiente para una reacción adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas después se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro (30 g) durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:3) para obtener el Compuesto C82-1 (50 mg, una materia oleosa de color amarillo, 72 %).
MS m/z (ESI): 526,0 [M+H]⁺.

Etapa 6:

El Compuesto C79-1 (50 mg, 0,1 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml). Se añadió hidróxido de sodio (40 mg, 1 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró. El producto en bruto obtenido se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3). Las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %) 40/60-20/80) para obtener el Compuesto C79 (25 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 53 %).

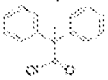
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 12,995 (s a, 1H), 7,50 - 6,90 (m, 15H), 5,60 - 5,30 (m, 1H), 4,80 - 4,60 (m, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,70 - 3,40 (m, 2H), 2,10 - 1,40 (m, 4H).
MS m/z (ESI): 471,0 [M+H]⁺.

El Compuesto C82-1 (50 mg, 0,095 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml). Se añadió hidróxido de sodio (38 mg, 0,95 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró. El producto en bruto obtenido se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml × 3). Las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %) 25/75-50/50) para obtener el Compuesto C82 (30 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 63 %).

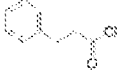
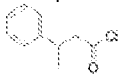
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,50 - 6,90 (m, 15H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 4,70 - 4,20 (m, 4H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,05 - 1,45 (m, 4H).
MS m/z (ESI): 498,1 [M+H]⁺.

Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 5.

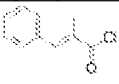
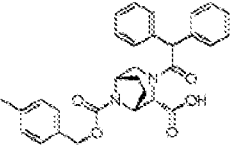
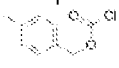
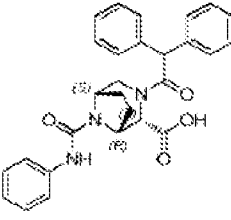
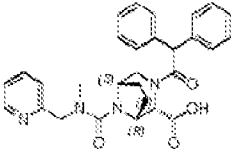
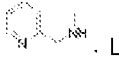
Tabla 7:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C78		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencilcarbamoyl)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por bencilamina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,44 - 7,08 (m, 15H), 5,46 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 3H), 4,17 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 2,23 - 2,19 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 2H). MS m/z (ESI): 484,0 [M+H] ⁺ .
C76		ácido (1S,2R,5R)-8-((benciloxi)carbonil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 5 de la etapa 1 del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 5 [#] . En la etapa 5a, el cloroformiato de fenilo se reemplazó por cloroformiato de bencilo; la temperatura de reacción fue de 50 °C y el tiempo de reacción fue de 48 horas. El tiempo de reacción de la etapa 6 fue de 16 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,88 (s, 1H), 7,43 - 7,07 (m, 15H), 5,51 (s, 1H), 5,14 - 4,90 (m, 3H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,85 (s, 1 H), 1,70 - 1,52 (m, 2H), 1,12 (s, 1H). MS m/z (ESI): 485,1 [M+H] ⁺ .
C157		ácido (1R,2S,5S)-8-((benciloxi)carbonil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por  El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a se reemplazó por cloroformiato de bencilo. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,47 - 7,19 (m, 11H), 5,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,19 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 4H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,32 - 1,16 (m, 2H). MS m/z (ESI): 498,8 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C222		(1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(3-fenilpropionil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por  y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,00 (m, 15H), 5,55 - 5,40 (m, 1H), 4,90 - 4,25 (m, 3H), 3,75 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,00 (m, 1H), 2,85 - 2,40 (m, 4H), 1,75 - 1,00 (m, 6H). MS m/z (ESI): 483,0 [M+H] ⁺ .
C223		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(3-fenilbutiril)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por  y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,00 (m, 15H), 5,55 - 5,40 (m, 1H), 4,87 - 4,25 (m, 3H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,00 (m, 2H), 2,75 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,25 (m, 1H), 1,75 - 1,00 (m, 7H). MS m/z (ESI): 497,1 [M+H] ⁺ .
C230		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(2-metil-3-fenilpropionil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por  y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 - 7,02 (m, 15H), 5,56 - 5,40 (m, 1H), 4,96 - 4,78 (m, 1H), 4,61 (d, J = 20,7 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 26,0, 11,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 1H), 1,09 - 0,95 (m, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 1H), 0,80 (s, 1H). MS m/z (ESI): 496,8 [M+H] ⁺ .
C231		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-((E)-2-metil-3-fenilacrililoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,00 (m, 15H), 6,54 (s, 1H), 5,55 -

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			 y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	5,30 (m, 1H), 4,87 - 4,25 (m, 3H), 3,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,75 - 1,00 (m, 4H). MS m/z (ESI): 495,0 [M+H] ⁺ .
C194		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(((4-metilbencil)oxi)carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,07 (m, 14H), 5,70 - 5,30 (m, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 2H), 4,32 - 4,07 (m, 2H), 3,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,85 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 499,1 [M+H] ⁺ .
C83		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(fenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por fenilamina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,50 - 6,90 (m, 15H), 5,49 - 5,27 (s, 1H), 5,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 1H), 3,81 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,50 (m, 4H). MS m/z (ESI): 470,1 [M+H] ⁺ .
C123		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 - 7,07 (m, 13H), 5,55 - 5,30 (m, 1H), 4,80 - 4,40 (m, 3H), 4,25 - 3,95 (m, 2H), 3,75 - 3,45 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 3H), 1,85 - 1,30 (m, 4H).

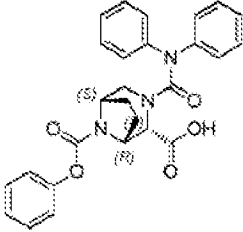
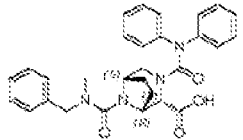
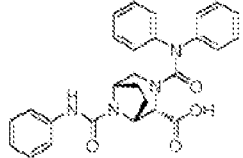
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C188		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(etil(tiofeno-3-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar	MS m/z (ESI): 499,1 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54-6,91 (m, 13H), 5,56 - 5,30 (m, 1H), 4,83 - 4,55 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,28 - 2,95 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,00 (dt, J = 13,8, 7,1 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 518,1 [M+H] ⁺ .
C189		ácido (1R,2S,5S)-8-(ciclopropil(tiofeno-3-il- metil)carbamoil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,10 (m, 11H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 5,45 - 5,35 (m, 1H), 4,60 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,39 (s, 2H), 0,84 (d, J = 92,5 Hz, 2H), 0,58 (s, 2H). MS m/z (ESI): 529,6 [M+H] ⁺ .
C277		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(metil((5- dietiltiofen-3-il)metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,87 (s, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 6H), 7,23 - 7,10 (m, 3H), 7,01 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,64 (s,

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				¹ H), 5,45 (s, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 4,31 - 4,11 (m, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,50 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,09 - 1,74 (m, 1H), 1,66 - 1,40 (m, 2H). MS m/z (ESI): 518,1 [M+H] ⁺ .
C278		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(etil((5-dietiltiofen-2-il)metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,05 (m, 10H), 6,78 - 6,73 (m, 1H), 6,63 - 6,59 (m, 1H), 5,51 - 5,37 (m, 1H), 4,75 - 4,32 (m, 4H), 4,13 - 3,84 (m, 2H), 3,74 - 3,44 (m, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85 - 1,25 (m, 4H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 554,1 [M+Na] ⁺ .
C279		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzo[b]tiofeno-3-ilmetil)(metil)carbamoil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,44 - 7,07 (m, 12H), 5,48 - 5,32 (m, 1H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 2H), 4,25 - 3,90 (m, 2H), 3,86 - 3,45 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 3H), 1,90 - 1,10 (m, 4H). MS m/z (ESI): 554,1 [M+H] ⁺ .
23		ácido (1R,2R,5S)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por . Las reacciones de las etapas 5a, 5b y 6 no	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,33 - 4,15

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			tuvieron lugar.	(m, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,57 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,13 - 1,87 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). m/z (ESI): 380,1 [M+H] ⁺ .
C115		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(fenoxycarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45-7,32 (m, 6H), 7,31-7,15 (m, 4H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 3H), 4,80 - 4,10 (m, 3H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,0 - 1,70 (m, 3H), 1,50 - 1,30 (m, 1H). MS m/z (ESI): 472,2 [M+H] ⁺ .
C112		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 6,89 (m, 15H), 4,51 - 4,13 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,75 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 499,1 [M+H] ⁺ .
C84		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(fenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por fenilamina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 7H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,43 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 471,2 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C117		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-((1-pheniletil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 5H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 2H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 2H), 1,85 - 1,50 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 499,1 [M+H] ⁺ .
C118		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(fenil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,4 - 7,25 (m, 6H), 7,20 - 7,10 (m, 5H), 7,0 - 6,90 (m, 4H), 4,35 - 4,10 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,8 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,60 - 1,10 (m, 4H). MS m/z (ESI): 484,8 [M+H] ⁺ .
C124		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(piridin-3-ilmetil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 3H), 3,99 (s, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,80 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 500,1 [M+H] ⁺ .

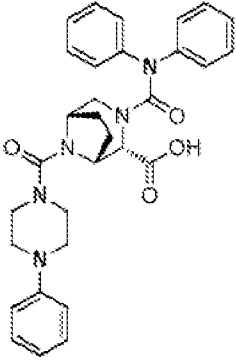
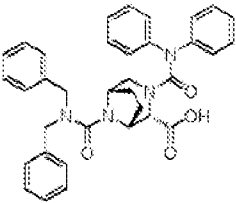
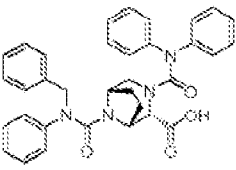
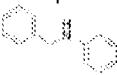
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C125		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(piridin-4-ilmetil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 1,6 Hz, 4H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 4,64 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,80 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 500,1 [M+H] ⁺ .
C126		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(piridin-2-ilmetil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 4,65 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,27-1,10 (m, 1H). MS m/z (ESI): 500,1 [M+H] ⁺ .
C128		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 7,50 - 6,93 (m, 15H), 4,70 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J =

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	15,7, 9,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,47 (s, 2H), 1,34-1,11 (m, 1H). MS m/z (ESI): 567,2 [M+H] ⁺ .
C129		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(metil)carbamoil)-3-(bis(4-fluorofenil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,62 - 6,95 (m, 13H), 4,45 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 4,26 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,42 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H). MS m/z (ESI): 535,0 [M+H] ⁺ .
C130		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(isoindolin-2-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por isoindolina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,46 - 6,98 (m, 14H), 4,87 - 4,76 (m, 2H), 4,54 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,67 - 1,51 (m, 1H), 1,41 (s, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H). MS m/z (ESI): 497,2 [M+H] ⁺ .
C131		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por tetrahydroisoquinolina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,50 - 6,91 (m, 14H), 4,51-4,25 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 3H), 2,88 - 2,65 (m, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,37 (s,

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				¹ H), 1,27 - 1,10 (m, 1H). MS m/z (ESI): 511,1 [M+H] ⁺ .
C132		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por 1-fenilpiperazina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36(t, J = 7,7 Hz, 4H), 7,20 (dt, J = 14,7, 7,7 Hz, 4H), 6,98 (dd, J = 27,6, 8,0 Hz, 6H), 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,23 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,56 - 3,28 (m, 6H), 3,22 - 3,00 (m, 4H), 1,70 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,46 - 1,09 (m, 2H). MS m/z (ESI): 540,1 [M+H] ⁺ .
C133		ácido (1R,2S,5S)-8-(dibencilcarbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23; El Compuesto 16 se reemplazó por dibencilamina; y las condiciones de reacción se cambiaron para reaccionar en un tubo cerrado herméticamente a 50 °C durante 50 horas. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,1 (s, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 10H), 7,20 - 7,10 (m, 6H), 7,05 - 6,95 (m, 4H), 4,55 - 4,30 (m, 4H), 4,10 - 3,95 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 1,80 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 575,0 [M+H] ⁺ .
C134		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(fenil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 - 7,28 (m, 5H), 7,27 - 7,20 (m, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 4H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 7,00 - 6,90 (m, 4H), 4,85 - 4,70 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,98 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,70 - 1,20 (m, 4H).

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C135		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(3-fenilazetidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	MS m/z (ESI): 561,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,43 - 6,95 (m, 15H), 4,46 (s, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 3H), 4,10 (s, 1H), 3,95 - 3,72 (m, 4H), 3,42 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,68 - 1,50 (m, 2H), 1,41-1,20 (m, 2H). MS m/z (ESI): 510,6 [M+H] ⁺ .
C136		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(3-fenilpiperidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (s, 1H), 7,50 - 6,93 (m, 15H), 4,34 (s, 2H), 3,91 - 3,68 (m, 3H), 3,50 - 3,27 (m, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 1,88 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 2H). MS m/z (ESI): 539,1 [M+H] ⁺ .
C137		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(3-fenilpirrolidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 7,62 - 6,87 (m, 15H), 4,44 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 1H), 1,36 (s, 1H). MS m/z (ESI): 524,6 [M+H] ⁺ .

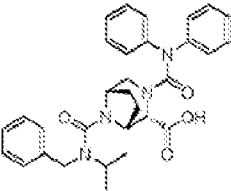
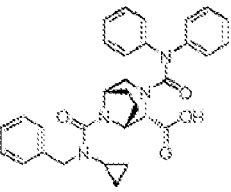
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C138		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(2-fenilpirrolidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,08 (s, 1H), 7,59 - 6,96 (m, 15H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,51 - 4,11 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,98 - 1,64 (m, 3H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,07 (m, 3H). MS m/z (ESI): 525,1 [M+H] ⁺ .
C145		ácido (1R,2S,5S)-8-(bis(4-fluorofenil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . la reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,22 (s, 1H), 7,64 - 6,89 (m, 18H), 4,35 - 4,15 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,26 - 1,06 (m, 1H). MS m/z (ESI): 583,1 [M+H] ⁺ .
C147		ácido (1R,2S,5S)-8-(((ciclohexilmetil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 4,35 - 4,15 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 1H), 2,85 - 2,70 (m, 4H), 1,70 - 1,35 (m, 9H), 1,25 - 1,05 (m, 4H), 0,85 - 0,7 (m, 2H). MS m/z (ESI): 505,2 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C149		ácido (1R,2S,5S)-8-((2-clorobencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10-7,95 (m, 1H), 7,70-7,29 (m, 6H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 7,07 - 6,95 (m, 3H), 6,80 - 6,65 (m, 2H), 4,80 - 4,20 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,80 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 533,0 [M+H] ⁺ .
C151		ácido (1R,2S,5S)-8-((3-clorobencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s, 1H), 7,42 - 6,98 (m, 14H), 4,42 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,27 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 1H), 1,32 - 1,13 (m, 1H). MS m/z (ESI): 533,1 [M+H] ⁺ .
C150		ácido (1R,2S,5S)-8-((4-clorobencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,38 (s, 1H), 7,45 - 6,94 (m, 14H), 4,47 - 4,32 (m, 2H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,42 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 1H). MS m/z (ESI): 532,8 [M+H] ⁺ .
C179		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(2-fenilazetidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 - 7,20 (m, 10H), 7,15 - 7,00 (m, 5H), 5,25 - 5,05 (m, 1H), 4,50 - 4,35

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			 La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	(m, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,15 (m, 4H). MS m/z (ESI): 511,1 [M+H] ⁺ .
C152		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzyl(isopropil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 7,45 - 6,89 (m, 15H), 4,40 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 4,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,27 - 1,16 (m, 1H), 1,07 (dd, J = 14,6, 6,5 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 526,8 [M+H] ⁺ .
C153		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzyl(ciclopropil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 7,45 - 6,93 (m, 15H), 4,68 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,04 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,57 - 1,28 (m, 3H), 0,79 - 0,68 (m, 1H), 0,67 - 0,58 (m, 1H), 0,57 - 0,46 (m, 2H). MS m/z (ESI): 524,8 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C154		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzyl(ciclopropilmetil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,41 - 6,96 (m, 15H), 4,65 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,12 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,43 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 1,28 - 1,15 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), 0,06 (d, J = 4,7 Hz, 2H). MS m/z (ESI): 538,9 [M+H] ⁺ .
C155		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzyl(etil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,17 (s, 1H), 7,43 - 6,89 (m, 15H), 4,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,39 (dd, J = 32,0, 11,7 Hz, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 1H), 1,29 - 1,10 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 512,8 [M+H] ⁺ .
C182		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(fenilsulfuril)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. se reemplazó por cloruro de bencenosulfonilo. TEA se reemplazó por DIPEA. DCM se reemplazó por DCE. La reacción de la etapa 5b no tuvo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,39 - 3,34

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			lugar.	(m, 1H), 3,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,00 (m, 4H). MS m/z (ESI): 492,0 [M+H] ⁺ .
C159		ácido (1S,2R,5R)-8-(benzil(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 5 de la etapa 1 del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 6*. El Compuesto 7 de la etapa 3 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 - 7,30 (m, 6H), 7,29 - 7,12 (m, 5H), 7,05 - 6,95 (m, 4H), 4,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,80 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 498,9 [M+H] ⁺ .
C139		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-((S)-2-fenilpirrolidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 7,45 - 6,84 (m, 15H), 4,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,20 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,28 - 1,06 (m, 2H). MS m/z (ESI): 525,1 [M+H] ⁺ .
C140		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-((R)-2-fenilpirrolidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,89 (s, 1H), 7,56 - 6,93 (m, 15H), 4,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 2H).

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				1,42 - 1,26 (m, 2H). MS m/z (ESI): 525,2 [M+H] ⁺ .
C161		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-((4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s, 1H), 7,41 - 6,96 (m, 14H), 4,43 - 4,22 (m, 4H), 3,92 (s, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,77 - 1,35 (m, 4H). MS m/z (ESI): 517,1 [M+H] ⁺ .
C162		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(4-metilbencil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,45 - 4,25 (m, 3H), 4,21 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,75-1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 513,1 [M+H] ⁺ .
C165		ácido (1R,2S,5S)-8-((4-bromobencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,57 - 6,97 (m, 14H), 4,45 - 4,19 (m, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,77 - 1,32 (m, 4H). MS m/z (ESI): 576,7 [M+H] ⁺ .
C165-1		8-((4-bromobencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2R,5S)-etilo	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por Las reacciones de las etapas 5a y 6 no	MS m/z (ESI): 604,6 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			se realizaron.	
C166		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(4-metoxibencil)(metil)carbamoyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s, 1H), 7,41 - 6,85 (m, 14H), 4,36 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 - 3,47 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,12 (m, 2H). MS m/z (ESI): 528,8 [M+H] ⁺ .
C191		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(pirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	En la etapa 5 a del Ejemplo 5, el Compuesto 20 se reemplazó por el Compuesto 23, cloroformiato de fenilo se reemplazó por 2-cloropirimidina, TEA se reemplazó por DIPEA y DCM se reemplazó por NMP; y las condiciones de reacción se cambiaron para reaccionar a 130 °C durante 16 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (s, 2H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,8 - 4,7 (m, 2H), 3,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H). MS m/z (ESI): 430,0 [M+H] ⁺ .
C184		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(tiofeno-3-ilmetil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 5H), 4,42 - 4,20 (m, 4H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (dd, J = 24,8, 11,6 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,15 (m, 2H). MS m/z (ESI): 504,6 [M+H] ⁺ .

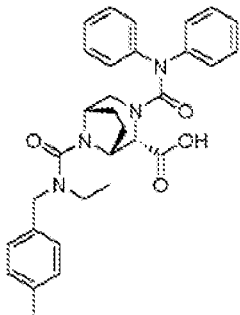
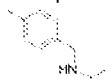
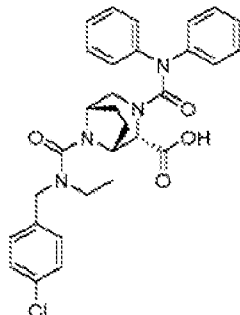
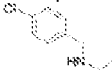
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C169		ácido (1R,2S,5S)-3-(difencilcarbamoil)-8-(metil(4-trifluorometil)bencil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,45 - 3,20 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,80 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 566,8 [M+H] ⁺ .
C146		ácido (1R,2S,5S)-3-(difencilcarbamoil)-8-(2-fenilpiperidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 7,54 - 6,90 (m, 12H), 5,13 (d, J = 32,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 2,90 - 2,69 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 1,85 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 3H), 1,39 - 1,14 (m, 3H). MS m/z (ESI): 538,8 [M+H] ⁺ .
C143		ácido (1R,2S,5S)-3-(difencilcarbamoil)-8-((R)-2-(p-tolil)pirrolidin-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,10 - 6,95 (m, 8H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,40 - 3,15 (m, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 4H), 1,87 - 1,65 (m, 3H), 1,60 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 538,6 [M+H] ⁺ .

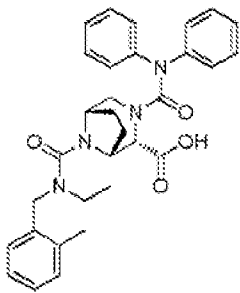
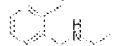
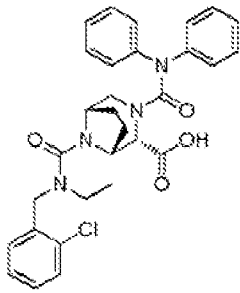
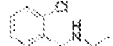
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C213		ácido (1R,2S,5S)-8-((4-Ciclopropilbencil)(metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,40 - 12,85 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 7,15 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 8H), 4,37 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,27 - 1,09 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H), 0,67 - 0,58 (m, 2H). MS m/z (ESI): 538,7 [M+H] ⁺ .
C214		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-((4-Isopropilbencil)(metil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17-7,06 (m, 4H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,39 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 541,3 [M+H] ⁺ .
C144		ácido (1R,2S,5S)-8-((R)-2-(4-clorfenil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,26 (m, 6H), 7,23 - 7,12 (m, 4H), 7,05 - 6,95 (m, 4H), 4,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 - 3,90 (m, 3H), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,90 - 1,65 (m,

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				2H), 1,55 - 1,20 (m, 5H). MS m/z (ESI): 559,1 [M+H] ⁺ .
C216		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(etil(4-metilbencil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,996 (s a, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 2H), 4,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,52 - 3,33 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,75 - 1,25 (m, 4H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 526,7 [M+H] ⁺ .
C217		ácido (1R,2S,5S)-8-((4-clorobencil)(etil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,30 (m, 6H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 4,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,42 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 1,70 - 1,28 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 546,8 [M+H] ⁺ .

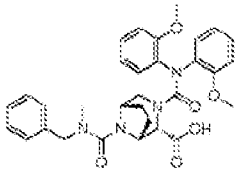
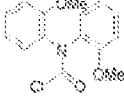
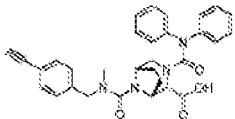
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C219		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(etil(2- metilbencil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 7,21 - 7,06 (m, 6H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 4,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,41 - 3,28 (m, 3H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (s, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,29 - 1,22 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 526,7 [M+H] ⁺ .
C212		ácido (1R,2S,5S)-8-((2-clorobencil)(etil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 7,46 - 7,14 (m, 10H), 7,04 - 6,98 (m, 4H), 4,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,42 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 546,7 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C210		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(4-fenilpirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	En la etapa 5 a del Ejemplo 5, el Compuesto 20 se reemplazó por el Compuesto 23, cloroformiato de fenilo se reemplazó por por TEA se reemplazó por DIPEA y DCM se reemplazó por NMP; y las condiciones de reacción se cambiaron para reaccionar a 130 °C durante 16 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 4H), 5,33 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,50 - 1,30 (m, 2H). MS m/z (ESI): 505,8 [M+H] ⁺ .
C253		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(4-fenilquinazolin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	En la etapa 5 a del Ejemplo 5, el Compuesto 20 se reemplazó por el Compuesto 23, cloroformiato de fenilo se reemplazó por por TEA se reemplazó por DIPEA, y DCM se reemplazó por NMP; y las condiciones de reacción se cambiaron para reaccionar a 130 °C durante 16 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 - 7,74 (m, 4H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 5,42 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,60 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 1,86 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,40 (m, 2H). MS m/z (ESI): 556,1 [M+H] ⁺ .
C173		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(metil)carbamoyl)-3-(2,2-difenilpropionil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 7,45 - 7,10 (m, 13H), 4,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,05 (m, 3H), 3,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 3H), 1,85 - 1,51 (m, 4H),

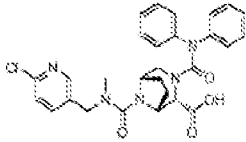
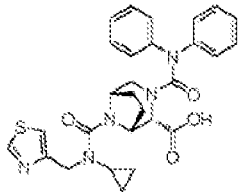
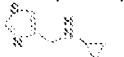
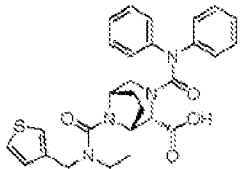
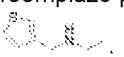
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				1,30 - 1,00 (m, 3H). MS m/z (ESI): 511,8 [M+H] ⁺ .
C192		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzil(metil)carbamoil)-3-(bis(2-metoxilfenil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,53 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 4H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,23 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,41 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,61 - 1,31 (m, 3H). MS m/z (ESI): 558,7 [M+H] ⁺ .
C171		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-((4-etinilbencil)(metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,25-7,05 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,20 (m, 1H). MS m/z (ESI): 523,0 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C220		ácido (1R,2S,5S)-8-((2,4-diclorobencil)(etil)carbamoil)-3-difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 - 7,0 (m, 20H), 5,49 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,75 - 3,45 (m, 2H), 2,25 - 2,0 (m, 1H), 1,95 - 1,50 (m, 3H). MS m/z (ESI): 544,9 [M+H] ⁺ .
C196		ácido (1R,2S,5S)-8-(ciclopropil(thiopheno-3-il- metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s, 1H), 7,60 - 6,89 (m, 13H), 4,61 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,54 - 1,33 (m, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 1H), 0,78 - 0,66 (m, 1H), 0,64 - 0,42 (m, 3H). MS m/z (ESI): 531,0 [M+H] ⁺ .
C205		ácido (1R,2S,5S)-8-((ciclopropilmetil)(thiopheno-3-ilmetil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,3 Hz, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,48 - 3,27 (m, 2H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,43 - 1,31 (m, 1H), 1,27 - 1,15 (m, 1H), 0,95 (s, 1H), 0,45 - 0,30 (m, 2H), 0,09 (d, J =

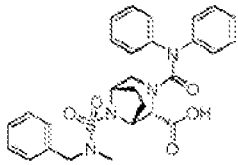
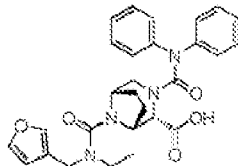
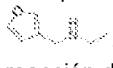
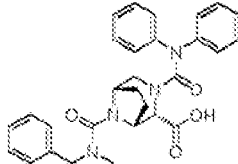
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				4,6 Hz, 2H). MS m/z (ESI): 544,6 [M+H] ⁺ .
C255		ácido (1R,2S,5S)-8-((6-Cloropiridin-3-il)metil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,24 (s, 1H). MS m/z (ESI): 534,1 [M+H] ⁺ .
C206		ácido (1R,2S,5S)-8-(ciclopropil(tiazol-4-ilmetil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,25 (m, 2H), 4,22 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,6 - 2,51 (m, 1H), 1,75 - 1,20 (m, 4H), 0,75 - 0,50 (m, 4H). MS m/z (ESI): 520,0 [M+H] ⁺ .
C207		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(etil(tiofeno-3-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 4,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,30 (d, J = 1,6

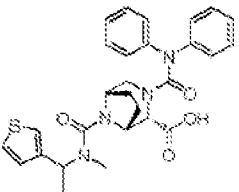
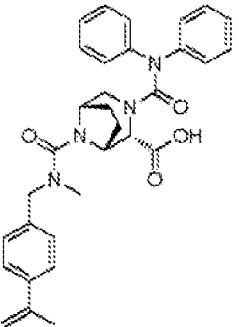
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H), 6,95 (dd, $J = 4,8$, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,23 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 1,75 - 1,19 (m, 4H), 0,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 519,0 [M+H] ⁺ .
C218		ácido (1R,2S,5S)-8-((4-clorobencil)(Ciclopropilmetil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 6H), 7,25 - 7,11 (m, 4H), 7,05 - 6,98 (m, 4H), 4,61 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,39 (dd, $J = 39,5$, 11,8 Hz, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,92 (s, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,12 - 0,04 (m, 2H). MS m/z (ESI): 573,1 [M+H] ⁺ .
C209		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(etil(tiazol-4-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,45 - 3,30

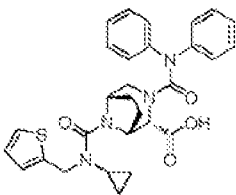
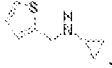
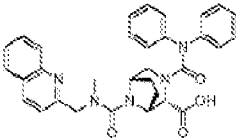
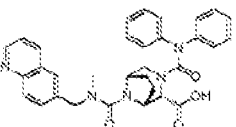
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				(m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 1,80 - 1,20 (m, 4H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 520,1 [M+H] ⁺ .
C180		ácido (1R,2S,5S)-8-(N-bencil-N-metilsulfamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 - 7,25 (m, 9H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,08 - 6,92 (m, 4H), 4,37 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,50 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,55 - 1,25 (m, 2H). MS m/z (ESI): 534,6 [M+H] ⁺ .
C260		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(etil(furan-3-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 3H), 4,07 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,30 (d, J = 42,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 503,1 [M+H] ⁺ .
C225		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(1-feniletil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 6H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 2H),

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			 La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	7,01 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 3,40 - 3,80 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 3H), 1,33 - 1,16 (m, 2H). MS m/z (ESI): 513,1 [M+H]⁺.
C229		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(1-(tiofeno-3-il)etil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,10 - 6,98 (m, 4H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,40 - 4,15 (m, 2H), 3,89 (d, J = 22,4 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 3H), 1,80 - 1,48 (m, 2H), 1,48 - 1,27 (m, 5H). MS m/z (ESI): 541,0 [M+Na]⁺.
C215		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(Metil(4-(prop-1-eno-2-il)bencil))carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 5,42 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,45 - 1,20 (m,

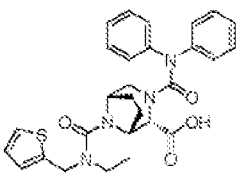
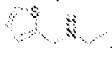
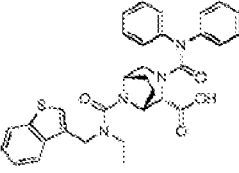
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				1H). MS m/z (ESI): 539,0 [M+H] ⁺ .
C200		ácido (1R,2S,5S)-8-(ciclopropil(tiofeno-2-ilmetil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,76 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,52 (s, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H). MS m/z (ESI): 531,1 [M+H] ⁺ .
C265		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(quinolin-2-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 4,86 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,20 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,75 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 549,8 [M+H] ⁺ .
C266		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(quinolin-6-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J =

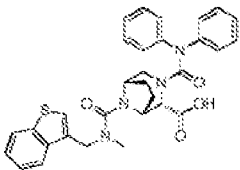
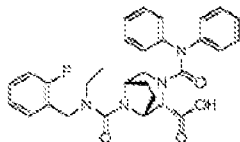
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				7,2 Hz, 4H), 4,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,25 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,79 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 549,8 [M+H] ⁺ .
C187		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(metil(tiofeno-3-ilmetil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 16 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 6,95 (m, 13H), 5,50 - 5,35 (m, 1H), 4,80 - 4,00 (m, 5H), 4,00 - 3,50 (m, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 3H), 1,80 - 1,00 (m, 4H). MS m/z (ESI): 504,1 [M+H] ⁺ .
C237		ácido (1R,2S,5S)-8-((4-(terc-butil)bencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,45 - 6,89 (m, 14H), 4,40 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,42 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,21 - 1,07 (m, 1H). MS m/z (ESI): 554,7 [M+H] ⁺ .
C148		ácido (1R,2S,5S)-8-((ciclohexilmetil)(ciclopropil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,93 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,48 - 4,18 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,34 (dd, J = 13,4, 8,7 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 13,4, 5,5 Hz,

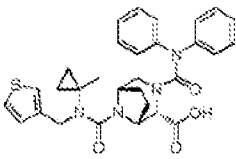
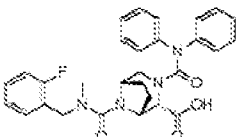
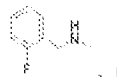
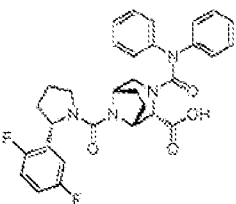
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				1H), 2,58 (s, 1H), 1,73 - 1,48 (m, 7H), 1,42 (s, 2H), 1,29 - 1,05 (m, 4H), 0,92 - 0,67 (m, 3H), 0,65 - 0,57 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 2H). MS m/z (ESI): 530,7 [M+H] ⁺ .
C201		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(etil(tiofeno-2-ilmetil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,40 - 7,33 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 4H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 4,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 3H), 3,99 (s, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 1,95 - 1,53 (m, 4H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 518,8 [M+H] ⁺ .
C245		ácido (1R,2S,5S)-8-((benzo[b]tiofeno-3-ilmetil)(etil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 6H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,38 (dd, J = 29,8, 12,4 Hz, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,98 (t, J =

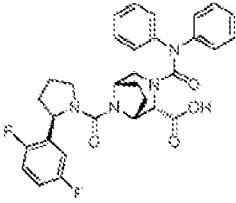
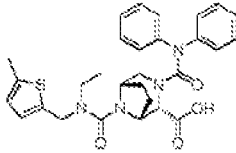
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 569,1 [M+H] ⁺ .
C246		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzo[b]tiofeno-3-ilmetil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 6H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 4,82 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,33 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,31 - 1,24 (m, 1H). MS m/z (ESI): 555,0 [M+H] ⁺ .
C156		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(etil(2- fluorobencil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,43 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,44 - 1,17 (m, 2H), 1,00 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 531,1 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C198		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-((1- metilciclopropil(tiofeno-3-ilmetil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,05 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,25 (m, 2H), 4,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 1,70 - 1,20 (m, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,75 - 0,65 (m, 2H), 0,59 - 0,56 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 1H). MS m/z (ESI): 545,1 [M+H] ⁺ .
C114		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-((2- fluorobencil)(metil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,19 (m, 4H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 1,30 (d, J = 47,7 Hz, 2H). MS m/z (ESI): 517,2 [M+H] ⁺ .
C142		ácido (1R,2S,5S)-8-((S)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,23 (s, 1H), 7,43 - 6,94 (m, 13H), 5,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,32 - 4,06 (m, 1H), 4,00 (s,

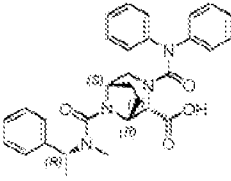
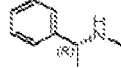
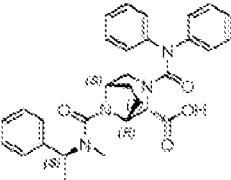
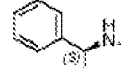
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			 La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,52 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,59 - 1,16 (m, 5H). MS m/z (ESI): 560,7 $[M+H]^+$.
C141		ácido (1R,2S,5S)-8-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (s, 1H), 7,44 - 6,95 (m, 13H), 5,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,32 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 2H), 1,62 - 1,11 (m, 5H). MS m/z (ESI): 560,7 $[M+H]^+$.
C202		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(etil((5-metiltiofen-2-il)metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,37 - 4,10 (m, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,74 - 1,21 (m, 4H), 1,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 533,1 $[M+H]^+$.

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C249		ácido (1R,2S,5S)-8-(((1H-indolo-6-il)metil)(metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,51 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,8 Hz, 3H), 3,91 (s, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,39 (s, 1H). MS m/z (ESI): 537,7 [M+H] ⁺ .
C204		ácido (1R,2S,5S)-8-(ciclopropil(5-metiltiofen-2-il)metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,72 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,22 (s, 2H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 3,93 - 3,59 (m, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 0,74 (s, 1H), 0,61 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 0,53 (s, 1H). MS m/z (ESI): 545,1 [M+H] ⁺ .
C252		ácido (1R,2S,5S)-8-(((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)(metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,06 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,57 (m,

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	2H), 4,35 (s, 1H), 4,28 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 4H), 4,15 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,39 (dd, J = 30,2, 12,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 1H). MS m/z (ESI): 556,6 [M+H] ⁺ .
C226		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil((R)-1-feniletil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39 - 7,31 (m, 6H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,03 - 7,00 (m, 4H), 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80 - 1,51 (m, 3H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40-1,30 (m, 1H). MS m/z (ESI): 513,2 [M+H] ⁺ .
C227		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil((S)-1-feniletil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 6H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 5,27 - 5,19 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,55 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,26 (m, 5H). MS m/z (ESI): 513,1 [M+H] ⁺ .

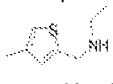
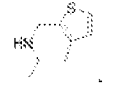
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C203		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil((5- metiltiofen-2-il)metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,76 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,63 - 6,15 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 4H), 3,89 (s, 1H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,75 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 518,8 [M+H] ⁺ .
C185		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(5- metiltiofen-3-il)metil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 3H), 4,15 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,80 - 1,45 (m, 4H). MS m/z (ESI): 519,1 [M+H] ⁺ .
C186		ácido (1R,2S,5S)-8-(((5-Clorotiofeno-3-il)metil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,28 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,23 (m, 2H). MS m/z (ESI): 539,0 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C208		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(etil((5- Inetiltiofen-3-il)metil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,03-7,00 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 3H), 4,13 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 3,02 - 2,96 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,70 - 1,49 (m, 2H), 1,45 - 1,24 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 532,8 [M+H] ⁺ .
C274		ácido (1R,2S,5S)-8-(((5-Clorotiofeno-3-il)metil)(etil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz DMSO-d ₆) δ 13,10 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,45 - 1,19 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 552,7 [M+H] ⁺ .
C271		ácido (1R,2S,5S)-8-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetil)(metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 7H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J =

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	7,2 Hz, 4H), 4,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,80 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 555,1 [M+H] ⁺ .
C273		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(etil((4-Inetiltiofen-2-il)metil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07-6,90 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 4,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,44 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,49 - 1,24 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 532,9 [M+H] ⁺ .
C272		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(etil((3-Inetiltiofen-2-il)metil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,16 (m, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 3,07 - 2,96

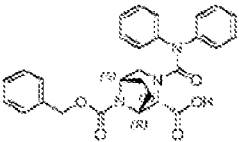
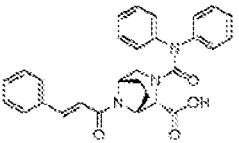
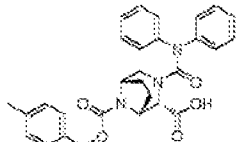
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				(m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,45 - 1,20 (m, 2H), 1,04 - 0,96 (m, 3H). MS m/z (ESI): 533,2 [M+H] ⁺ .
C197		ácido (1R,2S,5S)-8-(ciclopropil(5-metiltiofen-3-il)metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,96 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 4H), 1,75 - 1,20 (m, 4H), 0,75 - 0,40 (m, 4H). MS m/z (ESI): 544,6 [M+H] ⁺ .
C281		ácido (1R,2S,5S)-8-(((5-Clorotiofeno-2-il)metil)(etil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,07 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 6,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,45 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,25-3,15 (m, 6,7 Hz, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,41 (s, 2H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS m/z (ESI):

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				553,2 [M+H] ⁺ .
C163		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(metil(2- metilbencil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5b del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El Compuesto 16 se reemplazó por · La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 - 6,86 (m, 14H), 4,50 - 4,20 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,70 - 1,10 (m, 4H). MS m/z (ESI): 513,1 [M+H] ⁺ .
C119		ácido (1R,2S,5S)-8-((benciloxi)carbonil)-3-(1-fenilciclohexano-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por · El cloroformiato de fenilo de la etapa 5a se reemplazó por cloroformiato de bencilo. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,24 (m, 10H), 5,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,00 - 4,80 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 1,86 - 1,29 (m, 12H). MS m/z (ESI): 477,2 [M+H] ⁺ .
C120		ácido (1R,2S,5S)-8-(bencil(metil)carbamoyl)-3-(1-fenilciclohexano-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por · La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39 - 7,23 (m, 8H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 3H), 1,69 - 1,47 (m, 5H), 1,40 - 1,20 (m, 4H). MS m/z (ESI): 490,1 [M+H] ⁺ .
C122		ácido (1R,2S,5S)-8-(fenilcarbamoyl)-3-(1-fenilciclohexano-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 7 de la etapa 3 del Ejemplo 5 se reemplazó por · El Compuesto 16 de la	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,46 - 7,14 (m, 9H), 6,95 - 6,85 (s, 1H), 4,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H),

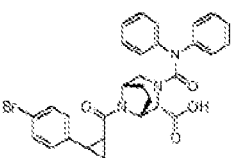
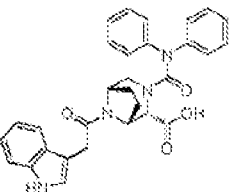
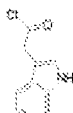
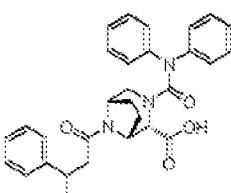
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			etapa 5b se reemplazó por fenilamina. La reacción de la etapa 5a no tuvo lugar.	4,06 (s, 1H), 3,2 - 3,05 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 1,50 (m, 8H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 1,3 - 1,15 (m, 2H). MS m/z (ESI): 462,1 [M+H] ⁺ .
C37		ácido (1R,2S,5S)-8-((benziloxy)carbonyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por cloroformiato de bencilo. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,03 (s, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 8H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 5,08 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,25 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 2H), 1,45 - 1,23 (m, 2H). MS m/z (ESI): 486,0 [M+H] ⁺ .
C174		ácido (1R,2S,5S)-8-cinnamoyl-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por cloruro cinnamoílico. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,27 (s, 1H), 7,67 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 7,52 - 7,29 (m, 7H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 5,03 (d, J = 28,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 47,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 1,93 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,35 (m, 2H). MS m/z (ESI): 481,8 [M+H] ⁺ .
C193		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(((4-metilbencil)oxi)carbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23, cloroformiato de fenilo se reemplazó por  ; Y	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s a, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,24 - 7,12 (m, 6H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 5,05 - 4,85 (m,

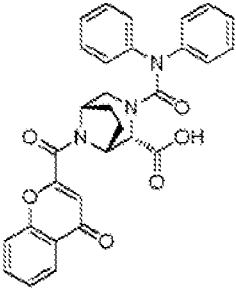
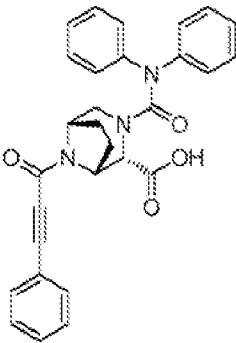
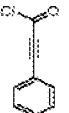
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			las condiciones de reacción se cambiaron para reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 - 1,58 (m, 2H), 1,45 - 1,25 (m, 2H). MS m/z (ESI): 499,8 [M+H] ⁺ .
C221		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(3-fenilpropionil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por cloruro de fenil propionilo. La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,30 - 7,14 (m, 7H), 7,00 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 4,90 - 4,30 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,05 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,65 - 2,30 (m, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 1,39 - 1,20 (m, 2H). MS m/z (ESI): 484,1 [M+H] ⁺ .
C238		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(4-fenil-1H-imidazol-5-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 - 6,82 (m, 15H), 4,64 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,45 (s, 1H), 1,22 (s, 1H), 0,95 - 0,75 (m, 1H). MS m/z (ESI): 522,0 [M+H] ⁺ .
C240		ácido (1R,2S,5S)-8-([M'-bifenil]-2-carbonil)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s, 1H), 7,60 - 7,05 (m, 15H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 4H), 4,81 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,96 (s, 1H),

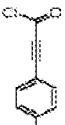
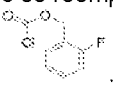
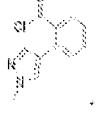
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			 por . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	3,58 (s, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,89 (m, 2H). MS m/z (ESI): 531,8 [M+H] ⁺ .
C239		ácido (1R,2S,5S)-8-(2-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carbonil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23, el cloroformiato de fenilo se reemplazó  por  y las condiciones de reacción se cambiaron para reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,00 (m, 14H), 5,00 - 4,75 (m, 1H), 4,70 - 4,20 (m, 2H), 3,40 - 3,00 (m, 2H), 2,30 - 2,00 (m, 2H), 1,75 - 1,50 (m, 2H), 1,49 - 1,00 (m, 4H). MS m/z (ESI): 575,7 [M+H] ⁺ .
C259		ácido (1R,2S,5S)-8-(2-(1H-indolo-3-il)acetil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó  por . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,87 (s, 1H), 7,58 - 7,25 (m, 6H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 6,84 (m, 6H), 4,83 (d, J = 39,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 38,5 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,77 (d, J = 49,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,11 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,50 (s, 2H), 1,35 (s, 2H). MS m/z (ESI): 509,1 [M+H] ⁺ .
C224		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(3-fenilbutiril)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó  por . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,11 (m, 4H), 7,01 (dd, J = 7,8, 7,6 Hz, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,53 - 4,09 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 1H),

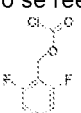
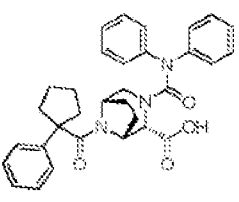
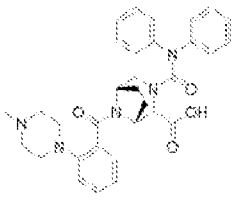
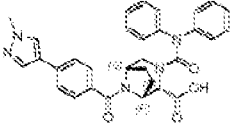
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 3H). MS m/z (ESI): 498,1 [M+H] ⁺ .
C264		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(4-oxo-4H-benzopiran-2-carbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 5H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,4, 8,8 Hz, 4H), 5,21 (s, 1H), 4,57 (d, J = 48,4 Hz, 2H), 3,62 (dd, J = 47,1, 27,4 Hz, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,72 (s, 3H). MS m/z (ESI): 524,0 [M+H] ⁺ .
C256		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoyl)-8-(3-fenilpropiolil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,26 (s, 1H), 7,70 - 6,98 (m, 15H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,63 - 4,49 (m, 1H), 4,38 (d, J = 35,6 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H). MS m/z (ESI): 480,1 [M+H] ⁺ .

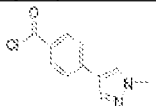
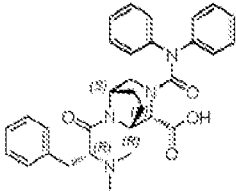
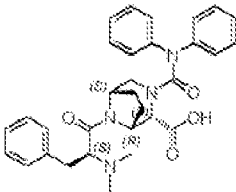
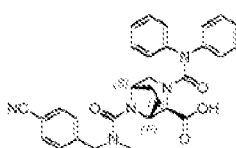
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
C257		ácido (1R,2S,5S)-8-(3-(4-clorofenil)propiloil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 7,72 - 7,50 (m, 4H), 7,35 (t, J = 7,6, 8,0 Hz, 4H), 7,21 (t, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (d, J = 24,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,62 (m, 2H), 1,44 (s, 2H). MS m/z (ESI): 514,0 [M+H] ⁺ .
C35		ácido (1R,2S,5S)-3-(2,2-difenilacetil)-8-(((2- fluorobencil)oxi)carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 - 7,05 (m, 14H), 5,55 - 5,30 (m, 1H), 5,20 - 4,60 (m, 2H), 4,30 - 4,00 (m, 2H), 3,71 - 3,50 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 1,90 - 1,00 (m, 4H). MS m/z (ESI): 502,8 [M+H] ⁺ .
C241		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(2-(1- metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por  . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 5H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 4,99 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 1,65 - 0,95 (m, 4H). MS m/z (ESI): 536,1 [M+H] ⁺ .
C36		ácido (1R,2S,5S)-8-(((2,6-diflurorbencil)oxi)carbonil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 - 12,50 (m, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,06 (m,

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			fenilo se reemplazó  por . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	12H), 5,51 - 5,29 (m, 1H), 5,20 - 5,00 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,27 - 4,00 (m, 2H), 3,73 - 3,30 (m, 2H), 2,10 - 1,30 (m, 4H). MS m/z (ESI): 521,0 [M+H] ⁺ .
C113		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(1-fenilciclopentano-1-carbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó  por . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 6H), 7,21 - 7,09 (m, 5H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,94 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,79 - 1,41 (m, 6H), 1,30 - 1,11 (m, 2H). MS m/z (ESI): 524,1 [M+H] ⁺ .
C243		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó  por . La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 7,30 - 7,12 (m, 5H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 5,22 (s, 1H), 4,80 - 4,25 (m, 2H), 3,62 - 3,36 (m, 5H), 3,28 - 3,06 (m, 3H), 3,05 - 2,97 (s, 3H), 2,96 - 2,75 (m, 2H), 2,05 - 1,50 (m, 4H). MS m/z (ESI): 554,2 [M+H] ⁺ .
C242		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(4-(1- metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto 20 de la etapa 5a del Ejemplo 5 se reemplazó por el Compuesto 23. El cloroformiato de fenilo se reemplazó por	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J =

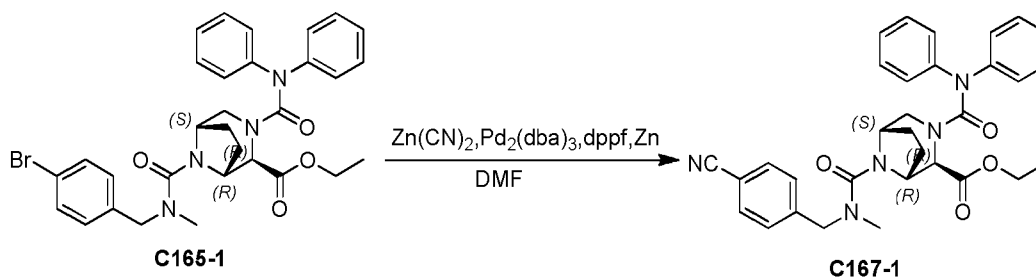
(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
			 La reacción de la etapa 5b no tuvo lugar.	7,6 Hz, 4H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,00 (d, J = 33,5 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,62 (s, 2H). MS m/z (ESI): 535,7 [M+H] ⁺ .
C270		ácido (1R,2S,5S)-8-((R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropionil)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	C79-1 en la etapa 6 del Ejemplo 5 se reemplazó por C270-1.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,41 - 7,25 (m, 9H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,60 - 4,41 (m, 3H), 4,14 (s, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 8H), 1,43 - 1,29 (m, 2H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 1,02 (s, 2H). MS m/z (ESI): 526,9 [M+H] ⁺ .
C269		ácido (1R,2S,5S)-8-((S)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropionil)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	C79-1 en la etapa 6 del Ejemplo 5 se reemplazó por C269-1.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 7,17 - 7,10 (m, 4H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 4,55 - 4,35 (m, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 6H), 1,75 - 0,90 (m, 4H). MS m/z (ESI): 527,1 [M+H] ⁺ .
C167		ácido (1R,2R,5S)-8-((4-cianobencil)(metil)carbamoyl)-3-(difenilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El Compuesto C82-1 de la etapa 6 del Ejemplo 5 se reemplazó por C167-1.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,06 (s, 1H), 7,81 - 6,95 (m, 14H), 4,51 (s, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,75 - 1,40 (m, 4H).

(continuación)

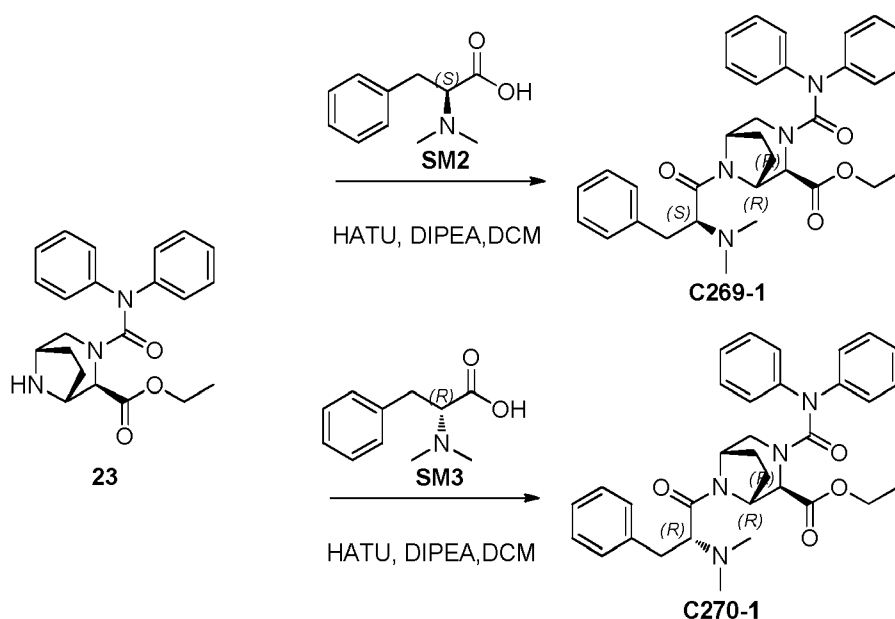
N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 5	Datos de caracterización
				MS m/z (ESI): 523,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 6: preparación de 8-((4-cianobencil)(metil)carbamoil)-3-(difenil-carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2R,5S)-etilo (C167-1):



El Compuesto C165-1 (60 mg, 0,1 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se añadieron secuencialmente Zn(CN)₂ (24 mg, 0,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), dppf (56 mg, 0,1 mmol) y Zn (7 mg, 0,1 mmol). La solución de reacción se dejó reaccionar durante 16 horas a 100 °C bajo protección con nitrógeno. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado sustancialmente. La solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la N,N-dimetilformamida por evaporación. Después, se añadió una solución saturada de cloruro sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2) y se secó añadiendo sulfato sódico anhidro (5 g) durante 30 min, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía de placas preparativa para obtener el Compuesto C167-1 (50 mg, sólido de color blanco, rendimiento: 90 %). MS m/z (ESI): 551,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: preparación de 8-((R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropanoil)-3-(di-fenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2R,5S)-etilo (C270-1) y 8-((S)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropanoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2R,5S)-etilo (C269-1)



El Compuesto 23 (90 mg, 0,466 mmol) se disolvió en una solución de diclorometano (20 ml), seguido de adición secuencial de HATU (265 mg, 0,699 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 g, 2,33 mmol) y reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió el Compuesto SM2 (88 mg, 0,233 mmol) a la solución de reacción y se hizo reaccionar a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, seguido de extracción con diclorometano (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro (20 g) durante 30 min, se filtraron y se concentraron a

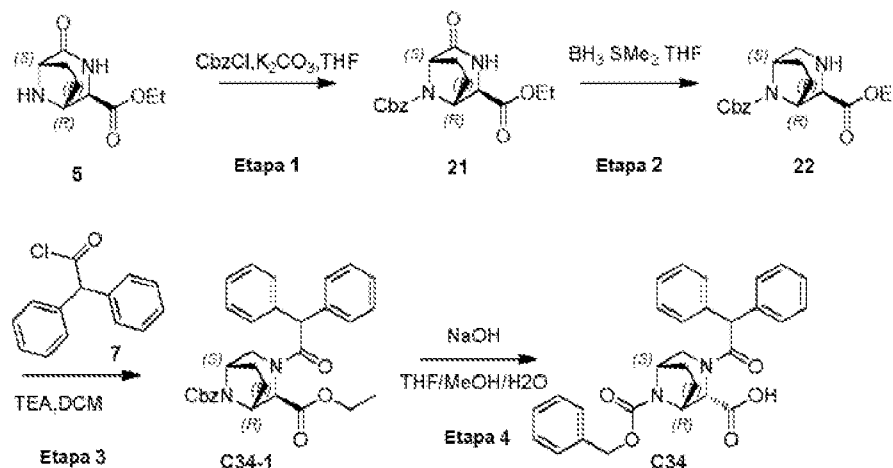
presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:7) para obtener el Compuesto C269-1 (90 mg, un sólido de color amarillo, producto en bruto).

MS m/z (ESI): 555,2 [M+H]⁺.

Con la excepción de que se reemplazó SM2 por SM3, por el proceso de reacción anterior, se preparó el Compuesto C270-1.

MS m/z (ESI): 555,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: preparación de ácido (1R,2S,5S)-8-((benciloxi)carbonil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C34)



Etapa 1:

El Compuesto 5 (1 g, 5,04 mmol) se disolvió en una solución de tetrahidrofurano (30 ml). Se añadieron secuencialmente cloruro de fenilo (0,86 g, 5,04 mmol) y carbonato potásico (2,1 g, 15,13 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:2) para obtener el Compuesto 21 (1 g, una materia

MS m/z (ESI): 333,1 [M+H]⁺.

Etapa 2:

El Compuesto 21 (1 g, 3 mmol) se disolvió en una solución de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano (2 M, 10 ml), se purgó con nitrógeno 5 veces y se hizo reaccionar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la reacción se interrumpió lentamente con metanol y después se concentró para obtener un producto en bruto del Compuesto 22 (0,35 g, un líquido oleoso de color pardo-amarillo, producto en bruto).

MS m/z (ESI): 319,0 [M+H]⁺.

Etapa 3:

El Compuesto 22 (0,35 g, 1,1 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). A la solución, después se le añadió trietilamina (0,33 g, 3,3 mmol). El Compuesto 7 (0,25 g, 1,1 mmol) se disolvió en 10 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución de reacción anterior y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después se inactivó añadiendo agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml × 3). Las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:metil terc-butil éter = 1,5:1) para obtener el Compuesto C34-1 (0,12 g, un sólido de color amarillo oscuro, producto en bruto).

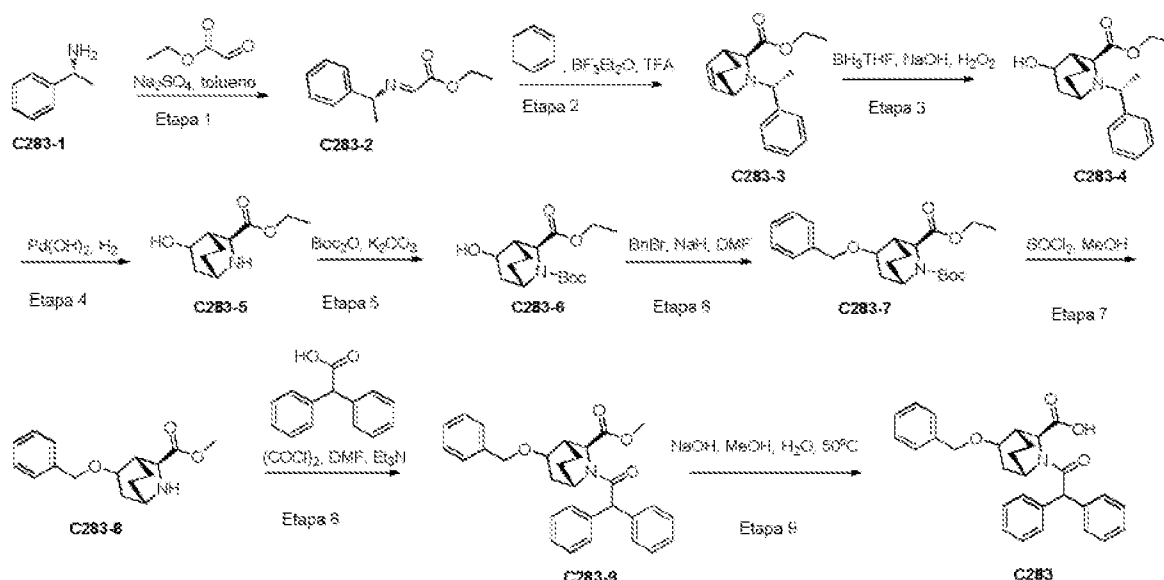
MS m/z (ESI): 513,0 [M+H]⁺.

Etapa 4:

El Compuesto C34-1 (0,12 g, 0,234 mmol) se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano, metanol y agua (5 ml/5 ml/5 ml). Después de añadir hidróxido sódico (47 mg, 1,17 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se concentró para obtener un producto en bruto. Después, se ajustó a pH 5,0 con una solución 3 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se secaron añadiendo sulfato sódico anhidro durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %) 40/60-20/80) para obtener el Compuesto C34 (30 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 26 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 - 7,00 (m, 15H), 5,50 - 5,30 (m, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,45 - 4,00 (m, 3H), 3,75 - 3,25 (m, 2H), 2,10 - 1,75 (m, 2H), 1,65 - 1,25 (m, 2H).
MS m/z (ESI): 485,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: preparación de ácido (1S,3S,4S)-5-(benciloxi)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C283)



Etapa 1:

El Compuesto C283-1 (10 g, 82,6 mmol) se disolvió en tolueno (100 ml). Se añadieron secuencialmente sulfato sódico anhidro (35 g, 0,25 mol) y una solución al 50 % de glicoxilato de etilo en tolueno (16,8 g, 82,6 mmol) y la solución de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó con tolueno (100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el tolueno, obteniendo el Compuesto C283-2 (16 g, un líquido oleoso incoloro, rendimiento: 94 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5 H), 4,61 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2:

El Compuesto C283-2 (16 g, 78 mmol) se disolvió en diclorometano seco (100 ml). Bajo protección con nitrógeno, se enfrió de -15°C a -20°C y se añadieron secuencialmente ácido trifluoroacético (8,3 g, 86 mmol), eterato de trifluoruro de boro (12,2 g, 86 mmol) y 1,3-ciclohexadieno (6,9 g, 86 mmol). La solución de reacción se dejó reaccionar a -10°C durante 2 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después, se inactivó añadiendo una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera saturada (300 ml) y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min, se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1 a 30:1) para obtener el Compuesto C283-3 (7,4 g, un líquido oleoso de color amarillo claro, rendimiento: 33,6 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,41 - 6,37 (m, 1H), 6,27 - 6,24 (m, 1H), 3,97 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 1H), 3,43 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (s a, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 - 1,24 (m, 1H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 - 0,99 (m, 1H).

MS m/z (ESI): 304,1 [M+H]⁺.

Etapas 3:

5 El Compuesto C283-3 (4 g, 14 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se enfrió a 0 °C con protección con nitrógeno. Se añadió lentamente gota a gota 1 ml de BH₃THF (15,4 ml, 15,4 mmol). Después de que se completara la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se añadieron lentamente NaOH 3 N (10 ml, 30 mmol) y una solución al 30 % de H₂O₂ (20 ml) gota a gota a 0 °C. Después de que se completara la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, seguido de adición de

10 salmuera saturada (100 ml) y extracción con tetrahidrofurano (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro durante 30 min, después se filtraron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1) para obtener el Compuesto C283-4 (1,3 g, un líquido oleoso incoloro, rendimiento: 30 %).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 3H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,89 (c, J = 7,2 Hz 2H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,17 (s a, 1H), 3,10 (s a, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,05 - 1,18 (m, 6H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
20 MS m/z (ESI): 229,9 [M+H]⁺.

Etapas 4:

25 El Compuesto C283-4 (800 mg, 2,64 mmol) y Pd húmedo al 10 %/C (80 mg) se disolvieron en etanol absoluto (20 ml), se hicieron reaccionar a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas y se filtraron. La torta de filtro se lavó dos veces con etanol (10 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto C283-5 (500 mg, un líquido oleoso incoloro, rendimiento: 95 %).
MS m/z (ESI): 200,1 [M+H]⁺.

30 Etapas 5:

El Compuesto C283-5 (200 mg, 1 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (327 mg, 1,5 mmol) mientras se agitaba, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera saturada (40 ml × 3). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del Compuesto C283-6 (300 mg, un líquido oleoso incoloro, rendimiento: 100 %).
35 MS m/z (ESI): 322,2 [M+Na]⁺.

40 Etapas 6:

El Compuesto C283-6 (120 mg, 0,4 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). Bajo protección con nitrógeno, después de añadir NaH (60 %, 24 mg, 0,4 mmol) y agitar durante 1 h, se añadió bromuro de bencilo (82 mg, 0,48 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se inactivó añadiendo agua (10 ml), se ajustó a pH 5 con una solución 1 N de ácido acético y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3), se secaron con sulfato sódico anhidro durante 30 min y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del Compuesto C283-7 (60 mg, un líquido oleoso de color amarillo claro, rendimiento: 38 %).
45 MS m/z (ESI): 411,9 [M+Na]⁺.

50 Etapas 7:

El Compuesto C283-7 (60 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (1 ml) y se calentó a 40 °C y se agitó durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (CH₃CN:H₂O (TFA al 0,1 %) = 20 %-50 %) para obtener el Compuesto C283-8 (40 mg, un líquido oleoso incoloro, rendimiento: 87 %).

60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 - 7,31 (m, 6H), 4,53 (s, 2H), 4,37 - 4,35 (m, 3H), 4,06 (s a, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,36 - 1,33 (m, 2H).
MS m/z (ESI): 275,9 [M+H]⁺.

Etapas 8:

65 Se añadieron ácido 2,2-difenilacético (37 mg, 0,17 mmol) y DMF (1 gota) a diclorometano seco (10

ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (27 mg, 0,21 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) para obtener una solución de cloruro de 2,2-difenilacetilo. Se disolvieron C283-8 (40 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) y se enfriaron a 0 °C. Después, se añadió lentamente la solución de cloruro de 2,2-difenilacetilo anterior. La solución de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Se añadió diclorometano (30 ml), se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía de capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el Compuesto C283-9 (30 mg, un líquido oleoso incoloro, rendimiento: 44 %). MS m/z (ESI): 470,0 [M+H]⁺.

Etapas 9:

Se disolvió C283-9 (30 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de sodio (13 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico diluido 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (30 ml × 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (CH₃CN:H₂O (TFA al 0,1 %) = 20 %-70 %) para obtener el Compuesto C283 (12 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 41 %).

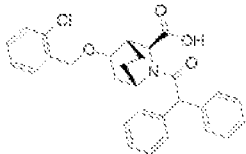
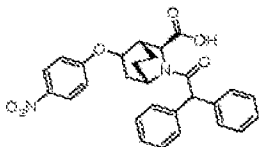
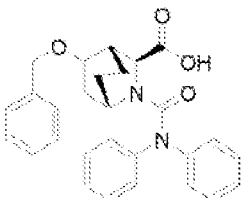
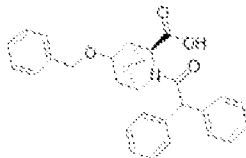
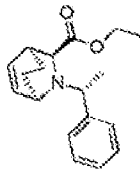
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,51 (s a, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 15H), 5,47 - 5,43 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,51-1,23 (m, 4H). MS m/z (ESI): 455,8 [M+H]⁺.

Los compuestos de la Tabla 8 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 9.

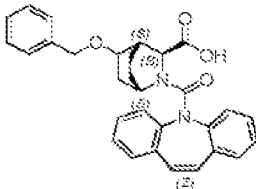
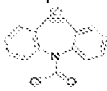
Tabla 8:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 9	Datos de caracterización
C291		ácido (1S,3S,4S)-5-((3-Clorobencil)oxi)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	El bromuro de bencilo de la etapa 6 del Ejemplo 9 se reemplazó por bromuro de 3-clorobencilo.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,35 - 7,23 (m, 14H), 5,41 (s, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 1H), 2,15 - 1,80 (m, 3H), 1,69-1,41 (m, 4H). MS m/z (ESI): 490,2 [M+H] ⁺ .
C293		ácido (1S,3S,4S)-5-((4-Clorobencil)oxi)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	El bromuro de bencilo de la etapa 6 del Ejemplo 9 se reemplazó por bromuro de 4-clorobencilo.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,45 - 7,16 (m, 14H), 5,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 3,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,06 - 1,78 (m, 3H), 1,68 - 1,38 (m, 4H). MS m/z (ESI): 489,8 [M+H] ⁺ .

(continuación)

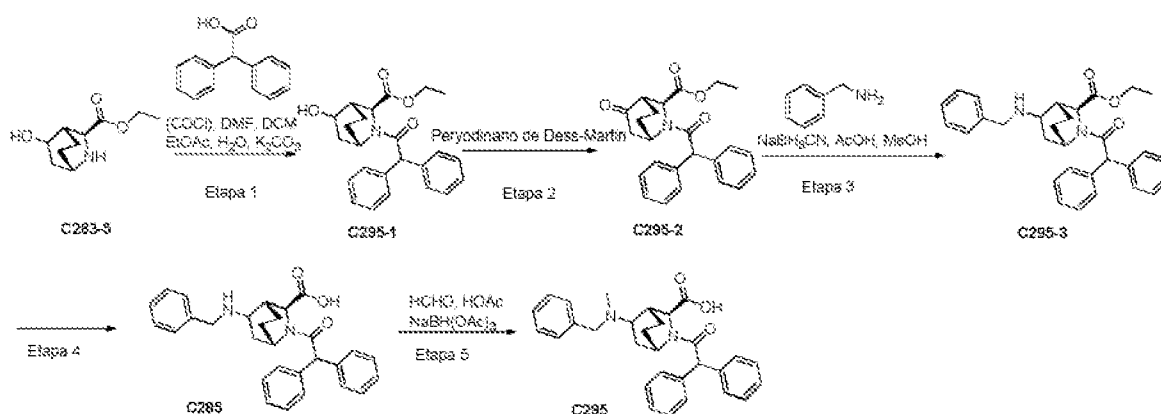
N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 9	Datos de caracterización
C294		ácido (1S,3S,4S)-5-((2-clorobencil)oxi)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	El bromuro de bencilo de la etapa 6 del Ejemplo 9 se reemplazó por bromuro de 2-clorobencilo.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,50 - 7,10 (m, 14H), 5,44 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,48 (m, 2H), 4,32 - 4,16 (m, 1H), 4,12 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,06 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,44 (m, 4H). MS m/z (ESI): 489,8 [M+H] ⁺ .
C290		ácido (1S,3S,4S)-2-(2,2-difenilacetil)-5-(4-nitrofenoxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	El bromuro de bencilo en la etapa 6 del Ejemplo 9 se reemplazó por 4-fluoronitrobenceno y la DMF se reemplazó por tetrahidrofurano.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,22 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,20 (m, 10H), 7,0 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 4H). MS m/z (ESI): 486,9 [M+H] ⁺ .
C296		ácido (1S,3S,4S)-5-(benciloxi)-2-(difenilcarbamoil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	El proceso de preparación de cloruro de 2,2-difenilacetilo de la etapa 8 del Ejemplo 9 se reemplazó completamente por  .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,79 (s a, 1H), 7,36 - 7,05 (m, 15H), 4,55 - 4,31 (m, 3H), 3,80 (s a, 2H), 3,61 - 3,59 (m, 1H), 2,13 (s a, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 1H), 1,46 - 1,24 (m, 4H). MS m/z (ESI): 456,9 [M+H] ⁺ .
C297		ácido (1R,3S,4R)-5-(benciloxi)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	Se preparó a partir del isómero  separado en la etapa 2 del Ejemplo 9.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,52 (s a, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 15H), 5,47 - 5,44 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 4H). MS m/z (ESI): 455,9 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 9	Datos de caracterización
C302		ácido (1S,3S,4S)-5-(benziloxy)-2-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	El proceso de preparación de cloruro de 2,2-difenilacetilo de la etapa 8 del Ejemplo 9 se reemplazó completamente por 	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 11H), 6,99 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,76 - 3,73 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,73 - 2,03 (m, 2H), 1,51 - 1,29 (m, 2H), 1,05 (s, 1H). MS m/z (ESI): 408,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 10: preparación de ácido (1S,3S,4R)-5-(bencilamino)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C285) y ácido (1S,3S,4R)-5-(bencil(metil)amino)-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C295)

5



Etapa 1:

- 10 Se añadieron ácido 2,2-difenilacético (383 mg, 1,8 mmol) y DMF (1 gota) a diclorometano seco (10 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (286 mg, 2,2 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 ml) para obtener una solución de cloruro de 2,2-difenilacetilo. Se disolvieron C283-5 (40 mg, 0,14 mmol) y carbonato potásico (414 mg, 3 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se enfriaron 0 °C. Después, se añadió lentamente la solución de cloruro de 2,2-difenilacetilo anterior. La solución de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Se añadió acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera saturada (20 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el Compuesto C295-1 (350 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 59 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 - 7,18 (m, 10H), 5,10 (s, 1 H), 4,36 (s, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s a, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,55 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,29 - 1,24 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

MS m/z (ESI): 394,0 [M+H]⁺.

Etapa 2:

- 30 El Compuesto C295-1 (320 mg, 0,81 mmol) se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y se añadió peryodinato de Dess Martin (690 mg, 1,62 mmol). La solución de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16

horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después se filtró. Se añadió diclorometano (30 ml) al filtrado, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml $\times$ 2) y después con salmuera saturada (50 ml $\times$ 1). Después de eso, se secó sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1 a 30:1) para obtener el Compuesto C295-2 (300 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 93 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 - 7,17 (m, 10H), 5,16 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,24 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 2H),

1,28 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

MS m/z (ESI): 391,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

El Compuesto C295-2 (30 mg, 0,077 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron secuencialmente bencilamina (10 mg, 0,092 mmol) y ácido acético (0,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió cianoborohidruro de sodio (10 mg, 0,154 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró para obtener el Compuesto C295-3 (30 mg, un líquido oleoso de color amarillo claro, rendimiento del 83 %).

MS m/z (ESI): 483,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

Se disolvió C295-3 (100 mg, 0,2 mmol) en metanol (10 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de sodio (20 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante 16 horas mientras se agitaba y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico diluido 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada (30 ml $\times$ 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (TFA al 0,1 %) = 20 %-50 %) para obtener el Compuesto C285 (70 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 74 %).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,64 (s a, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 5H), 7,35 - 7,19 (m, 10H), 5,44 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 3H), 2,10 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,35 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 455,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5:

El Compuesto C285 (30 mg, 0,07 mmol) y una solución acuosa al 30 % de formaldehído (12 mg, 0,7 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml). Se añadieron secuencialmente ácido acético (0,1 ml) y ácido clorhídrico 2 N (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (9 mg, 0,14 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 hora. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvo un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (TFA al 0,1 %) = 20 %-50 %) para obtener el Compuesto C295 (10 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 32 %).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,78 (s a, 1H), 7,52 - 7,26 (m, 15H), 5,50 (s, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 2H), 4,19 (s a, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 3H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 1,80 - 1,41 (m, 6H).

MS m/z (ESI): 468,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

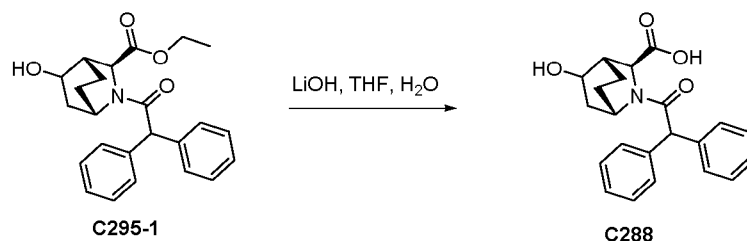
El compuesto de la Tabla 9 se preparó por un método similar al descrito en el Ejemplo 10.

Tabla 9:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente al del Ejemplo 10	Datos de caracterización
C287		ácido (3S)-2-(2,2-difenilacetil)-5-(fenoxiamino)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico	La bencilamina de la etapa 3 del Ejemplo 10 se reemplazó por fenetilamina.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,35 - 7,21 (m, 15H), 5,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,91 - 1,34 (m, 5H). MS m/z (ESI): 468,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 11: preparación de ácido (1S,3S,4S)-2-(2,2-difenilacetil)-5-hidroxil-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C288)

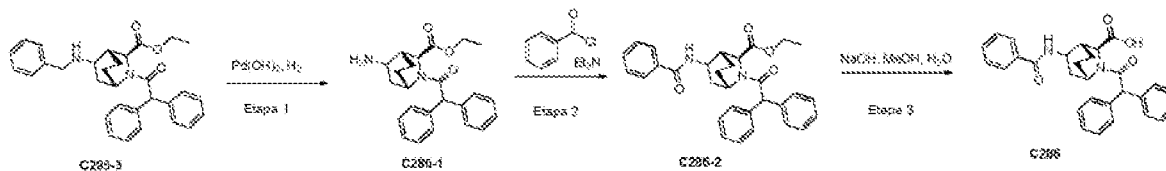
5



Se disolvió C295-1 (30 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (10 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico diluido 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada (20 ml × 2) y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (CH₃CN:H₂O (TFA al 0,1 %) = 20 %-60 %) para obtener el Compuesto C288 (16 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 57 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,38 (s a, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 10H), 5,41 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,81 - 4,77 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 1H).
MS m/z (ESI): 365,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: preparación de ácido (1S,3S,4R)-5-benzamido-2-(2,2-difenilacetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C286)



Etapa 1:

Se añadieron C295-3 (60 mg, 0,12 mmol) y Pd(OH)₂ (20 %, 12 mg) a etanol (10 ml), se hidrogenaron en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto C286-1 en bruto (40 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 83 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,97 (s a, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 10H), 5,47 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 3H), 2,94 (s, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 393,2 [M+H]⁺.

Etapa 2:

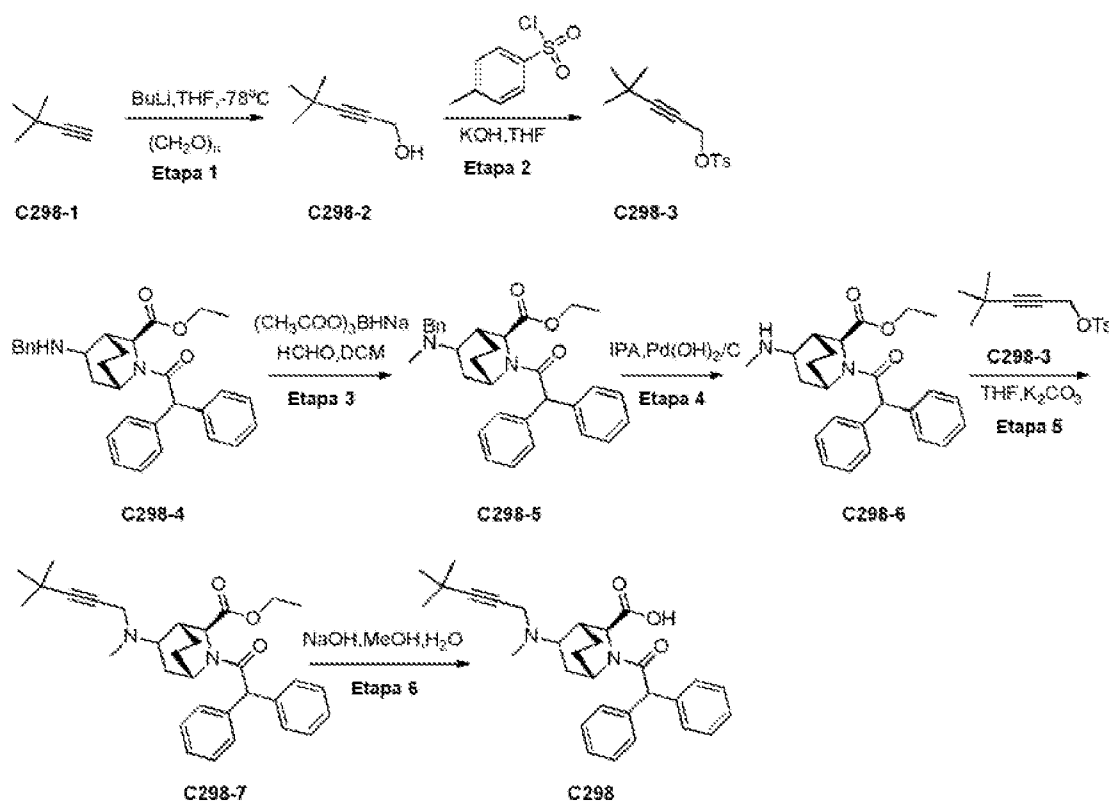
El Compuesto C286-1 (25 mg, 0,064 mmol) y trietilamina (19 mg, 0,192 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (5 ml) y después se añadió cloruro de benzoilo (10 mg, 0,07 mmol). La solución de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después de eso, se añadió diclorometano (20 ml), se lavó con salmuera saturada (20 ml × 2) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min. Después, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía preparativa de capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el Compuesto C286-2 (25 mg, un sólido incoloro, rendimiento: 80 %). MS m/z (ESI): 496,7 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió C286-2 (25 mg, 0,05 mmol) en metanol (10 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de sodio (20 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante 16 horas mientras se agitaba y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico diluido 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada (30 ml × 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (CH₃CN:H₂O (TFA al 0,1 %) = 30 %-60 %) para obtener el Compuesto C286 (6 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 25 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,25 (m, 10H), 5,45 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,99 - 1,50 (m, 6H). MS m/z (ESI): 468,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: preparación de ácido (1S,3S,4R)-5-((4,4-dimetilpenta-2-alkino-1-il)(metil)amino)-2-(2,2-difenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C298)



Etapa 1:

El Compuesto C298-1 (2,5 g, 30,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se purgó 3 veces con nitrógeno. Después de eso, la solución de reacción se enfrió a -78 °C bajo protección con nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butil litio (18 ml, 30,4 mmol) y se hizo reaccionar durante 2 horas a una temperatura de no más de -30 °C. Después

de enfriar a -78 °C de nuevo, se añadió paraformaldehído (1,1 g, 36,7 mmol). Después de 16 horas de reacción, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro (100 g) durante 30 min, después se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el Compuesto C298-2 (2,4 g, un líquido oleoso de color amarillo, rendimiento: 70,59 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,02 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,18 (s, 9H).

Etapa 2:

El Compuesto C298-2 (2,0 g, 17,8 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadieron cloruro de tosilo (6,8 g, 35,6 mmol) e hidróxido potásico (3,0 g, 53,4 mmol) y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera saturada (100 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro (50 g) durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto C298-3 (1 g, un líquido oleoso de color naranja, rendimiento: 43,5 %).

MS m/z (ESI): 267,1 [M+H]⁺.

Etapa 3:

El Compuesto C298-4 (400 mg, 0,83 mmol) se disolvió en diclorometano seco (40 ml). Se añadieron una solución acuosa de formaldehído (2 ml) y ácido acético (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de eso, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (703,6 mg, 3,32 mmol) y la agitación se continuó durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después, se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro (10 g) durante 30 min, se filtró y después se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto C298-5 (200 mg, un líquido oleoso de color amarillo claro, rendimiento: 48,66 %).

MS m/z (ESI): 497,1 [M+H]⁺.

Etapa 4:

El Compuesto C298-5 (200 mg, 0,4 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (50 ml) y se añadió hidróxido de paladio/carbono (50 mg). Se purgó 3 veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. Después se filtró y el filtrado se concentró para obtener el Compuesto C298-6 (60 mg, un líquido oleoso de color amarillo claro, rendimiento del 36,8 %).

MS m/z (ESI): 407,2 [M+H]⁺.

Etapa 5:

El Compuesto C298-6 (60 mg, 0,15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadieron carbonato de potasio anhidro (61,2 mg, 0,44 mmol) y C298-3 (80 mg, 0,3 mmol). Después de agitar durante 8 horas a temperatura ambiente, el análisis por LC-MS indicó que se producía un producto. Se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución y se liofilizó para obtener el Compuesto C298-7 (8 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 11,0 %).

MS m/z (ESI): 501,1 [M+H]⁺.

Etapa 6:

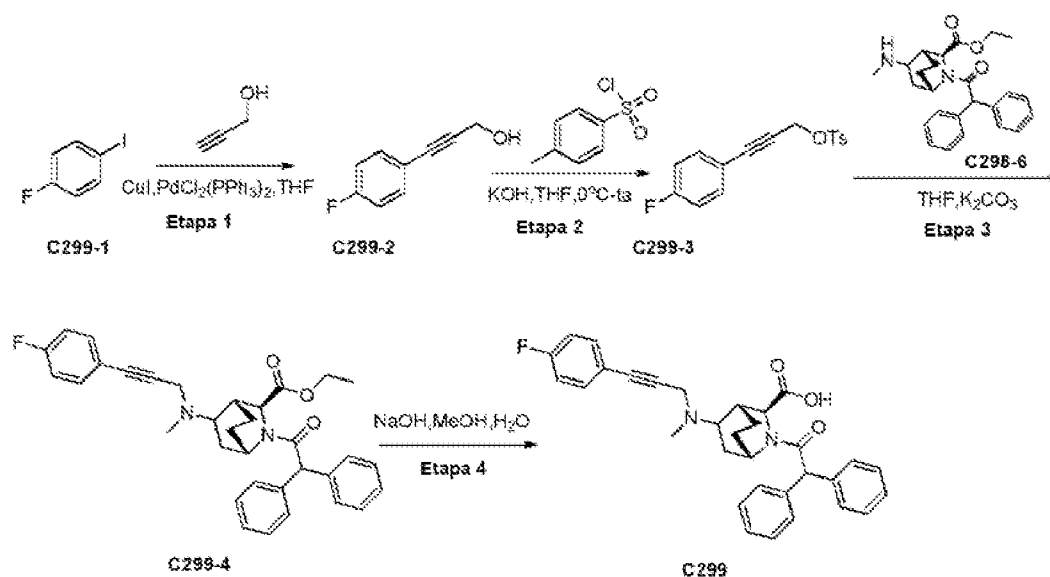
El Compuesto C298-7 (8 mg, 0,016 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadieron agua (3 ml) e hidróxido sódico (5,12 mg, 0,13 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró, se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (agua:acetonitrilo = 60:40) y se liofilizó para obtener el Compuesto C298 (4,4 mg, un sólido de color blanco, rendimiento:

58,3 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,29 (m, 10H), 5,40 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,80 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 9H).

MS m/z (ESI): 473,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: preparación de ácido (1S,3S,4R)-2-(2,2-difenilacetil)-5-((3-(4-fluorofenil)prop-2-in-1-il)(metil)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (C299)



Etapa 1:

- 5 El Compuesto C299-1 (1,0 g, 4,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadieron yoduro de cobre (85,7 mg, 0,45 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (315,9 mg, 0,45 mmol) y propinol (378,4 mg, 6,75 mmol), se purgó 3 veces con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo protección con nitrógeno. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato sódico anhidro (30 g) durante 30 min y después se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 70:30) para obtener el Compuesto C299-2 (642 mg, un líquido oleoso de color amarillo, rendimiento: 95,0 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,43 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,51 (s, 2H).

Etapa 2:

- 20 El Compuesto C299-2 (642 mg, 4,27 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadieron cloruro de tosilo (1,63 g, 8,55 mmol) e hidróxido potásico (956,5 mg, 17,8 mmol). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml $\times$ 2), se secó con sulfato sódico anhidro (50 g) durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto C299-3 (360 mg, un líquido oleoso de color naranja, rendimiento: 27,7 %).

MS m/z (ESI): 305,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

- 30 El Compuesto C298-6 (100 mg, 0,25 mmol) preparado de acuerdo con la Etapa 3 y la Etapa 4 del Ejemplo 10 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadieron carbonato potásico anhidro (101,8 mg, 0,74 mmol) y C299-3 (115 mg, 0,37 mmol) y se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó que se producía un producto.

- 35 Después de la filtración, el filtrado se concentró y se sometió a separación por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 60:40) para obtener el Compuesto C299-4 (28 mg, un líquido con transparencia, rendimiento: 21,2 %).

MS m/z (ESI): 538,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

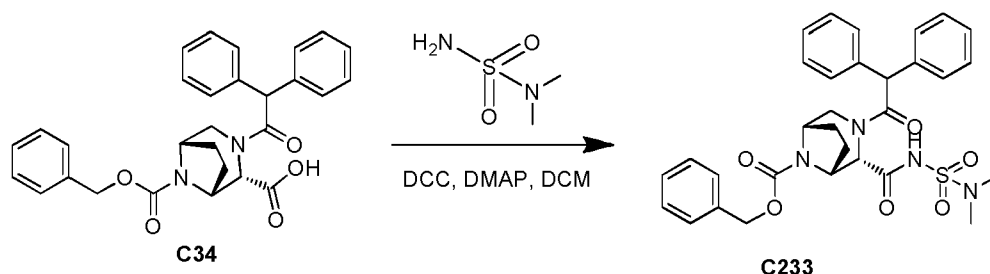
- 40 El Compuesto C299-4 (28 mg, 0,052 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron agua (3 ml) e hidróxido sódico (5,12 mg, 0,13 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y se sometió a separación por cromatografía líquida preparativa de alta resolución (agua:acetonitrilo=60:40), y después se liofilizó para obtener el Compuesto C299 (6,5 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 25,0 %).

- 45 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,36 - 7,14 (m, 12H), 5,46 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,23 - 2,21 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,77 -

1,71 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 510,9 [M+H]⁺.

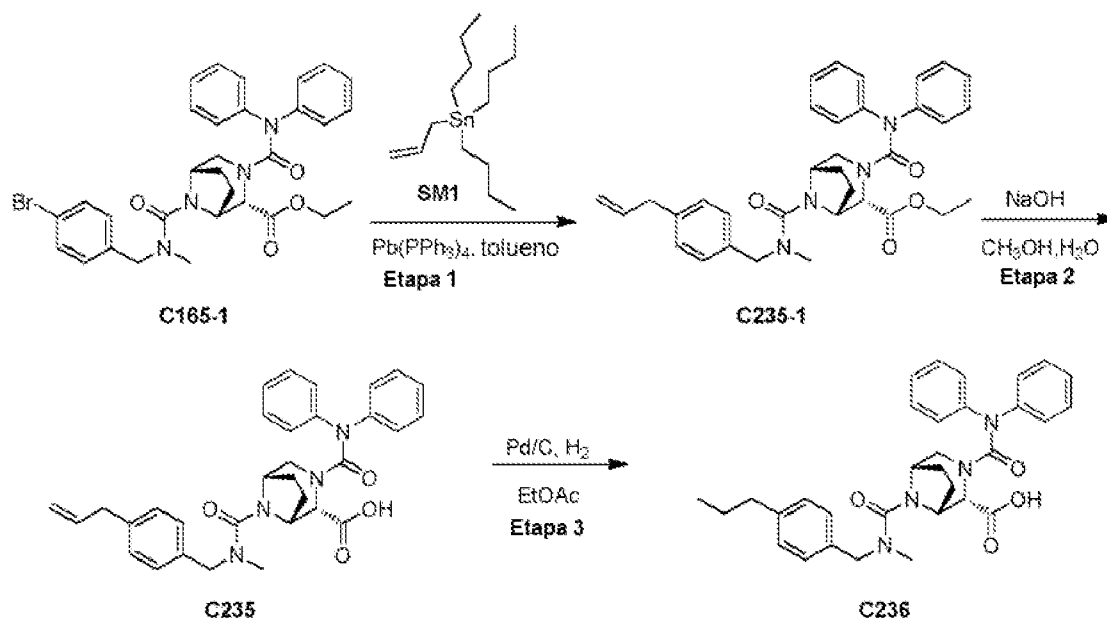
5 Ejemplo 15: preparación de ácido (1R,2S,5S)-2-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-(2,2-difenilacetil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (C233)



10 El Compuesto C34 (130 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una solución de diclorometano (20 ml). Se añadieron secuencialmente N,N-dimetilsulfamoilamida (49 mg, 0,4 mmol), DCC (82 mg, 0,4 mmol) y DMAP (15 mg, 0,13 mmol) a la solución y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro (10 g) durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparativa líquida de alta resolución (acetonitrilo/agua (solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %), 50/50 a 90/10) para obtener el Compuesto C233 (50 mg, un sólido de color amarillo claro, rendimiento: 32 %).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 7,49 - 7,11 (m, 15H), 5,52 (s, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 5,02 - 4,80 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,25 - 1,05 (m, 1H).
MS m/z (ESI): 591,0 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 16: preparación de ácido (1R,2S,5S)-8-((4-allylbencil)(metil)carbamoil)-3-(difenilcarbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C235) y ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(4-propilbencil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (C236)



Etapa 1:

30 El Compuesto C165-1 (121 mg, 0,13 mmol) se disolvió en tolueno seco (20 ml). Se añadieron secuencialmente SMI (100 mg, 0,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (26 mg, 0,02 mmol) y se dejó reaccionar a 100 °C durante 16 horas bajo protección con nitrógeno. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el tolueno por evaporación, después se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó una vez con salmuera saturada (30 ml). Después de eso, la

fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro (20 g) durante media hora, se filtró y se concentró. El producto en bruto resultante se sometió a separación por cromatografía de placas preparativa (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2) para obtener el Compuesto C235-1 (70 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 61 %).
MS m/z (ESI): 566,8 [M+H]⁺.

Etapa 2:

El Compuesto C235-1 (70 mg, 0,13 mmol) se disolvió en metanol seco (30 ml) y se añadieron agua (10 ml) e hidróxido sódico (21 mg, 0,52 mmol). La solución de reacción se dejó reaccionar a 40 °C durante 16 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, se disolvió en agua (30 ml) y se ajustó a pH = 4 a 5 con una solución 2 N de HCl, dando lugar a un precipitado de color blanco. La solución de reacción se filtró y el sólido de color blanco se aclaró con agua (10 ml). Después de eso, se concentró a presión reducida y el sólido de color blanco se secó por vaporización rotatoria para eliminar el agua de la misma, obteniendo el Compuesto C235 (60 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 90 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,19 - 7,11 (m, 6H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 5,12 - 4,98 (m, 2H), 4,43 - 4,19 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,78 - 1,22 (m, 4H).
MS m/z (ESI): 538,8 [M+H]⁺.

Etapa 3:

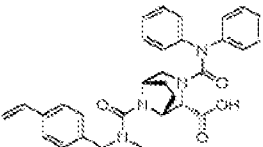
El Compuesto C235 (53 mg, 0,1 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 ml). Se añadió catalizador de Pd/C (10 mg) y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente bajo la protección de H₂ durante 0,5 horas. El análisis por LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida se había completado. La solución de reacción se filtró,

se concentró para obtener el Compuesto C236 (30 mg, un sólido de color blanco, rendimiento: 57 %).

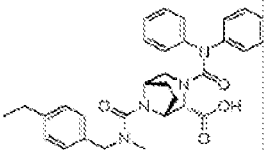
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 4H), 7,18 - 7,12 (m, 6H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 4,40 - 4,20 (m, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 1,78 - 1,22 (m, 6H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
MS m/z (ESI): 540,8 [M+H]⁺.

Los compuestos de la Tabla 10 se prepararon por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 16.

Tabla 10:

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 16	Datos de caracterización
C170		ácido (1R,2S,5S)-3-(difenilcarbamoil)-8-(metil(4-vinilbencil)carbamoil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El SMI de la etapa 1 se reemplazó por tributil(vinil)estano. La reacción de la etapa 3 no tuvo lugar.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 7,22 - 7,14 (m, 4H), 7,06 - 6,98 (m, 4H), 6,72 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,20 (m 4H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (dd, J = 26,1, 11,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,77 - 1,27 (m, 4H). MS m/z (ESI): 524,8 [M+H] ⁺ .

(continuación)

N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida diferente al del Ejemplo 16	Datos de caracterización
C164		ácido (1R,2S,5S)-3-((difenilcarbamoyl)-8-((4-etilbencil)(metil)carbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico	El SMI de la etapa 1 se reemplazó por tributil(vinil)estano.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 4H), 7,18 - 7,08 (m, 6H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 4,44 - 4,18 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,58 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,74 - 1,24 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 526,8 [M+H] ⁺ .

Ensayo biológico**5 Medición de la actividad inhibidora sobre el receptor de AT₁ (AT₁R)/receptor de AT₂ (AT₂R)**

A lo largo de las siguientes etapas, se determinó la actividad inhibidora del compuesto sobre AT₁R/AT₂R (valor de CI₅₀):

- 10 1) Se preparó una cantidad adecuada de IX TLB (tampón Tag-lite) y se mezcló bien para su uso.
 2) El compuesto se diluyó 10 veces con ddH₂O o DMSO. Después, el compuesto se diluyó hasta 4 veces la concentración de trabajo con IX TLB y se mezcló bien para su uso.
 3) El agonista rojo del receptor de angiotensina Tag-lite 8600 nM se diluyó a 12 nM (4X K_d) con IX TLB.
 4) Se tomaron 5 ml de IX TLB en un tubo de centrifuga de 15 ml.
 15 5) Después de descongelar 1 tubo de células AT₁R//AT₂R marcadas con Tb en un baño de agua a 37 °C, las células se transfirieron rápidamente al TLB IX de la etapa 4), se mezclaron suavemente y se centrifugaron a 1200 g durante 5 minutos a temperatura ambiente.
 6) El sobrenadante se aspiró suavemente y las células se resuspendieron y se mezclaron en 2,7 ml de IX TLB y después se colocaron a temperatura ambiente hasta su uso.
 20 7) Se añadieron 10 µl de células a todos los pocillos de ensayo y se añadieron 5 µl de solución de trabajo 4X del compuesto de la etapa 2) a los pocillos de ensayo correspondientes. Se añadieron 5 µl de agonista rojo del receptor de angiotensina Tag-lite 4X bien diluido en el paso 3) a todos los pocillos de ensayo.
 8) Después de dejar la placa de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, los datos se midieron y analizaron usando Envision HTRF Reader, y la concentración inhibidora media (CI₅₀) del compuesto en AT₁R/AT₂R se
 25 calculó con la ecuación de cuatro parámetros GraphPad Prism.

Los valores de CI₅₀ medidos de los compuestos se muestran en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11:

N.º	CI ₅₀ de AT ₂ R (nM)	CI ₅₀ de AT ₁ R (nM)
CI	6,67	>10000
C2	9,11	NE
C3	13,86	NE
C4	9,82	NE
C5	15,26	>10000
C7	82,71	NE
C9	107,4	NE
C10	58,77	>10000
C12	17,11	>10000
C13	22,25	NE
C14	29,39	>10000
C28	473,30	NE
C34	35,19	>10000
C35	36,60	NE
C36	20,66	NE
C37	55,33	>10000

N.º	CI ₅₀ de AT ₂ R (nM)	CI ₅₀ de AT ₁ R (nM)
C41	9,765	NE
C45	84,69	NE
C62	104,00	NE
C68	58,12	>10000
C69	169,80	NE
C71	50,44	>10000
C72	19,07	NE
C75	54,03	NE
C76	69,65	NE
C78	55,01	>10000
C79	24,63	>10000
C82	3,98	>10000
C83	18,10	>10000
C112	21,51	>10000
C113	12,1	NE
C114	26,39	NE

ES 2 989 550 T3

(continuación)

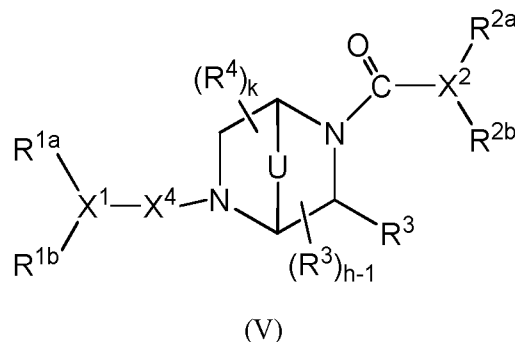
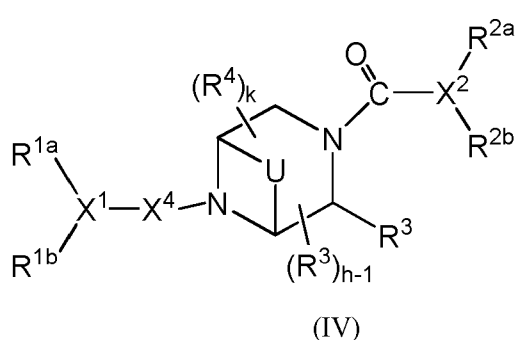
N.º	CI50 de AT2R (nM)	CI50 de AT1R (nM)
C115	431,1	NE
C117	61,26	NE
C120	349,90	NE
C123	11,73	>10000
C124	37,83	NE
C125	19,00	NE
C126	78,03	NE
C128	21,46	NE
C129	147,80	NE
C131	495,10	NE
C132	481,50	NE
C133	243,2	NE
C134	322,10	NE
C138	11,66	NE
C140	5,49	NE
C141	7,99	NE
C142	653,5	NE
C143	9,97	NE
C144	21,57	NE
C145	110,00	NE
C146	14,04	NE
C147	111,10	NE
C148	7,26	NE
C149	16,58	>10000
C150	9,82	>10000
C151	74,32	NE
C152	47,37	NE
C153	2,78	NE
C154	19,83	NE
C155	9,03	>10000
C156	10,14	NE
C157	27,06	>10000
C161	30,49	NE
C162	4,04	>10000
C163	65,60	NE
C164	4,35	NE
C165	14,00	NE
C166	4,42	>10000
C167	18,9	>10000
C169	7,26	NE
C170	3,87	NE
C171	19,16	NE
C173	5,57	NE
C174	225,7	NE
C182	431,9	NE
C184	41,67	NE
C185	38,75	NE
C186	64,56	NE
C187	3,75	NE
C188	7,11	NE
C189	4,04	NE
C194	129,20	NE
C196	1,63	NE
C197	5,52	NE
C198	10,19	NE
C200	3,25	NE
C201	18,43	NE
C202	3,866	NE
C203	13,68	NE
C204	4,931	NE

N.º	CI50 de AT2R (nM)	CI50 de AT1R (nM)
C205	42,84	NE
C206	10,08	NE
C207	10,36	NE
C208	11,84	NE
C209	81,39	NE
C210	49,55	NE
C212	9,038	NE
C213	5,92	NE
C214	11,33	NE
C215	26,47	NE
C216	3,22	NE
C217	9,13	NE
C218	11,48	NE
C219	19,79	NE
C220	12,49	NE
C221	76,67	NE
C222	11,67	NE
C223	7,87	NE
C224	23,84	NE
C225	11,68	NE
C226	12,67	NE
C227	18,27	NE
C229	10,07	NE
C230	50,24	NE
C231	103,2	NE
C233	102,50	NE
C235	6,78	NE
C236	6,13	NE
C237	37,60	NE
C239	160,8	NE
C240	113,30	NE
C241	155,50	NE
C245	10,52	NE
C246	10,05	NE
C249	10,88	NE
C252	16,18	NE
C255	13,77	NE
C256	39,97	NE
C259	244,80	NE
C260	29,59	NE
C265	27,25	NE
C266	1,63	NE
C269	68,22	NE
C271	14,53	NE
C272	16,60	NE
C273	20,93	NE
C274	19,77	NE
C277	10,46	NE
C278	10,56	NE
C279	24,19	NE
C281	20,29	NE
C283	46,30	>10000
C286	760,20	NE
C290	560,90	NE
C291	765,20	NE
C294	665,90	NE

Nota: NE significa no ensayado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal, un éster, un estereoisómero, unpolimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (IV) o de fórmula (V):



en donde:

U se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquileo C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R^{1a}, R^{1b}, X¹ y X⁴ se definen como se indica a continuación:

1) R^{1a}, R^{1b} junto con X¹ al que están unidos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 14 miembros; y

X⁴ es un enlace directo;

o

2) R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, en donde uno cualquiera de los restos CH₂ en el alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈ se reemplaza opcionalmente por O o S; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquileo C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquileo C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

R^{1b} no existe, o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a};

X¹ no existe, o es CR¹⁰ o N;

o

R^{1b} y X¹ juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ bivalente saturado o parcialmente insaturado o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros bivalente saturado o parcialmente insaturado;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo; C(=O); S(=O)_y; O; S; NR¹⁰; y -OC(=O)-, -SC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y-, en donde O, S, NR¹⁰ están conectados a X¹; preferiblemente es un enlace directo, C(=O), S(=O)_y, -OC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- o -NR¹⁰-S(=O)_y;

con la condición de que: cuando X⁴ es un enlace directo, X¹ es CR¹⁰ o N;

o

3) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀; grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y un átomo de anillo disponible en R^{1a} está conectado a un átomo de anillo disponible en R^{1b} a través del grupo Y, de tal manera que R^{1a} y R^{1b} junto con X¹ al que están unidos forman un sistema de anillo condensado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que contiene 3 o más anillos;

X¹ es CR¹⁰ o N;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O); S(=O)_y; O; S; NR¹⁰; y -OC(=O)-, -SC(=O)-, -O-S(=O)_y-, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y-, en donde O, S, NR¹⁰ están conectados a X¹; preferiblemente es C(=O) o S(=O)_y; y

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alquileo C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alquenileno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R^{2a}, R^{2b} y X² se definen como se indica a continuación:

(2) R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alquileo C₁₋₆-saturado o grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alquileo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alquileo C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros);

R^{2b} no existe, o se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈, en donde uno cualquiera de los restos CH₂ en el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈ se reemplaza opcionalmente por O o S; un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 5 a 14 miembros; -alqueno C₁₋₆-grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado; -alqueno C₁₋₆-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado; -alqueno C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y -alqueno C₁₋₆-(heteroarilo de 5 a 14 miembros); X² no existe, o es CR¹⁰ o N;

o

R^{2b} y X² juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ bivalente saturado o parcialmente insaturado o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros bivalente saturado o parcialmente insaturado;

o

(3) R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀; grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y un átomo de anillo disponible en R^{2a} está conectado a un átomo de anillo disponible en R^{2b} a través del grupo Z, de tal manera que R^{2a} y R^{2b} junto con X² al que están unidos forman un sistema de anillo condensado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que contiene 3 o más anillos;

X² es CR¹⁰ o N; y

Z se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo; alqueno C₁₋₃, en el que 1 o 2 restos CH₂ se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y NR¹⁰; y alqueno C₂₋₃, en el que uno cualquiera de los restos CH que forman un doble enlace C=C se reemplaza opcionalmente por N;

R³ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 14 miembros, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²) y -C(=O)OR¹¹;

R⁴ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yR¹¹, -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹S(=O)_zOR¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)_yR¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alqueno C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)_xR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)_yOR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)_yR¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-OS(=O)_yR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OS(=O)_yNR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹², en cada caso, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-S-, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂;

h y k son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

los anteriores alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alquino, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo, en cada caso, están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³, en donde R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -P(O)R¹¹R¹², -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yR¹¹, -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹S(=O)_zOR¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)_yR¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-R¹¹, -alqueno C₁₋₆-OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alqueno C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)_xR¹¹, -alqueno C₁₋₆-S(=O)_yOR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)_yR¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-OS(=O)_yR¹¹, -alqueno C₁₋₆-OS(=O)_yNR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alqueno C₁₋₆-NR¹¹R¹² y en donde el alquilo, alqueno, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo citados para el sustituyente R¹³ están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, hidroxialquilo C₁₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₆, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y en donde el grupo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cuando es un sustituyente, está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de C del anillo, o cuando sea posible, a través de un átomo de N del anillo;

x, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2;

y y z, en cada caso, son cada uno independientemente 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde:

R⁴ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yR¹¹, -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹S(=O)_zOR¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-

C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)_y-R¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-R¹¹, -alquileo C₁₋₆-OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alquileo C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_xR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yOR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)_yR¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)_yNR¹¹R¹², -C₁₋₆ alquileo-NR¹¹R¹² y -O-C₁₋₆ alquileo-NR¹¹R¹²; y

R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yR¹¹, -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹S(=O)_zOR¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹-C(=O)R¹², -NR¹¹-C(=O)OR¹², -NR¹¹-S(=O)_y-R¹², -NR¹¹-C(=O)-NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-R¹¹, -alquileo C₁₋₆-OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)R¹¹, -alquileo C₁₋₆-C(=O)OR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_xR¹¹, -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yOR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OC(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-C(=O)NR¹¹-S(=O)_yR¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yR¹¹, -alquileo C₁₋₆-OS(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹-S(=O)_yNR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₆-NR¹¹R¹² y -O-alquileo C₁₋₆-NR¹¹R¹², y en donde el alquilo, alquileo, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, arilo, heteroarilo y aralquilo citados para el sustituyente R¹³ están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₆, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y en donde el grupo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cuando es un sustituyente, está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de C del anillo, o cuando sea posible, a través de un átomo de N del anillo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde U es un enlace sencillo, NR¹⁰, O, S, metileno, etileno, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-NR¹⁰-, -NR¹⁰-CH₂-, -CH=CH-, -CH=N- o -N=CH-; preferiblemente, U es un enlace sencillo, metileno o etileno; y/o

R³ es heteroarilo de 5 a 7 miembros o -C(=O)OR¹¹; preferiblemente es heteroarilo de 5 a 6 miembros o -C(=O)OR¹¹; más preferiblemente es heteroarilo de 5 a 6 miembros (tal como tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo) o -C(=O)OR¹¹; aún más preferiblemente es tetrazolilo tal como 1-tetrazolilo o 5-tetrazolilo, o COOH, COOCH₃ o COOCH₂CH₃; o

R³ es -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), preferiblemente -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)(Oalquilo C₁₋₆) o -P(O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, preferiblemente -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)(Oalquilo C₁₋₃) o -P(O)(Oalquilo C₁₋₃)₂, más preferiblemente -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)(OCH₂) o -P(O)(OH)(OCH₂CH₂); y/o

R⁴ y R¹⁰, en cada caso, son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -OR¹¹, -SR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -alquileo C₁₋₄-OR¹¹, -alquileo C₁₋₄-OC(=O)R¹¹, -alquileo C₁₋₄-C(=O)OR¹¹, -alquileo C₁₋₄-S(=O)_yOR¹¹, -alquileo C₁₋₄-OC(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₄-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₄-OS(=O)_yR¹¹ o -alquileo C₁₋₄-S(=O)_yNR¹¹R¹²; preferiblemente H, F, Cl, Br, I, OH, amino, ciano, nitro o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo); y/o

cada uno de R¹¹ y R¹², en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; el alquilo, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -OR¹¹, -SR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yNR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹S(=O)_yR¹², -S(=O)_yOR¹¹, -S(=O)_yNR¹¹R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)R¹², -S(=O)_yNR¹¹C(=O)OR¹², -alquileo C₁₋₄-R¹¹, -alquileo C₁₋₄-OR¹¹, -alquileo C₁₋₄-OC(=O)R¹¹, -alquileo C₁₋₄-C(=O)OR¹¹, -alquileo C₁₋₄-S(=O)_yOR¹¹, -alquileo C₁₋₄-OC(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₄-C(=O)NR¹¹R¹², -alquileo C₁₋₄-OS(=O)_yR¹¹ o -alquileo C₁₋₄-S(=O)_yNR¹¹R¹²; preferiblemente es F, Cl, Br, I, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, -OR¹¹ (preferiblemente, R¹¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, más preferiblemente un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl), -SR¹¹ (preferiblemente, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos), más preferiblemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl), o fenilo; y

preferiblemente, en donde el alquilo, alquileo, grupo hidrocarbilo cíclico, grupo heterocíclico, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos además con 1, 2, 3 o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₆, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros; preferiblemente F, Cl, OH, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado; o

R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en -P(O)R¹¹R¹², en donde,

preferiblemente, R^{11} y R^{12} , en cada caso, son cada uno independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, preferiblemente un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl, más preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo; y grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-10} o grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-3} , preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} o grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-3} , preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más OH o halógenos, preferiblemente opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 OH, F o Cl.

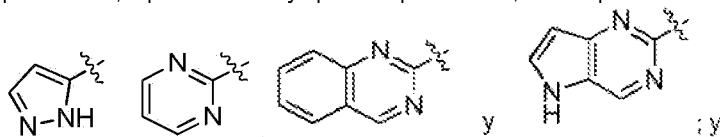
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} ; grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; arilo C_{6-10} ; y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y X^4 es un enlace directo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} ; grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y fenilo; o

R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 10 miembros (tal como heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, seleccionándose el heteroarilo del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, purinilo; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, pirimidinilo, quinazolinilo y pirazolopirimidinilo; más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en

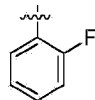


preferiblemente, en donde

R^{13} es un alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} o -alquileo $C_{1-4}-R^{11}$, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, amino, ciano, alquilo C_{1-4} y fenilo; y en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

preferiblemente, R^{13} es un alquilo C_{1-4} , fenilo o -alquileo C_{1-4} -fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} y fenilo; o

R^{13} es un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y alquilo C_{1-4} ;

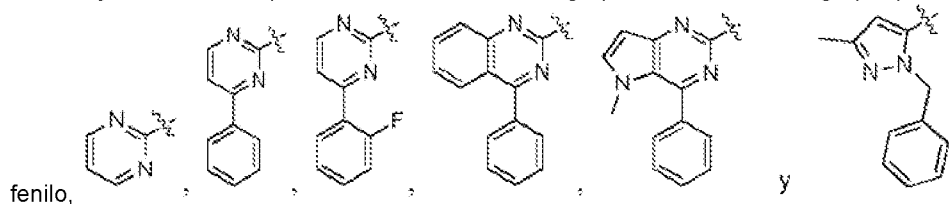


preferiblemente, R^{13} es un fenilo o fluorofenilo (preferiblemente); o

R^{13} es un alquilo C_{1-4} o -alquileo C_{1-4} -fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y fenilo;

preferiblemente, R^{13} es metilo o $-CH_2$ -fenilo; o

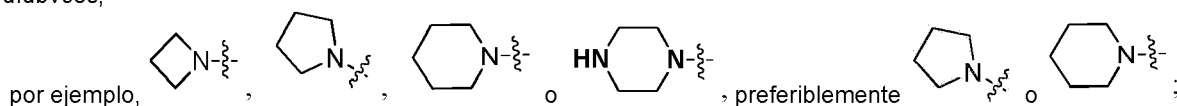
R^{1a} , R^{1b} junto con X^1 al que están unidos forman un grupo seleccionado del grupo que consiste en



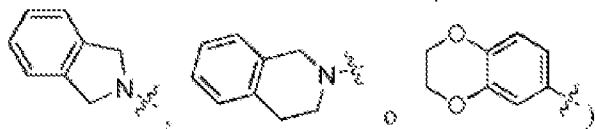
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{1a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7

- miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -alquilenos C₁₋₃-grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇, -alquilenos C₁₋₃-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquilenos C₁₋₃-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros), -alquilenofenilo C₁₋₃ y -alquilenos C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); preferiblemente, del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros (incluyendo grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros), grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros (incluyendo heteroarilo de 5 a 6 miembros), -alquilenos C₁₋₃-grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇, -alquilenos C₁₋₃-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquilenofenilo C₁₋₃ y -alquilenos C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 6 miembros);
- preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-O-; halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C₁₋₄ o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y R^{1b} no existe o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a}.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde R^{1b} no existe, y X¹ no existe.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O), S(=O)_y, -O-C(=O)-, -S-C(=O)-, -O-S(=O)_y, -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y, preferiblemente es C(=O), -O-C(=O)- o -NR¹⁰-C(=O)-.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido), -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido); preferiblemente, R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquilenos C₁₋₃-(grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido), -alquilenos C₁₋₃-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquilenos C₁₋₃-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido); en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³; R^{1b} no existe; X¹ no existe; y X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O), S(=O)_y, -OC(=O)- y -NR¹⁰-C(=O)- y -NR¹⁰-S(=O)_y, en donde R¹⁰ es preferiblemente H o alquilenos C₁₋₆; preferiblemente, X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O), S(=O)_y y -O-C(=O)-, y en donde y es preferiblemente 2.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido; preferiblemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C₁₋₃-fenilo opcionalmente sustituido; o R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido, en donde el grupo hidrocarbilo cíclico es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; un grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo heterocíclico



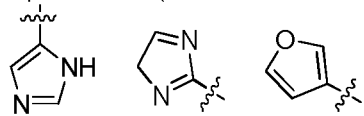
un grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde el grupo



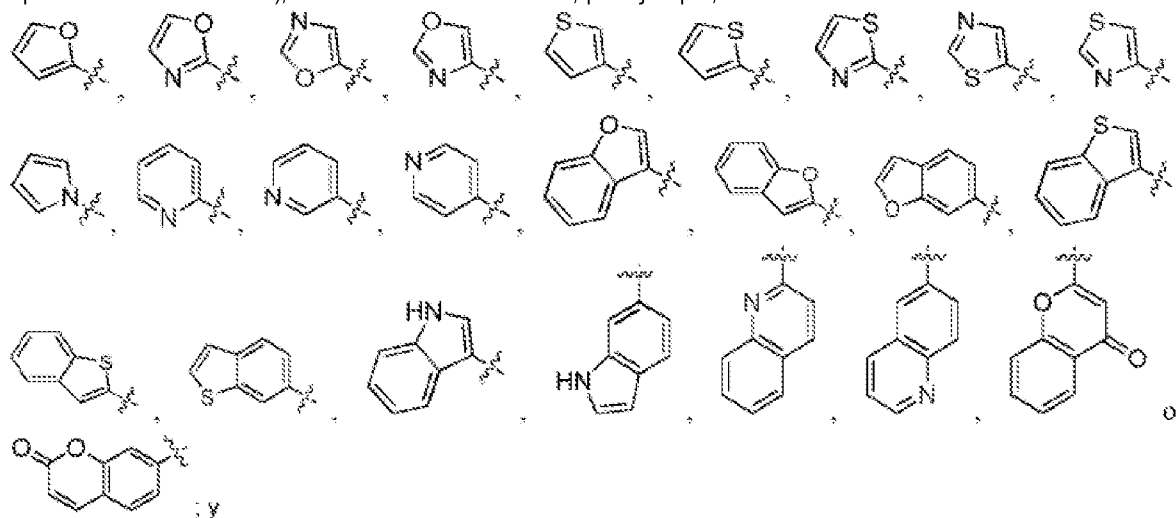
heterocíclico es, por ejemplo,
un fenilo opcionalmente sustituido;

-alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

5 un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 10 miembros



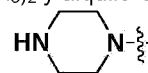
opcionalmente sustituido), en donde el heteroarilo es, por ejemplo,



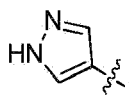
en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³,

10 preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, OH, -NR¹¹R¹², ciano y alquilo C₁₋₄; y fenilo, grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, -NR¹¹R¹², ciano y alquilo C₁₋₄, y en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄ (preferiblemente metilo):

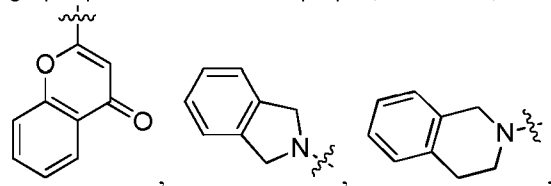
15 preferiblemente, R¹³ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, -N(CH₃)₂ y alquilo C₁₋₄;

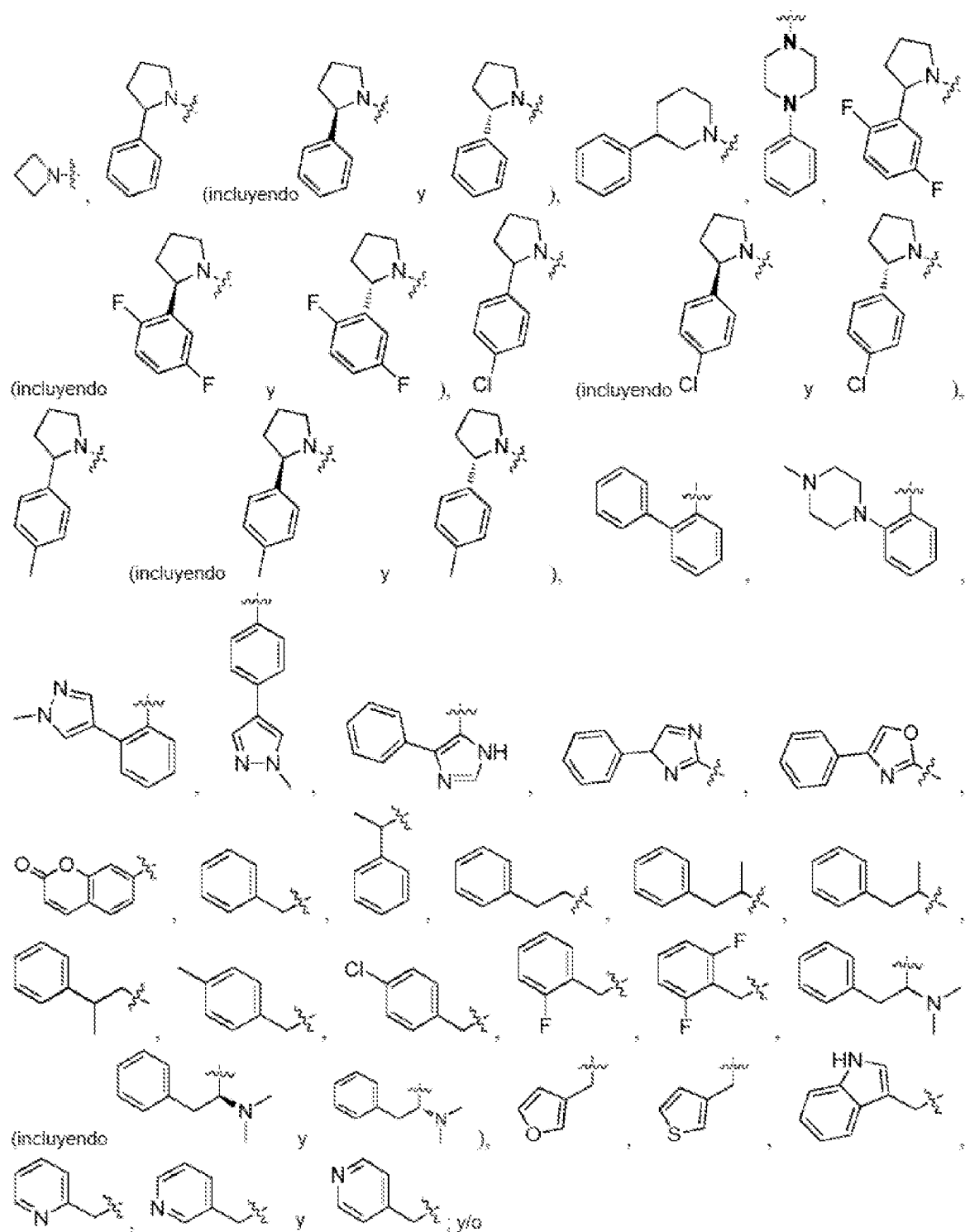


y fenilo, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros (tal como) y heteroarilo de 5 a 6

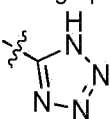


miembros (tal como ) , que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br y alquilo C₁₋₄; o más preferiblemente, R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo,





X^4 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$, $S(=O)_2$ y $-O-C(=O)-$, y en donde y es preferiblemente 2; y/o

R^3 es $COOH$ o ; y R^4 es H.

5

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X^4 es un enlace directo; y preferiblemente, en este caso, R^{1a} es -alquilenofenilo C_{1-3} , preferiblemente $-CH_2$ -fenilo.

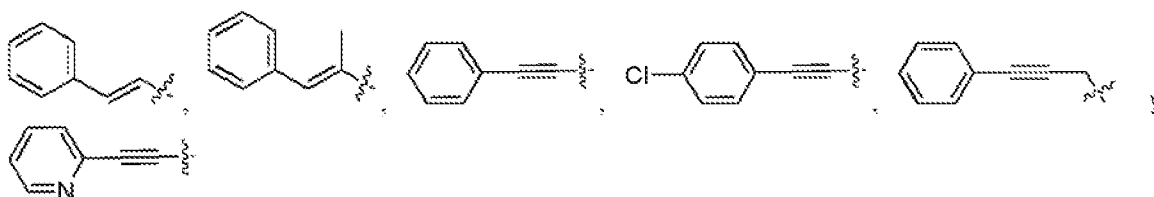
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C₂₋₆ (preferiblemente vinilo, 1-propenilo o 2-propenilo) y alquinilo C₂₋₆ (preferiblemente etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo), que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más R¹³; preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, amino, ciano y alquilo C₁₋₄;

preferiblemente, R¹³ es un fenilo o un piridilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl y Br; y

X⁴ es C(=O) o -O-C(=O)-; o

preferiblemente, R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en



14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 7, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X¹ es CR¹⁰ o N.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X⁴ es un enlace directo;

preferiblemente, en este caso,

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquenilo C₂₋₆ (tal como vinilo, 1-propenilo o 2-propenilo) y alquinilo C₂₋₆ (tal como etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo) que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más R¹³; y/o

R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³; preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, amino, ciano y alquilo C₁₋₄;

preferiblemente, R¹³ es un alquilo C₁₋₄ o un fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl y Br;

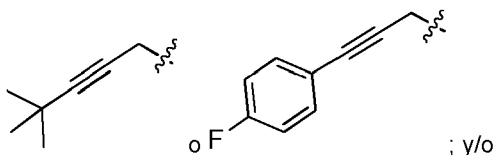
más preferiblemente, R¹³ es un alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo); o un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl y Br;

más preferiblemente, R^{1a} es

R^{1b} es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo;

y/o

X¹ es CH o N, preferiblemente CH.



16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X⁴ se selecciona del grupo que consiste en C(=O), S(=O)₂, -O-C(=O)-, -S-C(=O)-, -O-S(=O)₂-, -NR¹⁰-C(=O)- o -NR¹⁰-S(=O)₂-, preferiblemente es C(=O), -O-C(=O)- o -NR¹⁰-C(=O)-.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde R^{1b} se selecciona del grupo que consiste en H y R^{1a}, y preferiblemente, X¹ es CH.

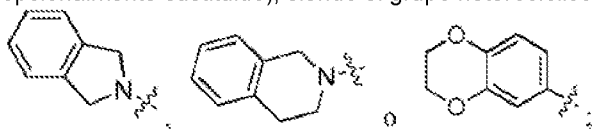
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo

con 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido), -alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido-(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido);

preferiblemente, R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo con 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, -alquileo C₁₋₃-(grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido), -alquileo C₁₋₃-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C₁₋₃-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), -alquileo C₁₋₃-fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido); o

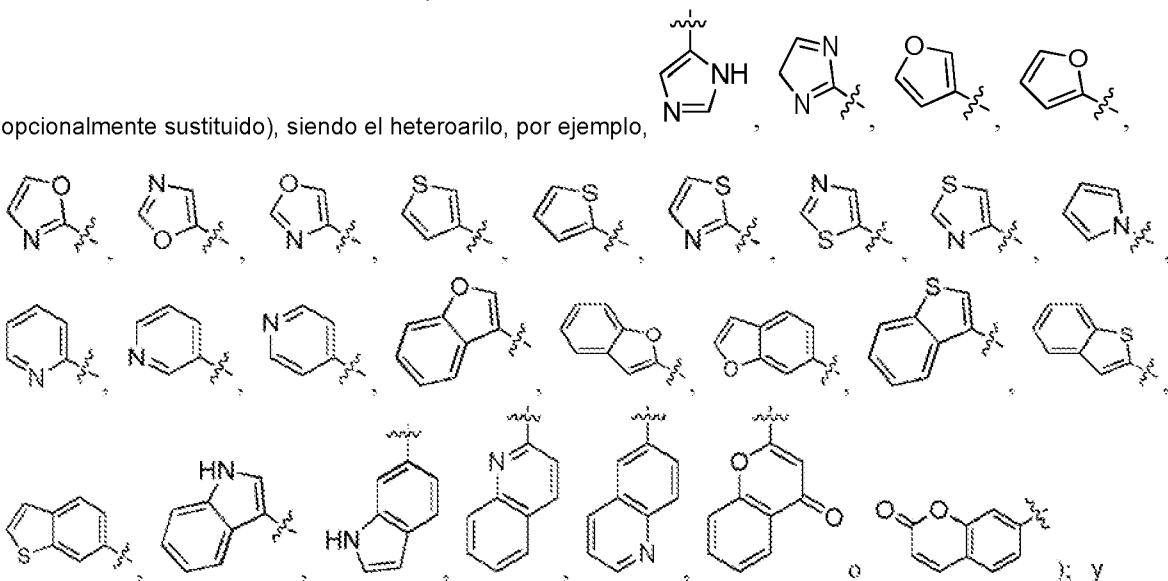
R^{1a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido; -alquileo C₁₋₃-(grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido), siendo el grupo hidrocarbilo cíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; -alquileo C₁₋₃-(grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido), siendo el grupo heterocíclico, por ejemplo,



-alquileo C₁₋₃-fenilo opcionalmente sustituido;

un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y -alquileo C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido), siendo el heteroarilo, por ejemplo,



en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 1, 2, 3 o más R¹³; preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OR¹¹ (preferiblemente, R¹¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, más preferiblemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl), -NR¹¹R¹², ciano y grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇; y alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más halógenos, y en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄ (preferiblemente metilo);

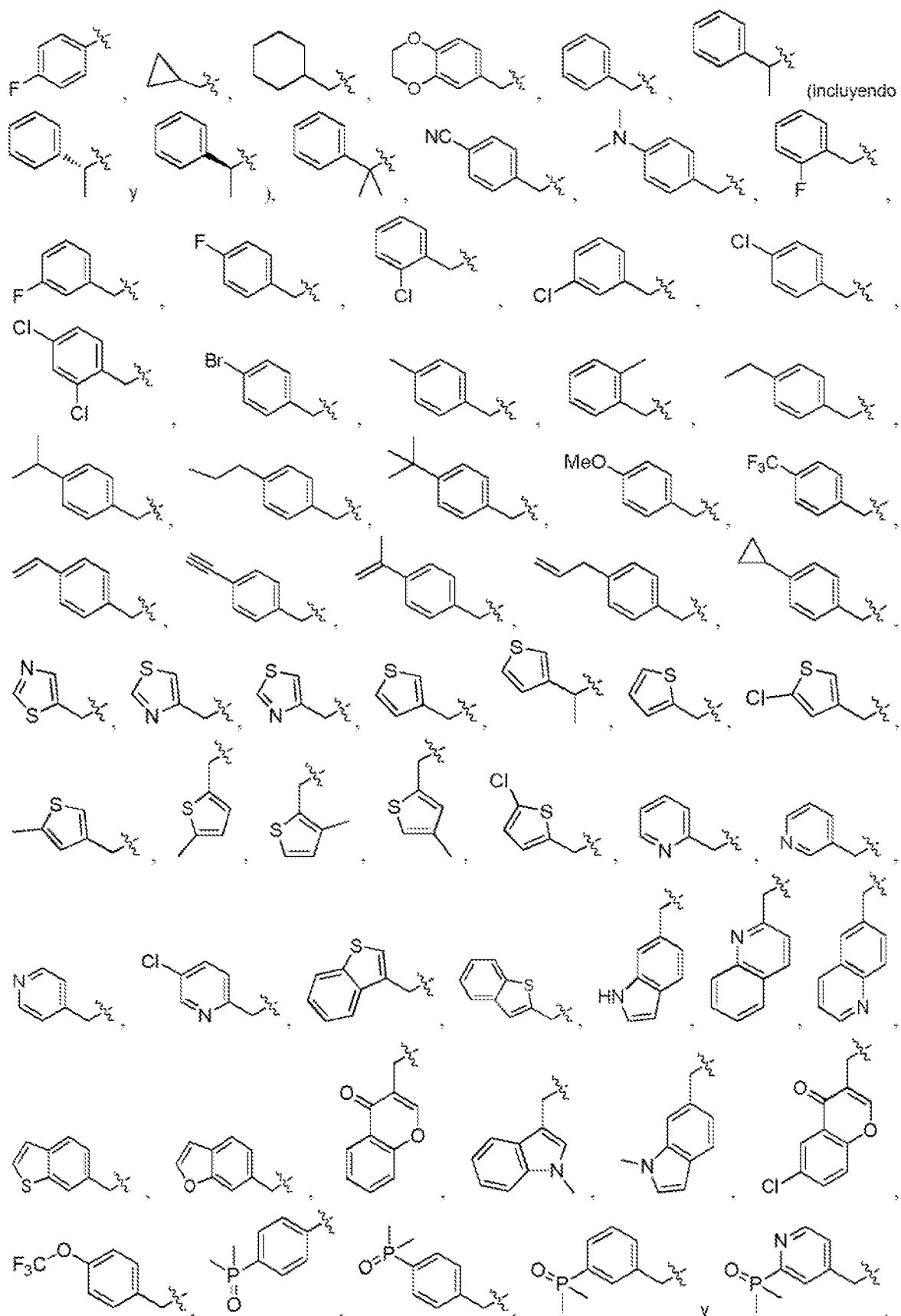
preferiblemente, R¹³ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, OH, -Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄; y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más F, Cl o Br;

más preferiblemente, R¹³ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, -OCH₃, -N(CH₃)₂, ciano, ciclopropilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo y CF₃; o R¹³, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en

-P(O)R¹¹R¹², en donde, preferiblemente, R¹¹ y R¹², en cada caso, son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más halógenos, preferiblemente un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F o Cl, más preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo; y

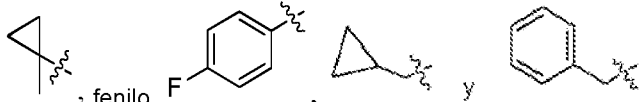
grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ o grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, que está sustituido con alquilo C₁₋₆, preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇ o grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C₁₋₆, preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇ o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, que está sustituido con alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más OH o halógenos, preferiblemente opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 OH, F o Cl; o

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en

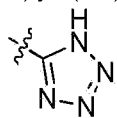


19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde R^{1b} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en H, un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, -alquilenos C_{1-3} opcionalmente sustituido-(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido) y -alquilenos C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido; preferiblemente, R^{1b} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en H, un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, -alquilenos C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido), y -alquilenos C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente, R^{1b} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en H, fenilo; un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, siendo el alquilo, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo; un grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido y -alquilenos C_{1-3} -(grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7}), siendo el grupo hidrocarbilo cíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y -alquilenos C_{1-3} -fenilo; y en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 1, 2, 3 o más R^{13} ; en donde R^{13} se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-4} , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br y metilo; preferiblemente, R^{1b} se selecciona del grupo que consiste

en H, metilo, etilo, isopropilo, CF_3CH_2 , ciclopropilo,



20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 19, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X^1 es CH o N, preferiblemente N; y/o X^4 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$ y $S(=O)_2$, y en donde y es preferiblemente 2; y/o



R^3 es $COOH$ o ; y R^4 es H.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

preferiblemente, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en un fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido; y/o

R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C_{1-3} opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido;

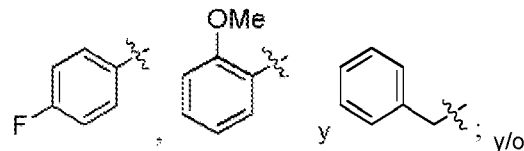
preferiblemente, R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , un fenilo opcionalmente sustituido y -alquilenos C_{1-3} -fenilo opcionalmente sustituido;

en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 1, 2, 3 o más R^{13} ;

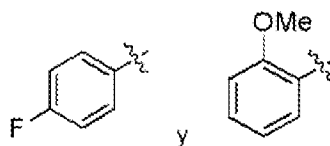
preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en halógeno y $-OR^{11}$, y en donde R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-4} (preferiblemente metilo);

preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br y $-OCH_3$;

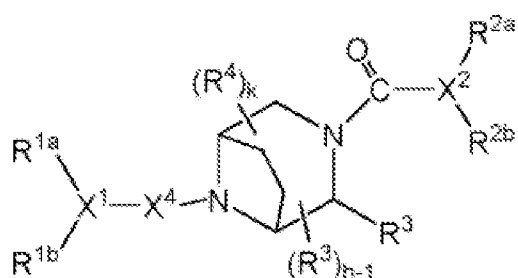
más preferiblemente, R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en fenilo,



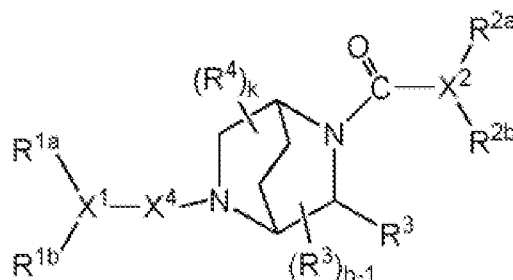
R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en metilo, fenilo,



22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (II) o de fórmula (III):



fórmula (II)



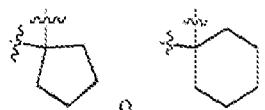
fórmula (III)

en donde R^{1a} , R^{1b} , X^1 , X^4 , R^{2a} , R^{2b} , X^2 , R^3 , R^4 , h y k son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21.

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{1a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R^{13} y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} , grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -alquilenilo C_{1-3} -grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-7} , -alquilenilo C_{1-3} -(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquilenofenilo C_{1-3} y -alquilenilo C_{1-3} -(heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, en donde R^{13} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_{1-4} -O-, halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C_{1-4} o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y;

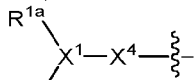
R^{1b} y X^1 juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} bivalente o un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros bivalente; o preferiblemente, R^{1a} es fenilo; y



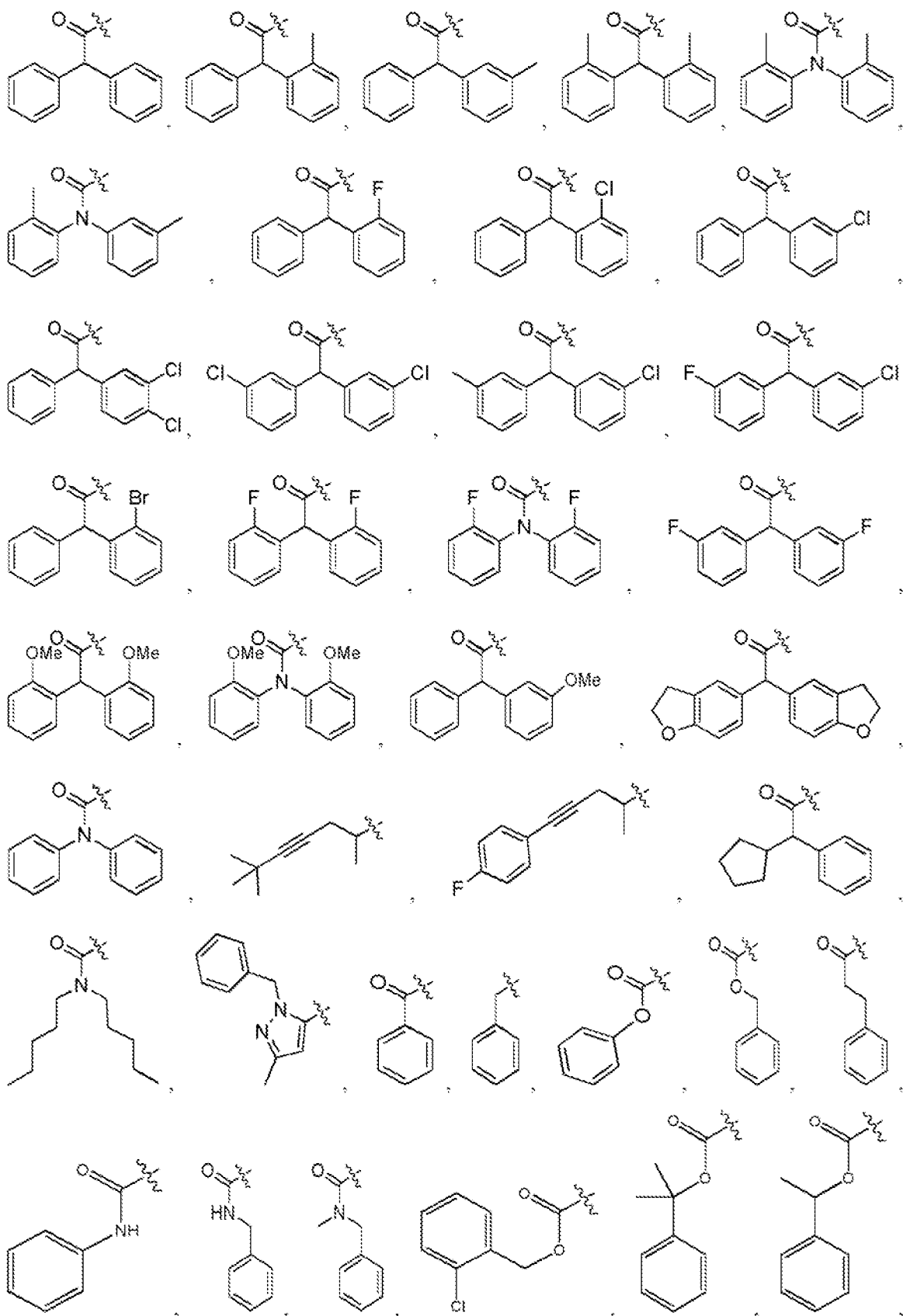
R^{1b} y X^1 juntos forman

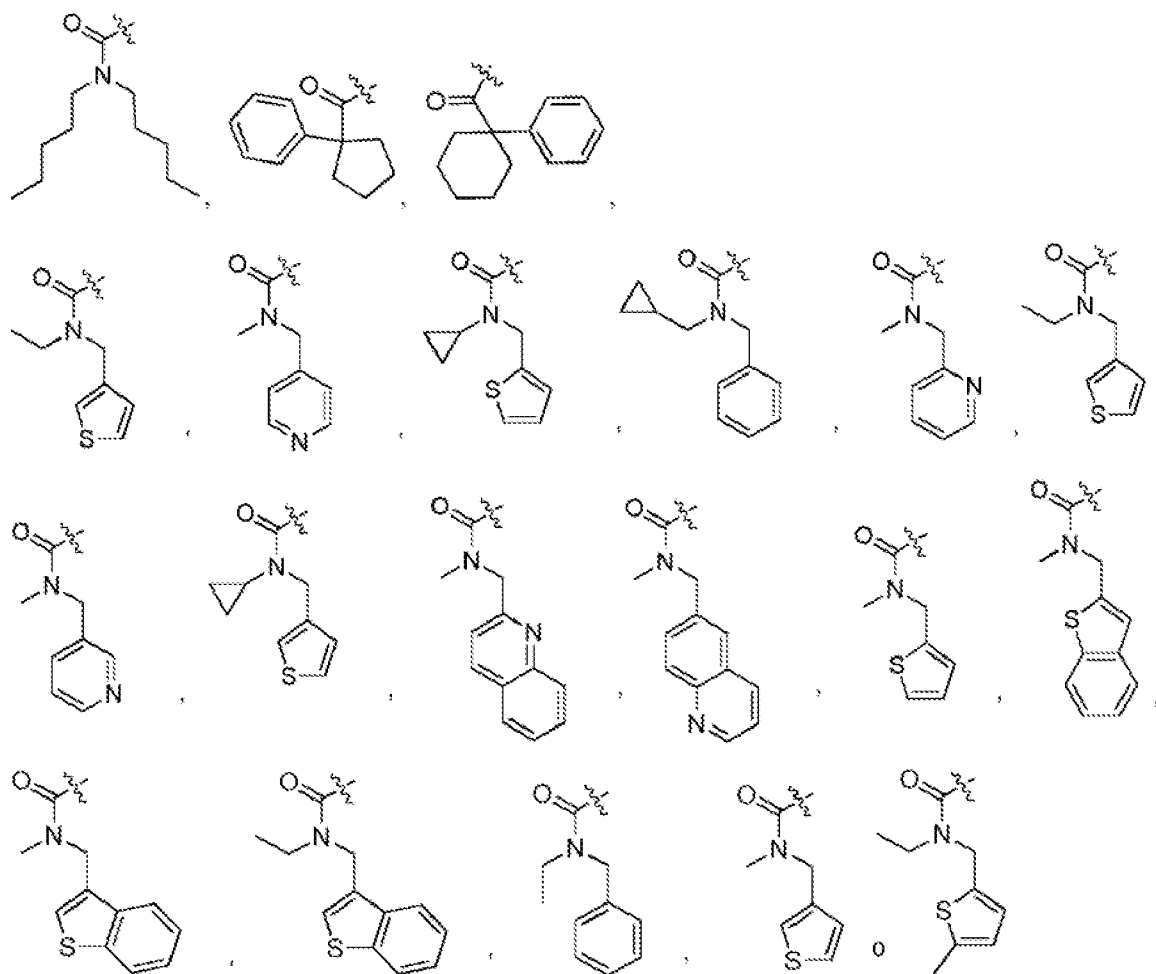
X^4 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)$ y $S(=O)_y$.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo,

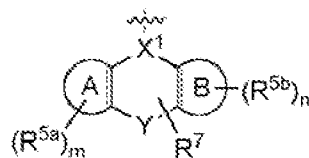


farmacéuticamente aceptables, en donde R^{1b} es:





25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde Y es un enlace sencillo, NR^{10} , O, S, metileno, etileno, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ o $-\text{N}=\text{CH}-$; y/o el sistema de anillo condensado insaturado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que comprende 3 o más anillos que está formado por R^{1a} y R^{1b} junto con X^1 al que están unidos tiene una estructura de fórmula (a):

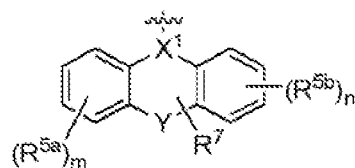


fórmula (a)

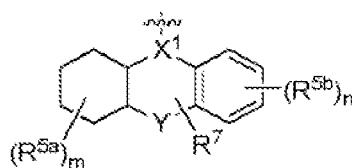
en donde:

el anillo A y el anillo B son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{3-10} , grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 14 miembros, preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C_{5-7} (tal como ciclopentilo o ciclohexilo), grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; “ --- ” representa un enlace sencillo o un doble enlace;

preferiblemente, el sistema de anillo condensado tiene una estructura de fórmula (1) o de fórmula (2):



fórmula (1)



fórmula (2)

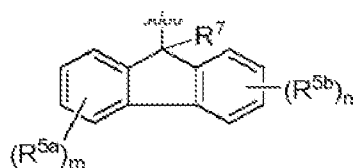
en donde

R^{5a} y R^{5b} , en cada caso, son cada uno independientemente R^{10} ;

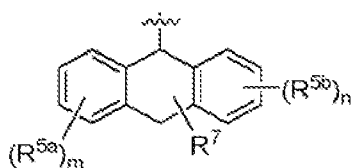
5 R^7 no existe o es R^{10} ; y

m y n , en cada caso, son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

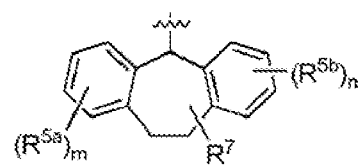
más preferiblemente, el grupo de fórmula (1) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



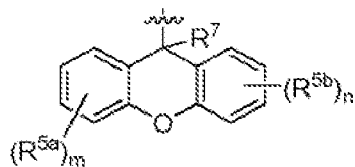
fórmula (1a-1)



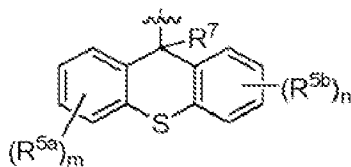
fórmula (1a-2)



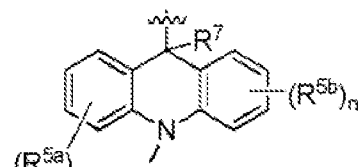
fórmula (1a-3)



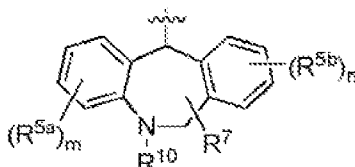
fórmula (1a-4)



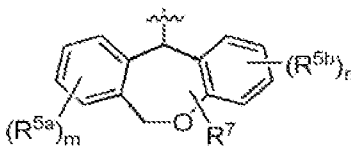
fórmula (1a-5)



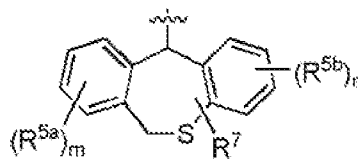
fórmula (1a-6)



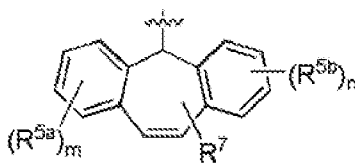
fórmula (1a-7)



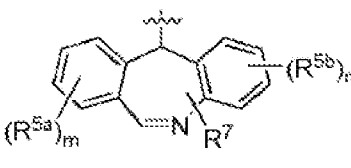
fórmula (1a-8)



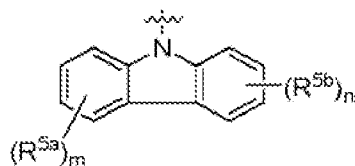
fórmula (1a-9)



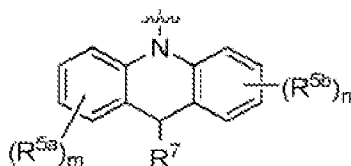
fórmula (1a-10)



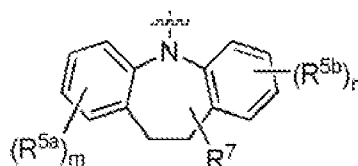
fórmula (1a-11)



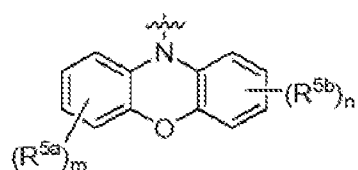
fórmula (1b-1)



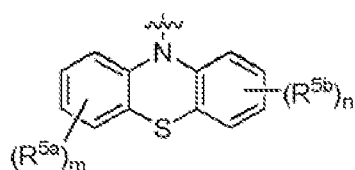
fórmula (1b-2)



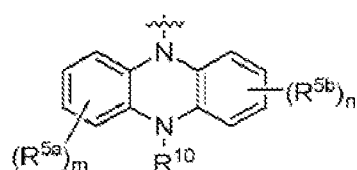
fórmula (1b-3)



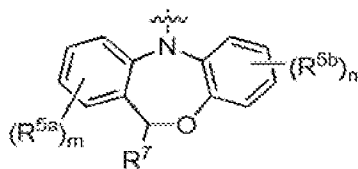
fórmula (1b-4)



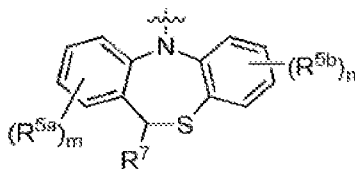
fórmula (1b-5)



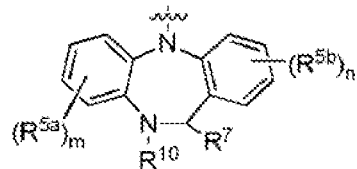
fórmula (1b-6)



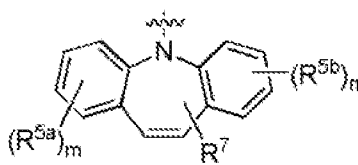
fórmula (1b-7)



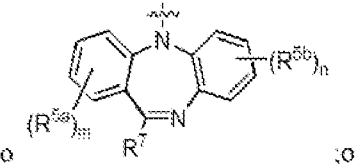
fórmula (1b-8)



fórmula (1b-9)

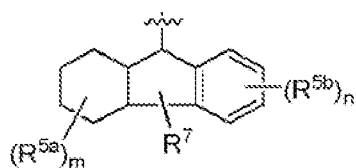


fórmula (1b-10)

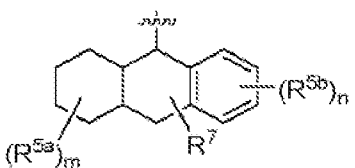


fórmula (1b-11)

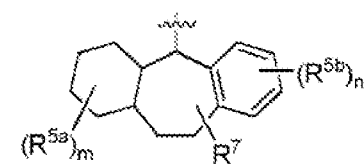
el grupo de fórmula (2) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



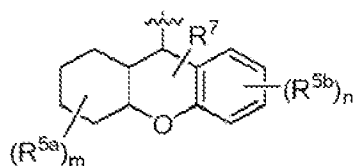
fórmula (2a-1)



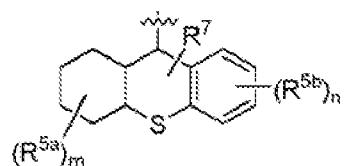
fórmula (2a-2)



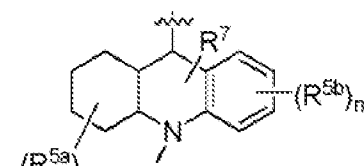
fórmula (2a-3)



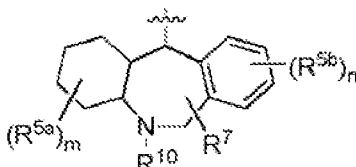
fórmula (2a-4)



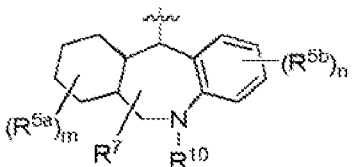
fórmula (2a-5)



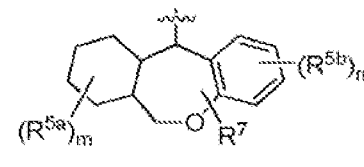
fórmula (2a-6)



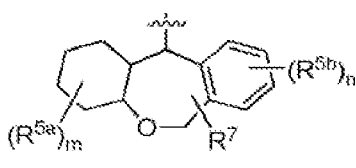
fórmula (2a-7)



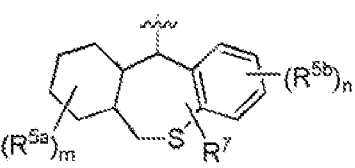
fórmula (2a-8)



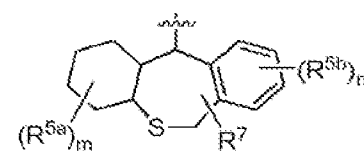
fórmula (2a-9)



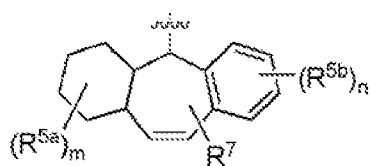
fórmula (2a-10)



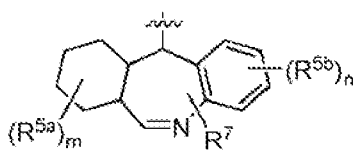
fórmula (2a-11)



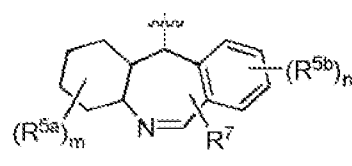
fórmula (2a-12)



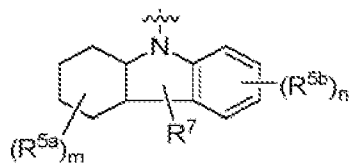
fórmula (2a-13)



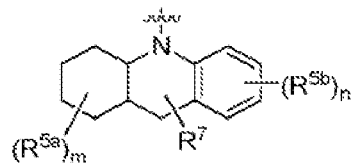
fórmula (2a-14)



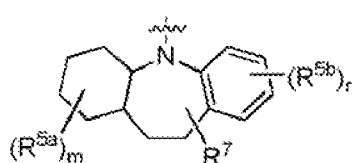
fórmula (2a-15)



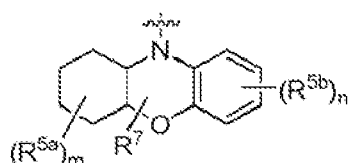
fórmula (2b-1)



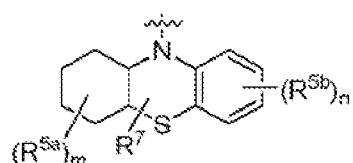
fórmula (2b-2)



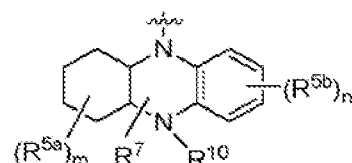
fórmula (2b-3)



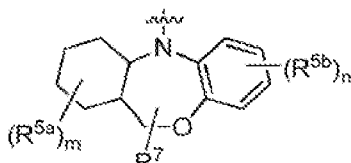
fórmula (2b-4)



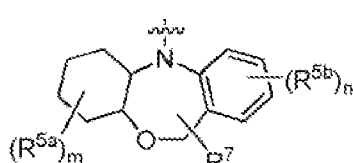
fórmula (2b-5)



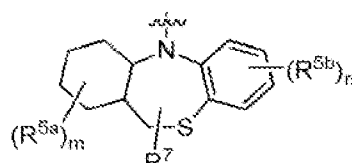
fórmula (2b-6)



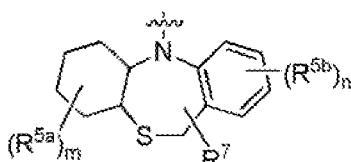
fórmula (2b-7)



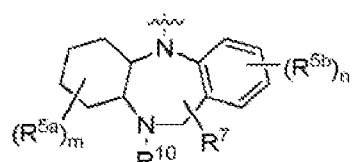
fórmula (2b-8)



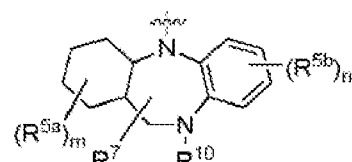
fórmula (2b-9)



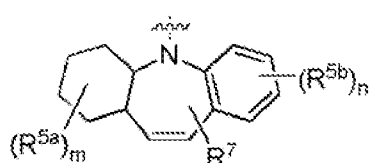
fórmula (2b-10)



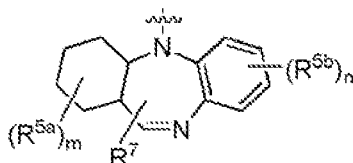
fórmula (2b-11)



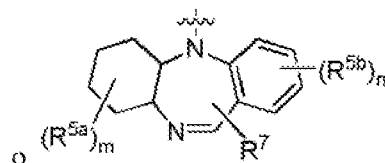
fórmula (2b-12)



fórmula (2b-13)



fórmula (2b-14)



fórmula (2b-15)

26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y 23 a 25, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{2a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³ y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -alquilenilo C₁₋₃-grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇, -alquilenilo C₁₋₃-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquilenofenilo C₁₋₃ y -alquilenilo C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-O-, halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C₁₋₄ o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y

R^{2b} no existe o se selecciona del grupo que consiste en H y R^{2a}.

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, 23 a 26, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde R^{2b} no existe, y X² no existe.

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{2a} es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y -alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido-fenilo opcionalmente sustituido, en donde el término "opcionalmente sustituido" significa que está sustituido con 1 con 1, 2, 3 o más R¹³;

R^{2b} no existe; y

X² no existe.

29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X² es CR¹⁰ o N, y en donde R¹⁰ es preferiblemente H, OH o alquilo C₁₋₄ (tal como metilo); y/o

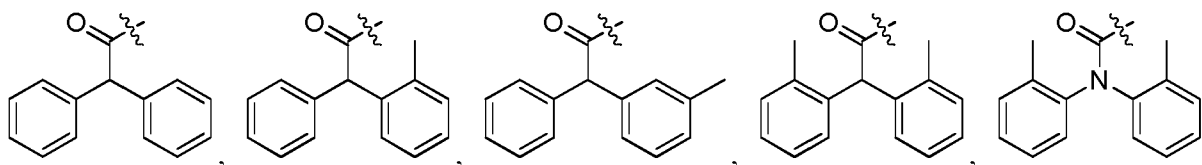
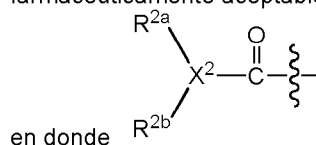
R^{2b} se selecciona del grupo que consiste en H y R^{2a}, y preferiblemente, X² es CH.

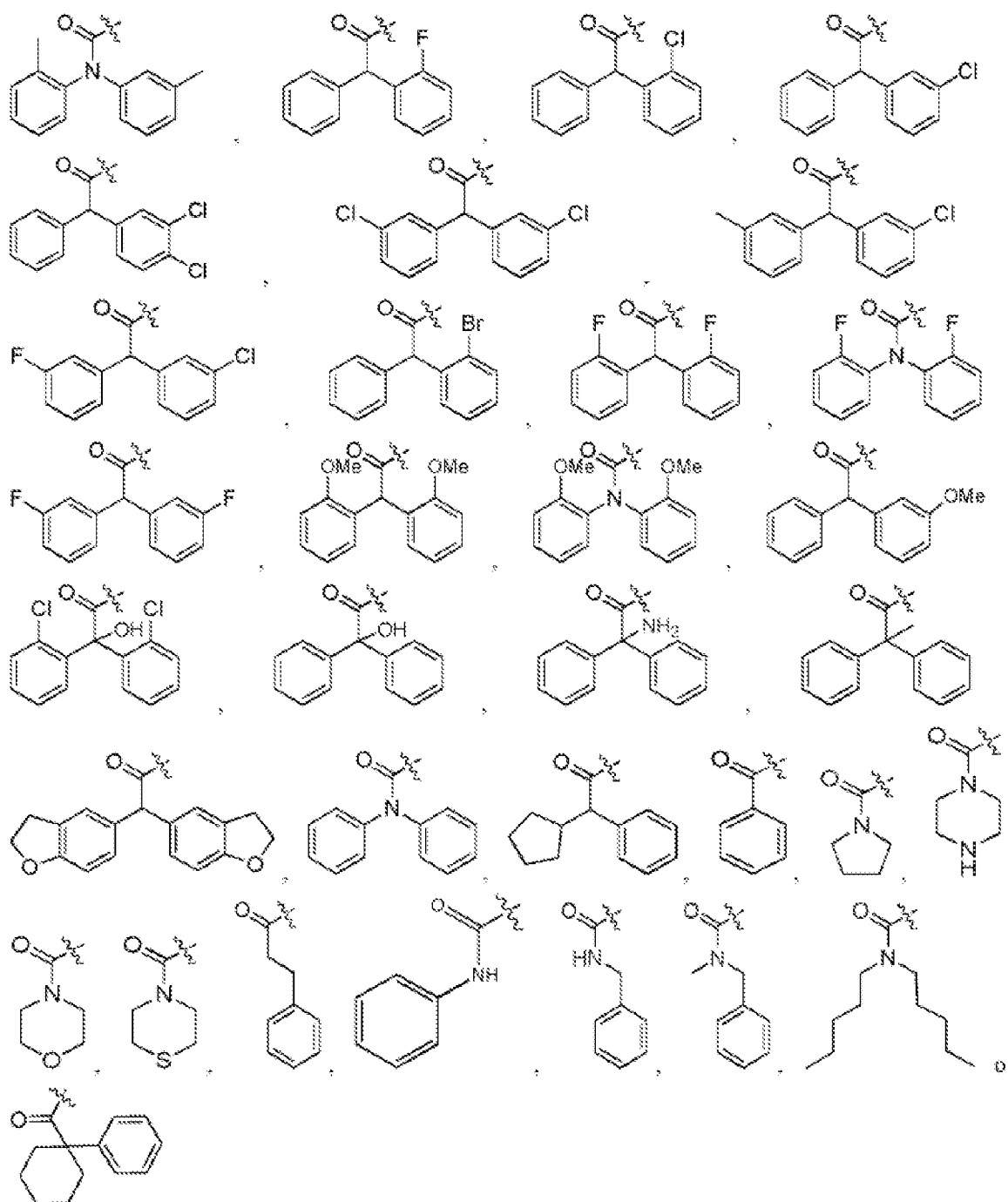
30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y 23 a 25, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde

R^{2a} es un grupo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más R¹³ y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquileo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, grupo heterocíclico benzocondensado de 8 a 10 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -alquileo C₁₋₃-grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₇, -alquileo C₁₋₃-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros), -alquilenofenilo C₁₋₃ y -alquileo C₁₋₃-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), preferiblemente, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-O-; halógeno (incluyendo F, Cl, Br e I); y alquilo C₁₋₄ o fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; y

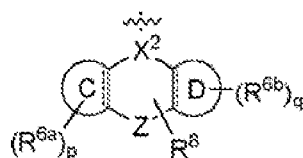
R^{2b} y X² juntos forman un grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇ bivalente o un grupo heterocíclico monocíclico de 5, 6 o 7 miembros bivalente.

31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y 23 a 30, o la sal, el éster, el estereoisómero, el polimorfo, el solvato, el N-óxido, el compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables,





32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y las reivindicaciones 23 a 25, o la sal, el éster, el estereoisómero, el polimorfo, el solvato, el N-óxido, el compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde Z es un enlace sencillo, NR^{10} , O, S, metileno, etileno, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$, $-\text{NR}^{10}\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ o $-\text{N}=\text{CH}-$; y/o el sistema de anillo condensado insaturado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que comprende 3 o más anillos que está formado por R^{2a} y R^{2b} junto con X^2 al que están unidos tiene una estructura de fórmula (b):



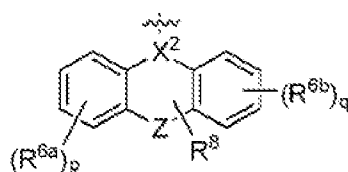
fórmula (b)

en donde:

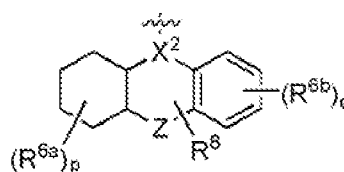
el anillo C y el anillo D son cada uno independientemente grupo hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀, grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 14 miembros, preferiblemente grupo hidrocarbilo cíclico C₅₋₇, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

“-----” representa un enlace sencillo o un doble enlace;

preferiblemente, el sistema de anillo condensado tiene una estructura de fórmula (3) o de fórmula (4):



fórmula (3)



fórmula (4)

en donde

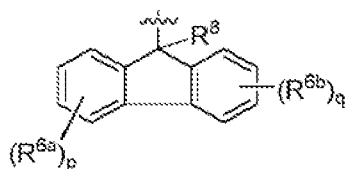
R^{6a} y R^{6b}, en cada caso, son cada uno independientemente R¹⁰;

R⁸ no existe o es R¹⁰; y

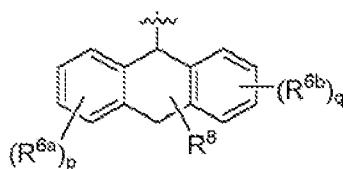
p y q, en cada caso, son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3.

33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y 32, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde X², en cada caso, es independientemente CR¹⁰ o N, y en donde R¹⁰ es H, OH, amino o alquilo C₁₋₄ (tal como metilo);

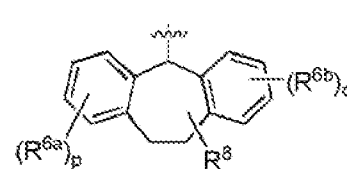
preferiblemente, en este caso, el grupo de fórmula (3) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



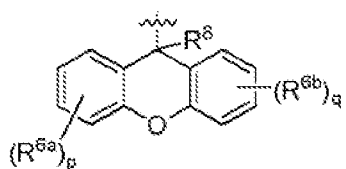
fórmula (3a-1)



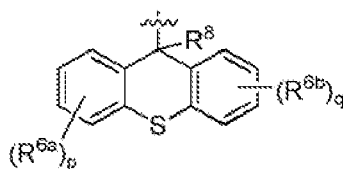
fórmula (3a-2)



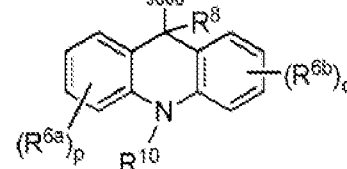
fórmula (3a-3)



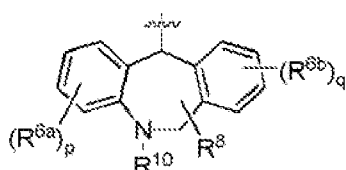
fórmula (3a-4)



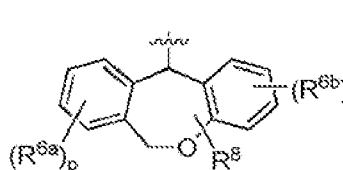
fórmula (3a-5)



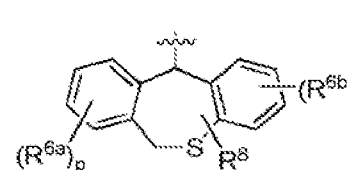
fórmula (3a-6)



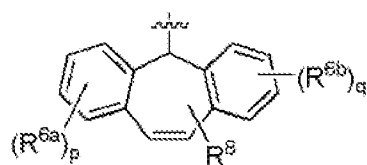
fórmula (3a-7)



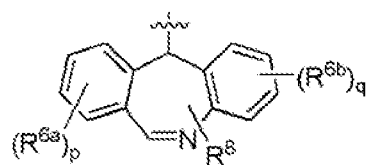
fórmula (3a-8)



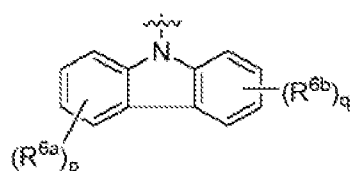
fórmula (3a-9)



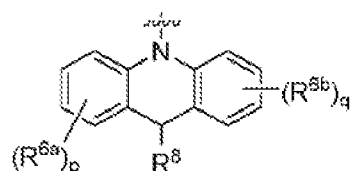
fórmula (3a-10)



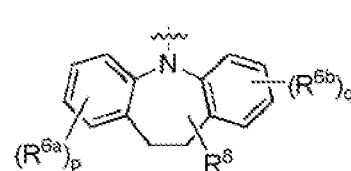
fórmula (3a-11)



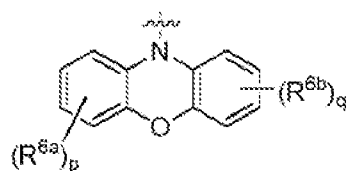
fórmula (3b-1)



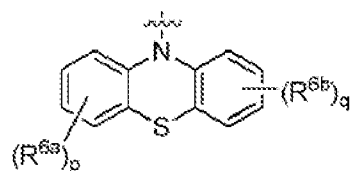
fórmula (3b-2)



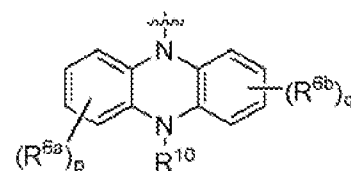
fórmula (3b-3)



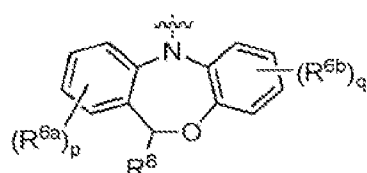
fórmula (3b-4)



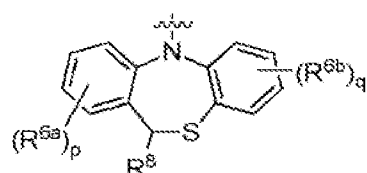
fórmula (3b-5)



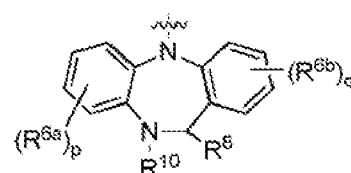
fórmula (3b-6)



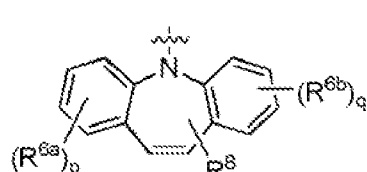
fórmula (3b-7)



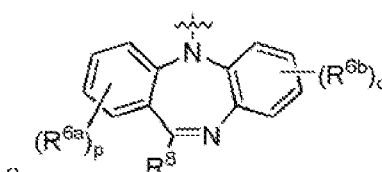
fórmula (3b-8)



fórmula (3b-9)

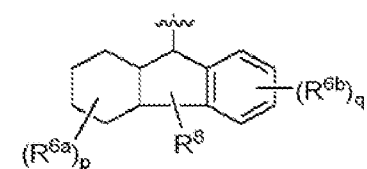


fórmula (3b-10)

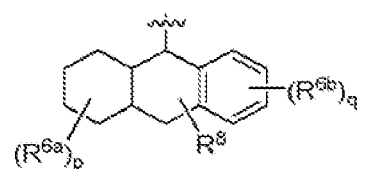


fórmula (3b-11)

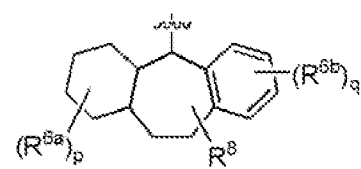
el grupo de fórmula (4) tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en



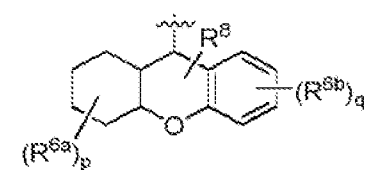
fórmula (4a-1)



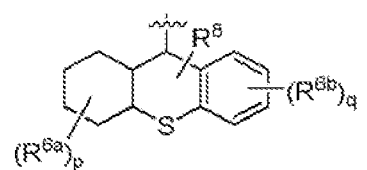
fórmula (4a-2)



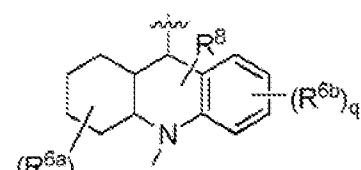
fórmula (4a-3)



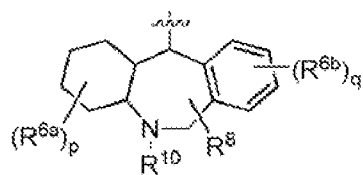
fórmula (4a-4)



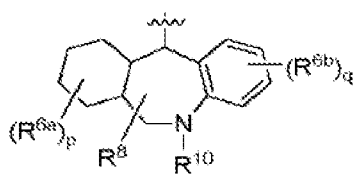
fórmula (4a-5)



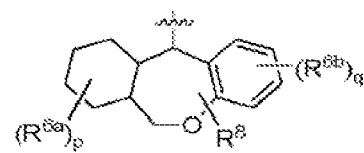
fórmula (4a-6)



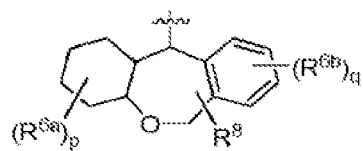
fórmula (4a-7)



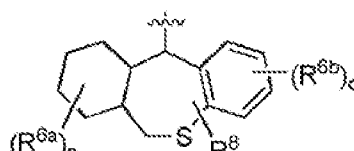
fórmula (4a-8)



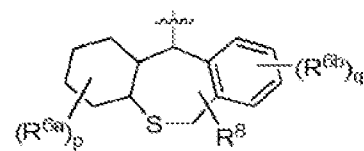
fórmula (4a-9)



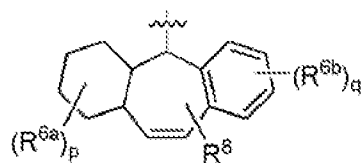
fórmula (4a-10)



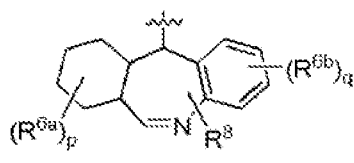
fórmula (4a-11)



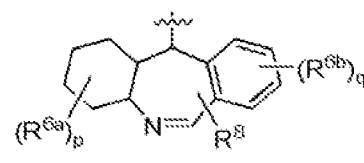
fórmula (4a-12)



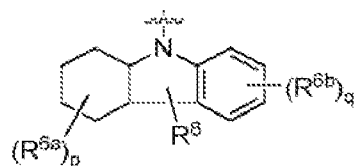
fórmula (4a-13)



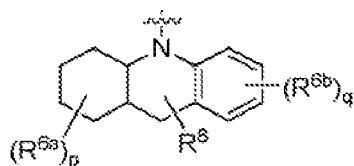
fórmula (4a-14)



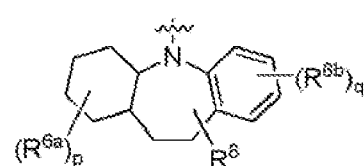
fórmula (4a-15)



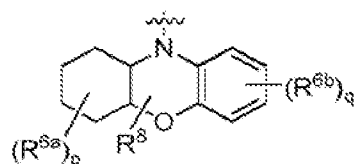
fórmula (4b-1)



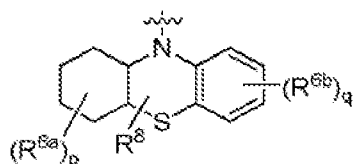
fórmula (4b-2)



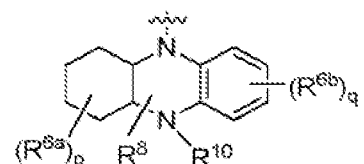
fórmula (4b-3)



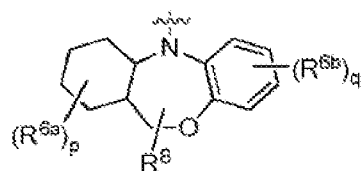
fórmula (4b-4)



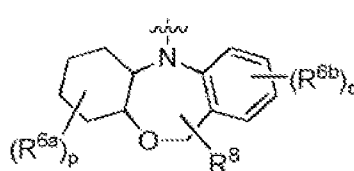
fórmula (4b-5)



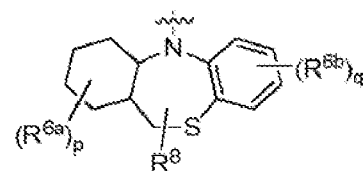
fórmula (4b-6)



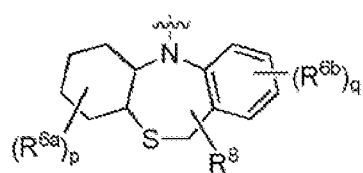
fórmula (4b-7)



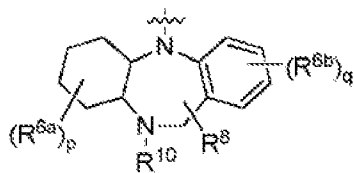
fórmula (4b-8)



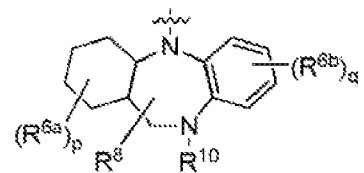
fórmula (4b-9)



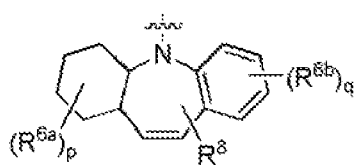
fórmula (4b-10)



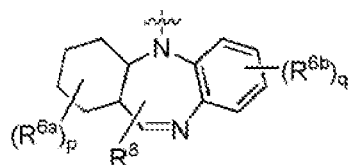
fórmula (4b-11)



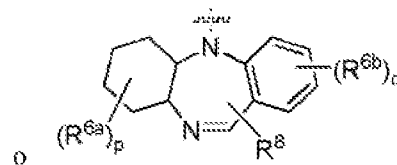
fórmula (4b-12)



fórmula (4b-13)

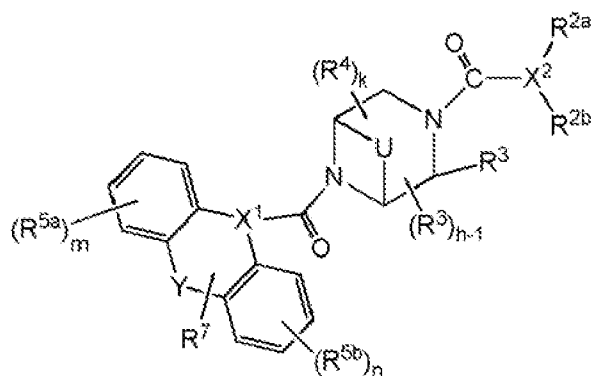


fórmula (4b-14)

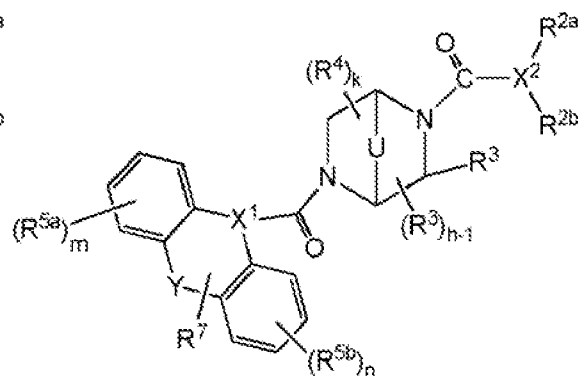


fórmula (4b-15)

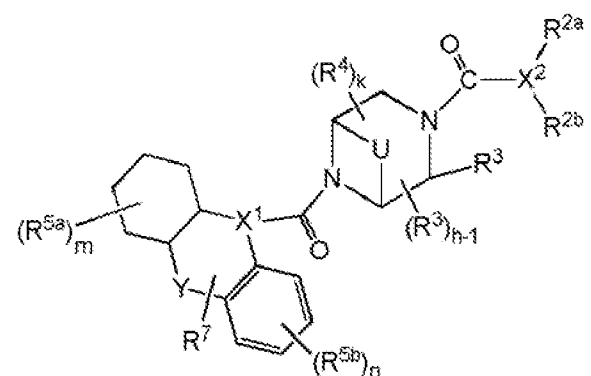
34. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y 23 a 33, o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto tiene una estructura de fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7) o (a-8):



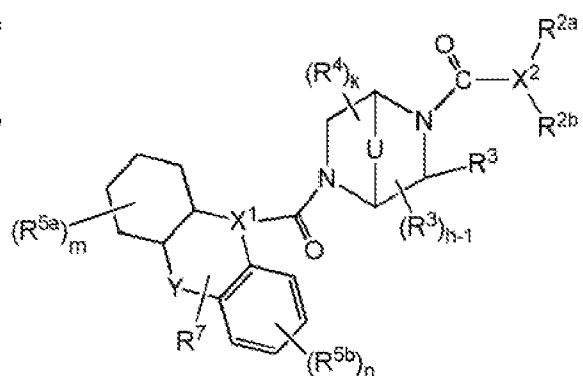
fórmula (a-1)



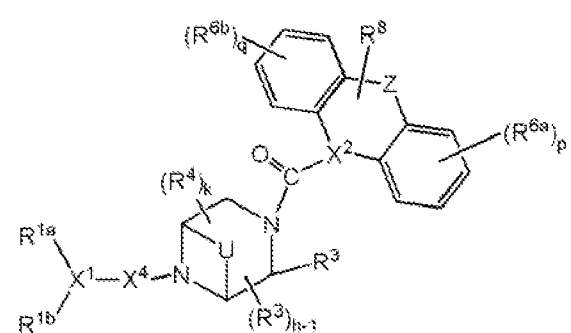
fórmula (a-2)



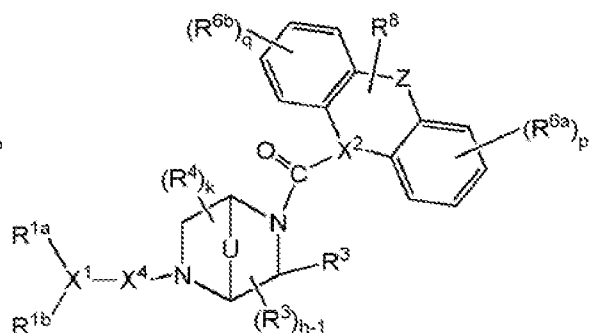
fórmula (a-3)



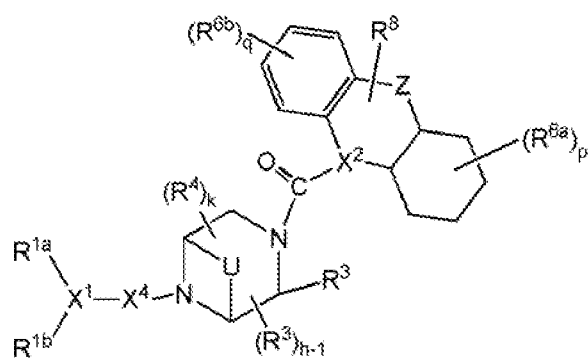
fórmula (a-4)



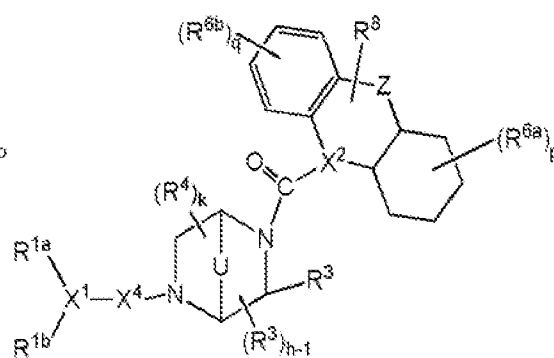
fórmula (a-5)



fórmula (a-6)



fórmula (a-7)

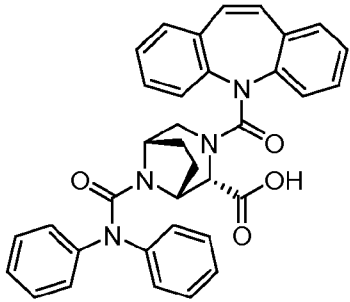
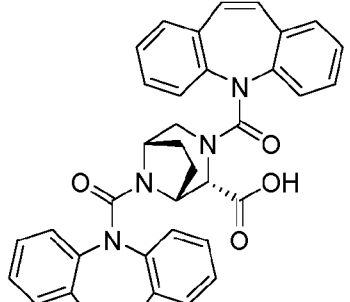
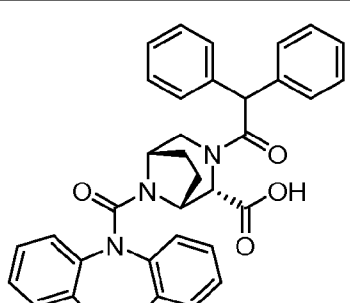
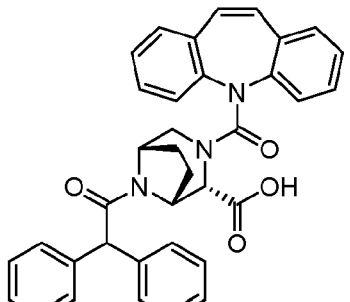
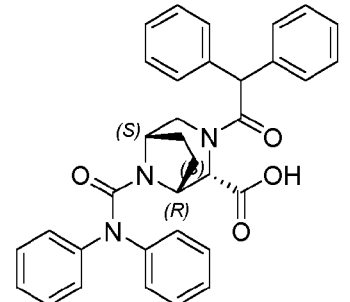
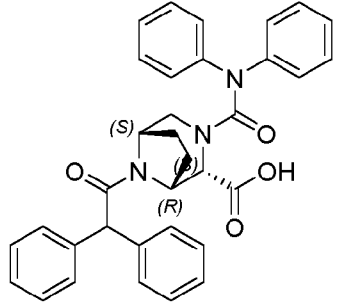
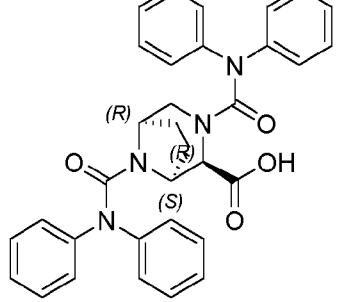
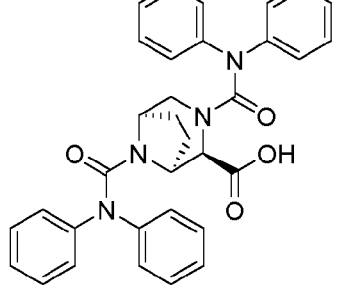
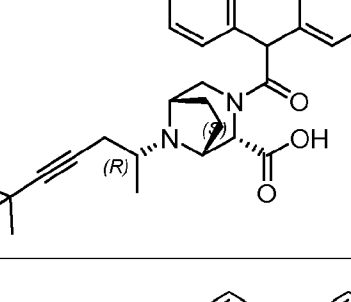
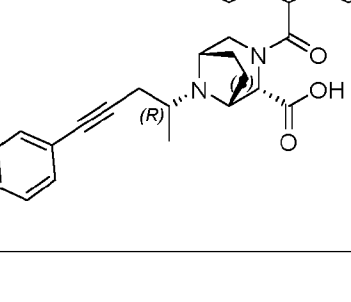


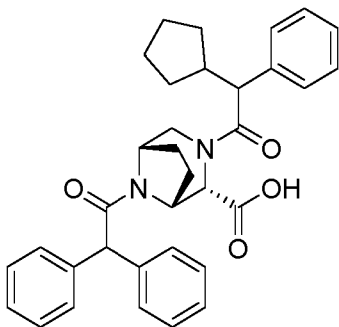
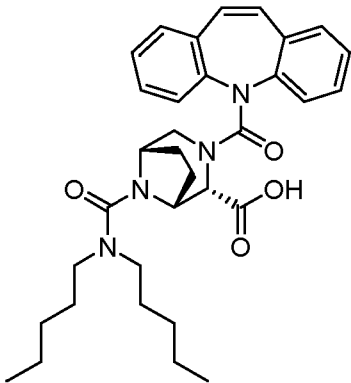
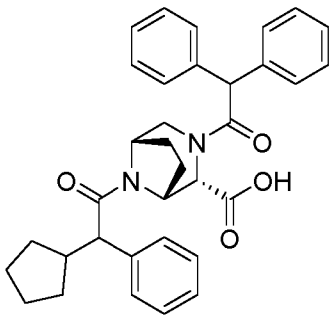
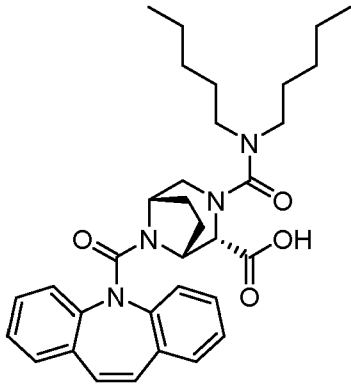
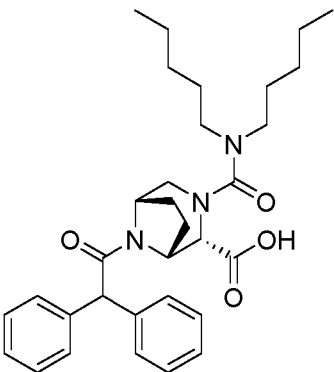
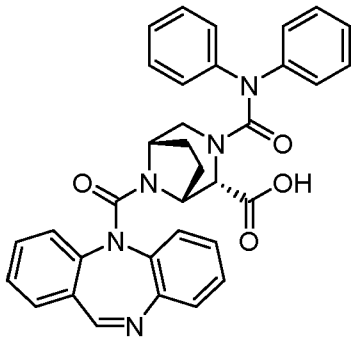
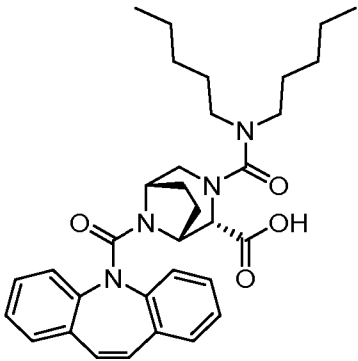
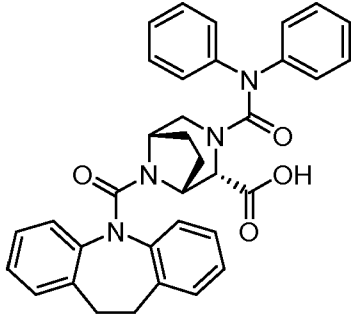
fórmula (a-8)

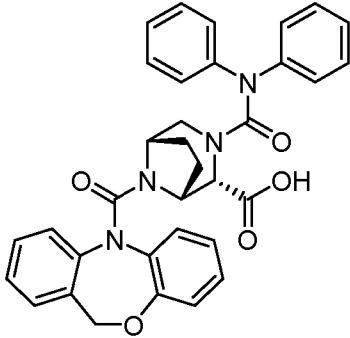
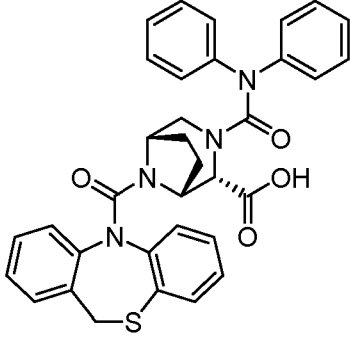
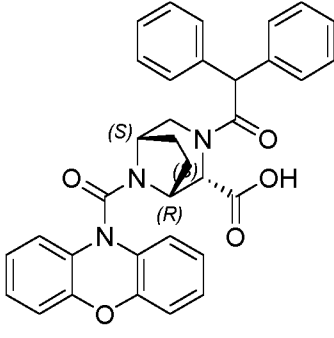
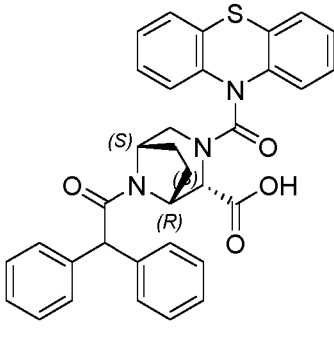
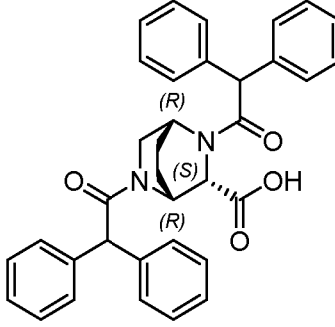
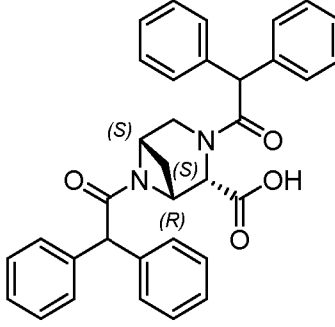
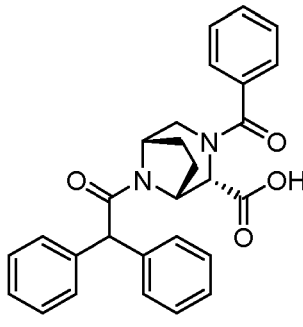
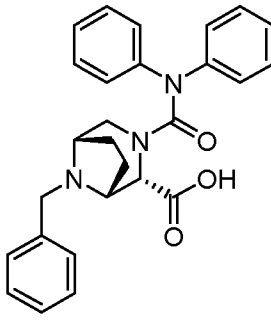
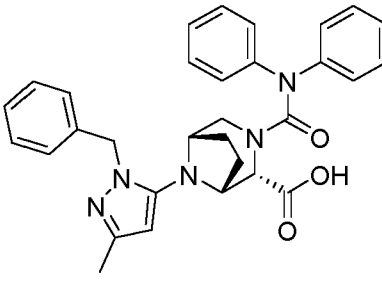
35. Un compuesto que tiene una estructura de

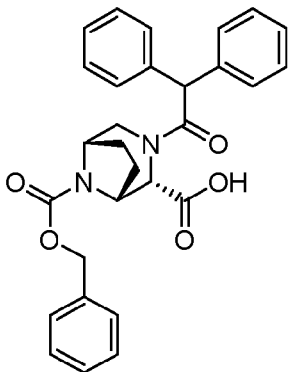
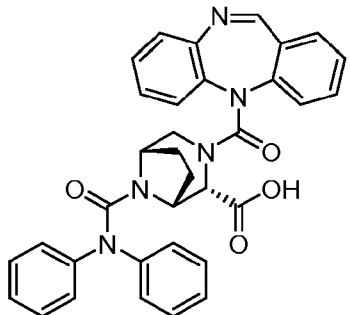
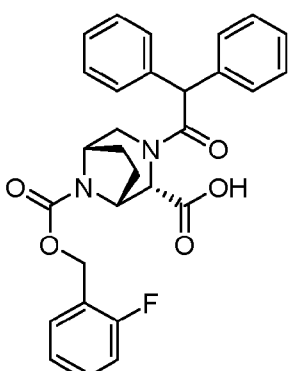
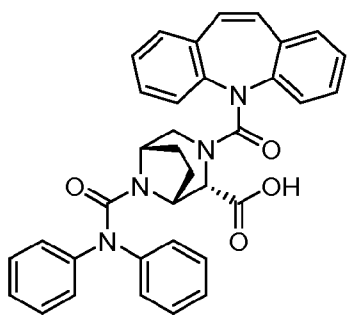
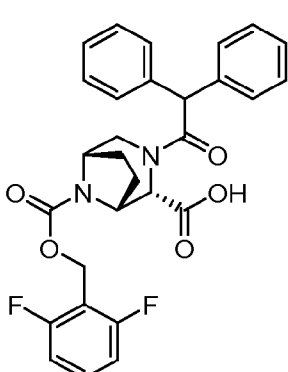
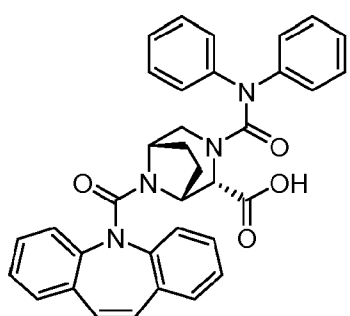
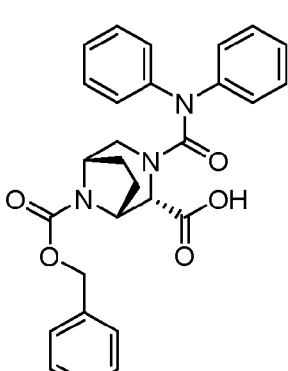
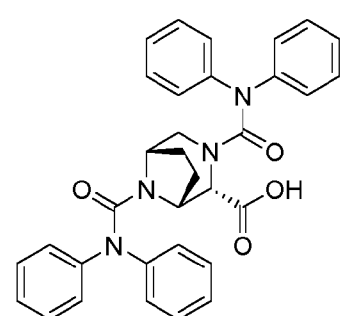
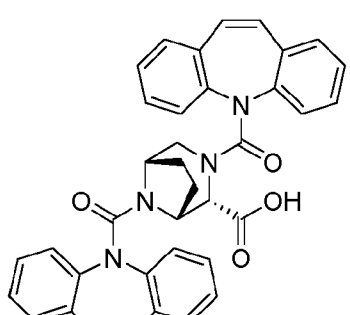
N.º	Estructura
C1	
C2	
C3	

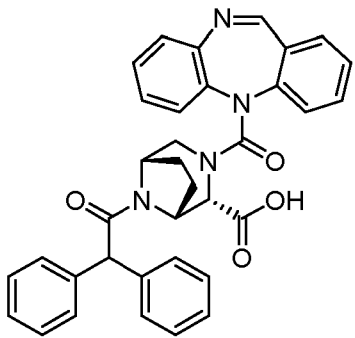
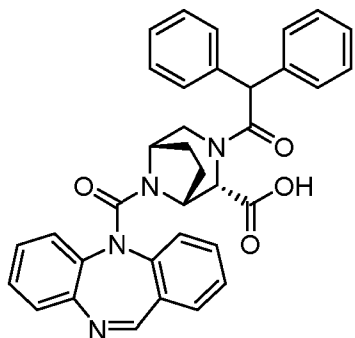
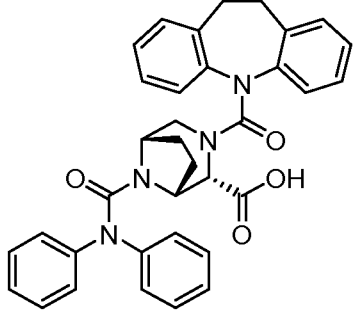
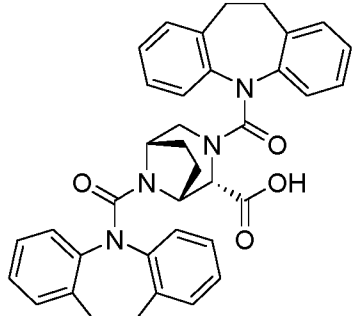
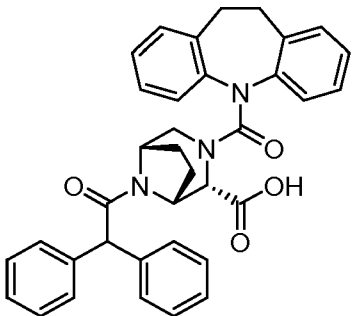
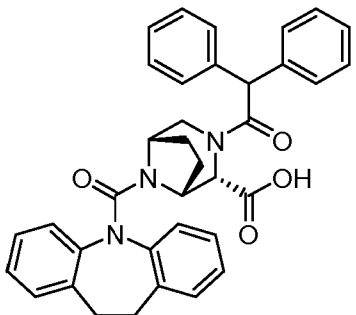
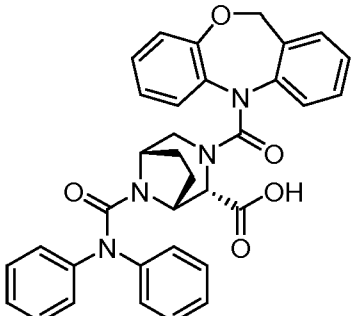
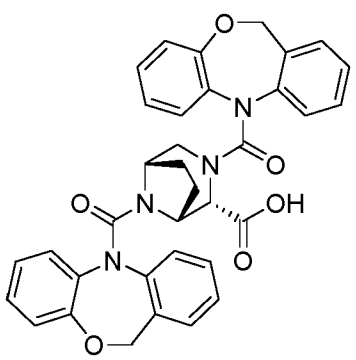
C4	
C5	
C6	

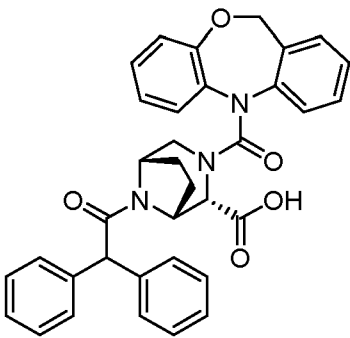
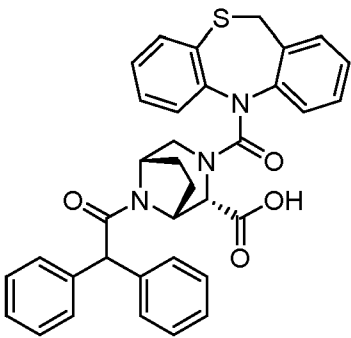
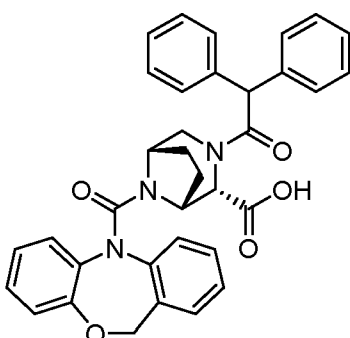
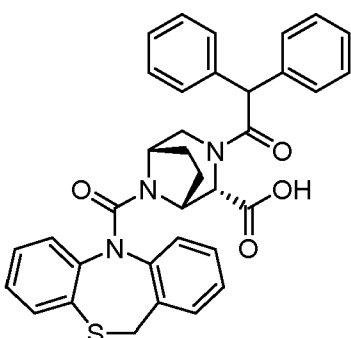
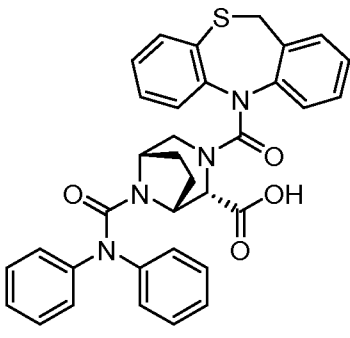
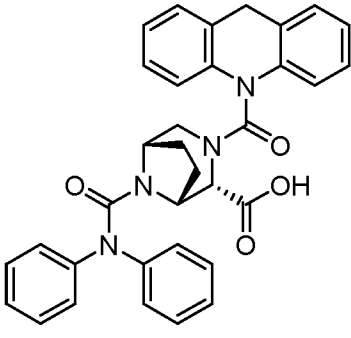
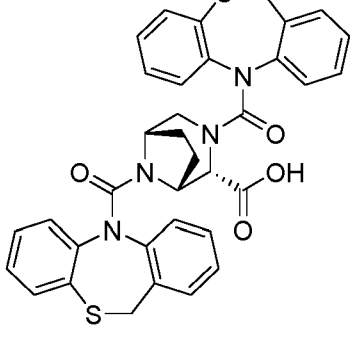
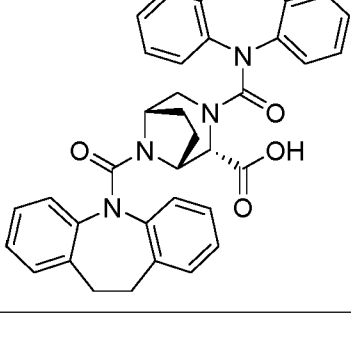
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	

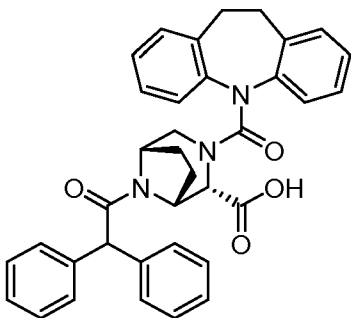
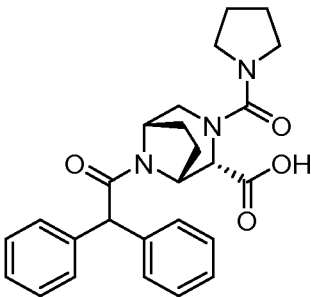
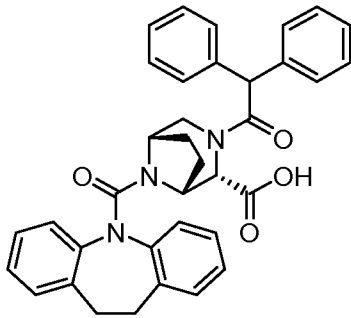
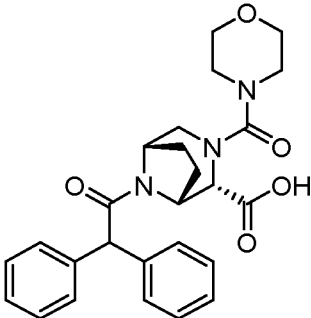
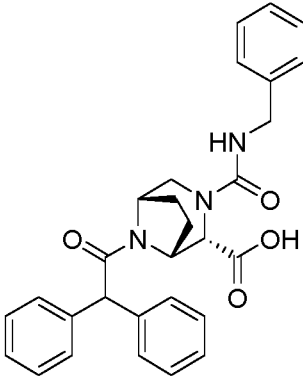
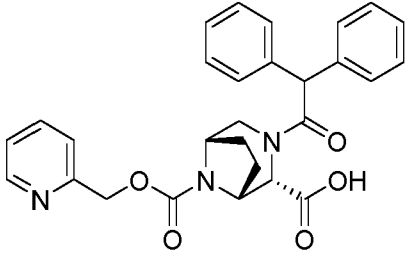
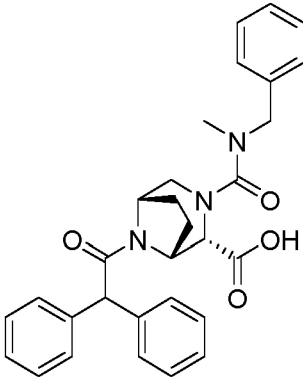
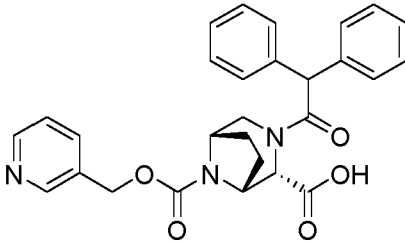
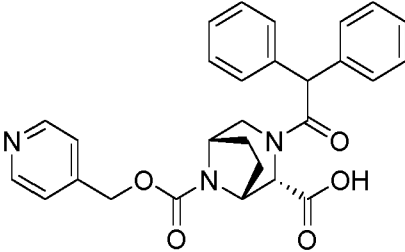
C17		C21	
C18		C22	
C19		C23	
C20		C24	

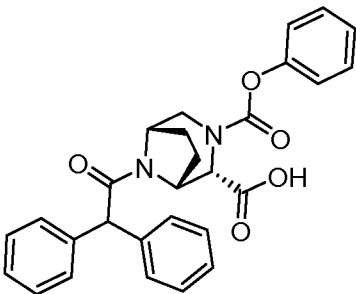
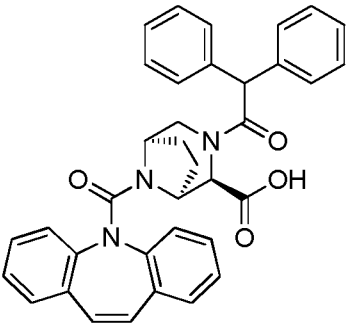
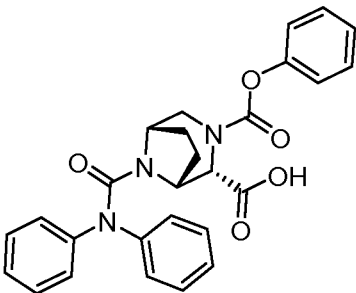
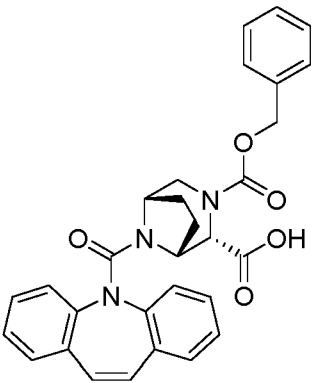
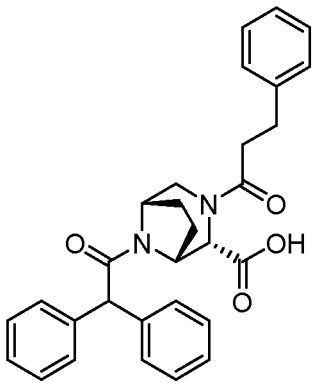
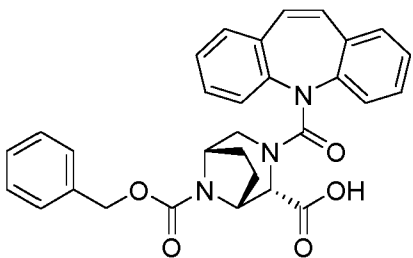
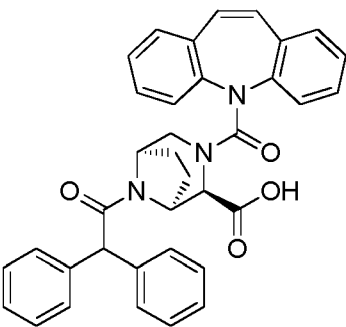
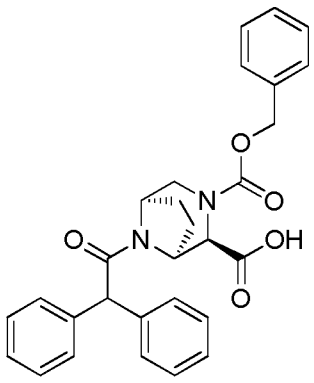
C25	
C26	
C27	
C28	
C29	
C30	
C31	
C32	
C33	

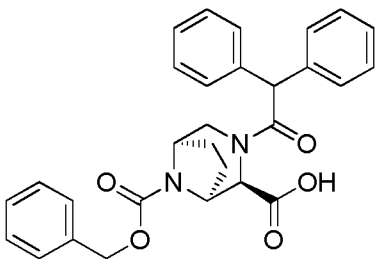
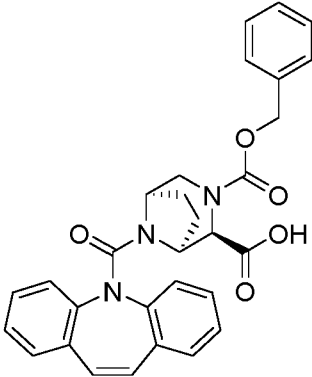
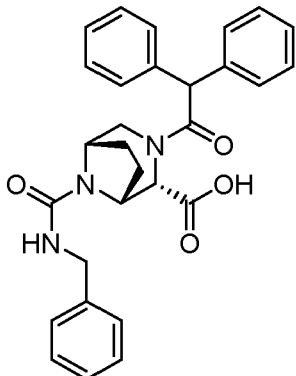
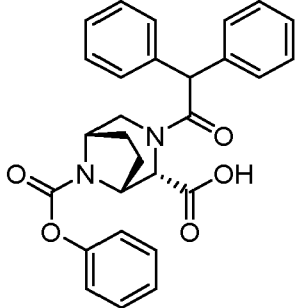
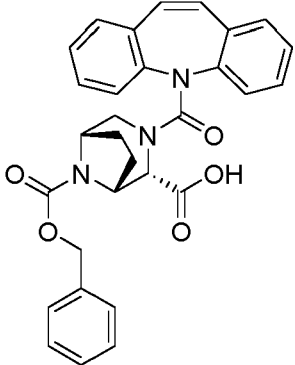
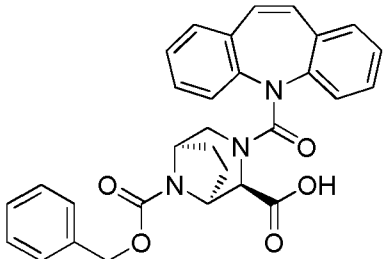
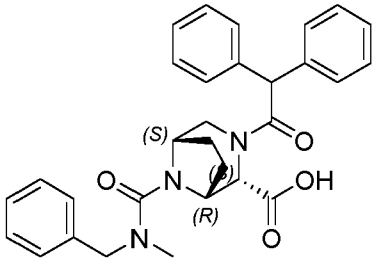
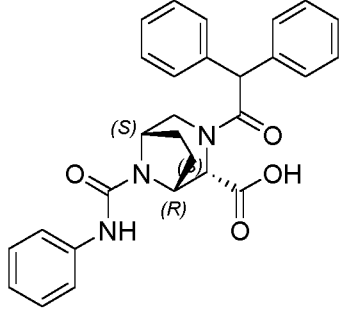
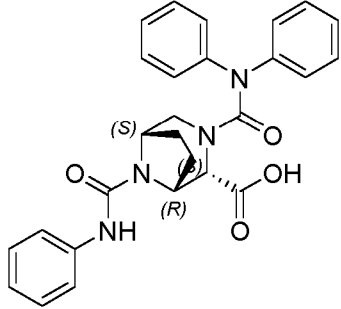
C34		C38	
C35		C39	
C36		C40	
C37		C41	
		C42	

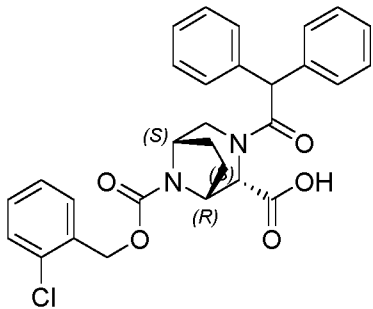
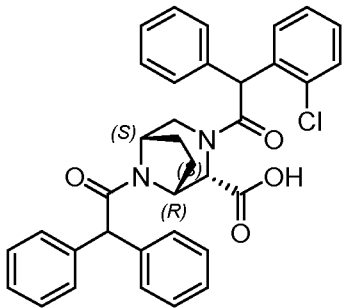
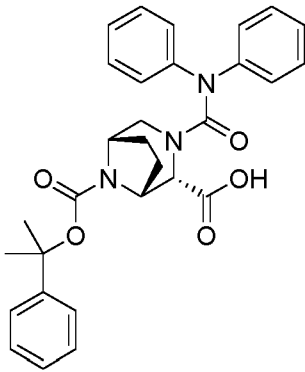
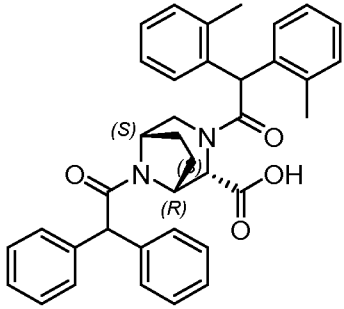
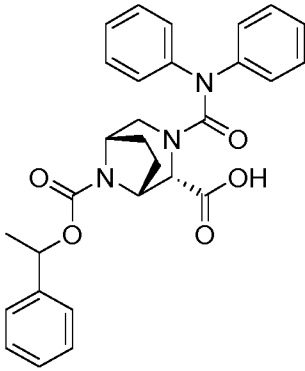
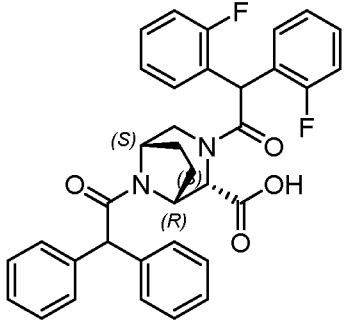
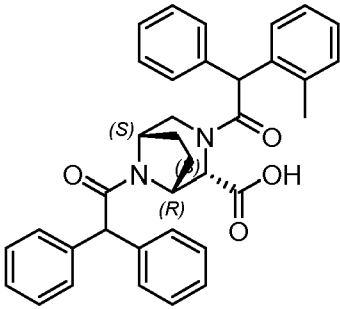
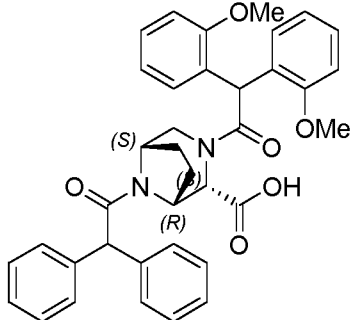
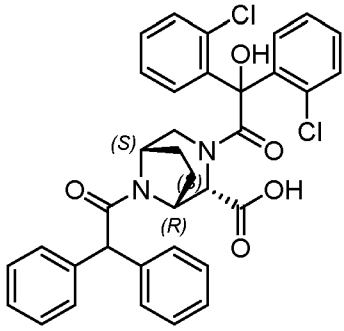
C43	
C44	
C45	
C46	
C47	
C48	
C49	
C50	

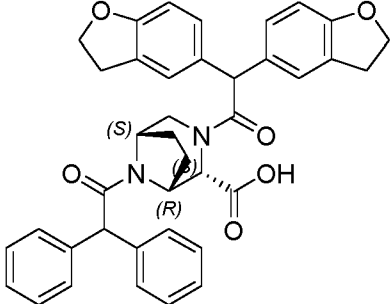
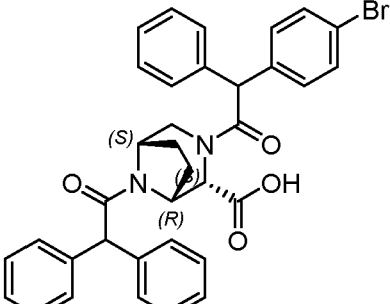
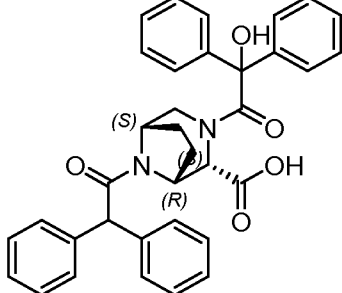
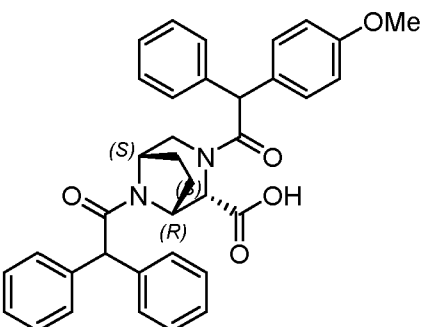
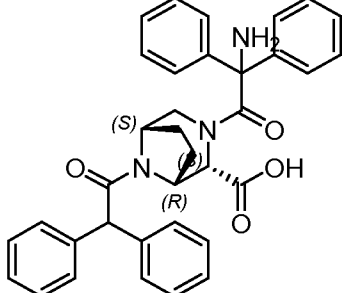
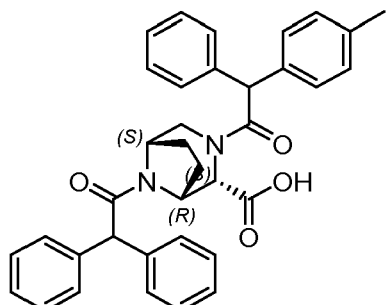
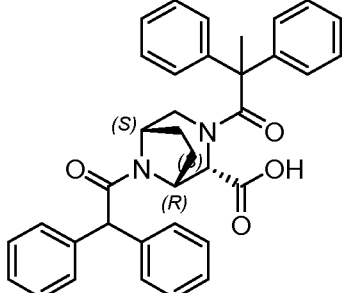
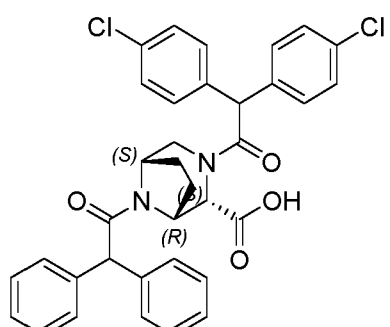
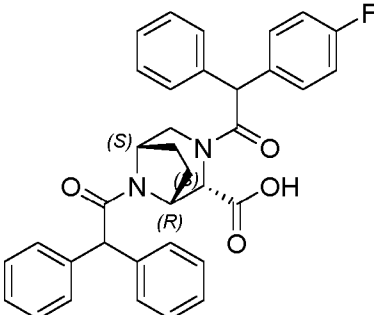
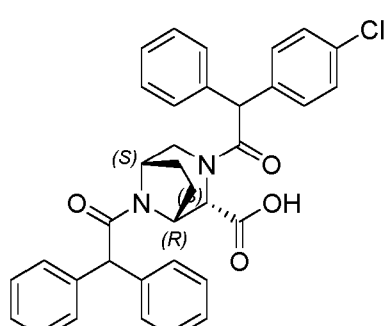
C51		C55	
C52		C56	
C53		C57	
C54		C58	

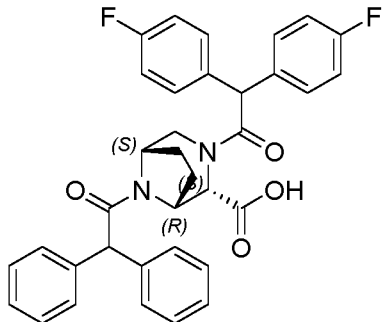
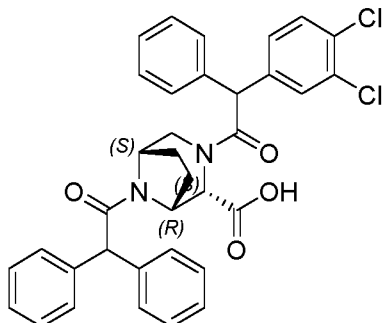
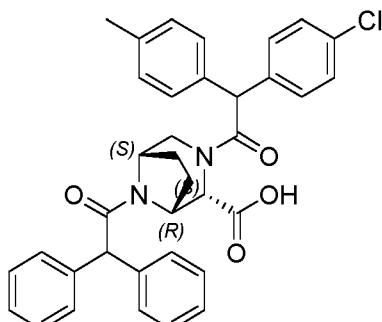
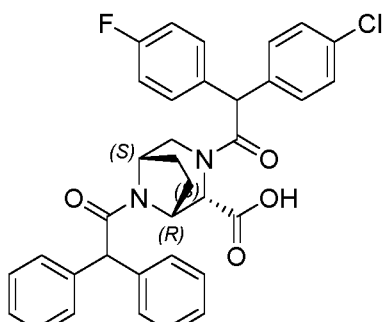
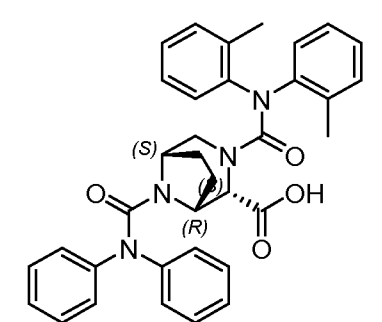
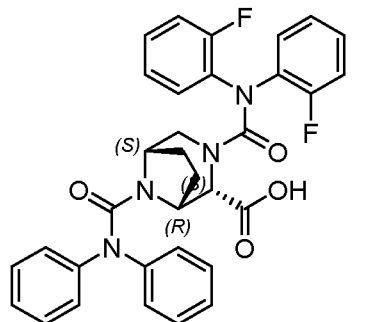
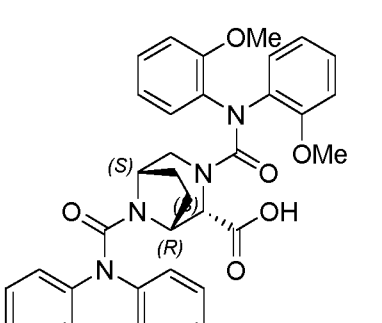
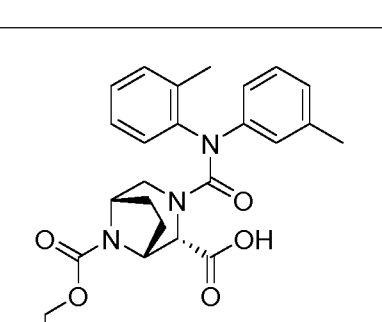
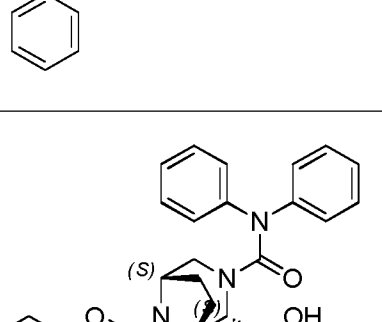
C59		C63	
C60		C64	
C61		C65	
C62		C66	
		C67	

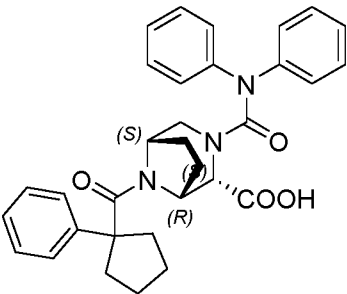
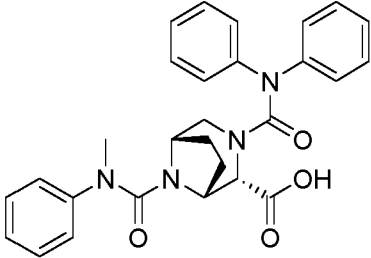
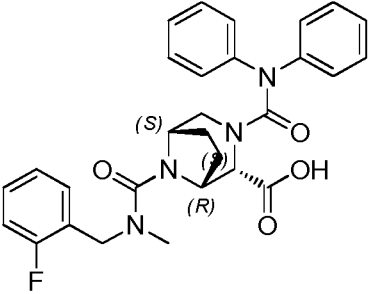
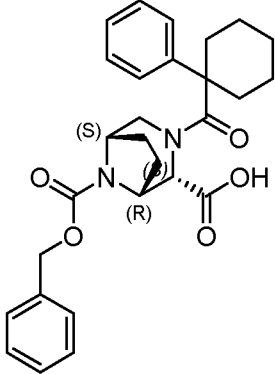
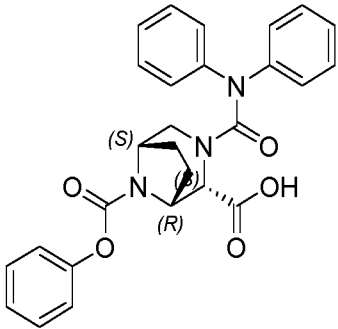
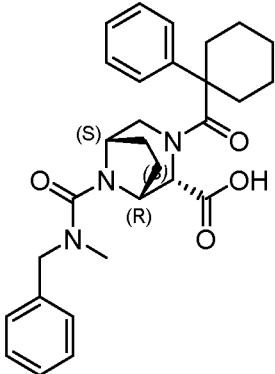
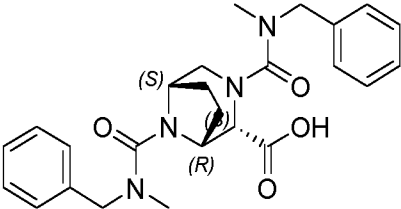
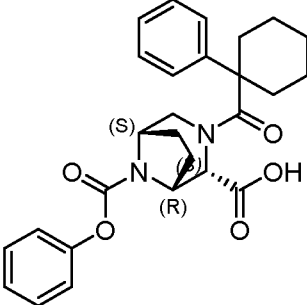
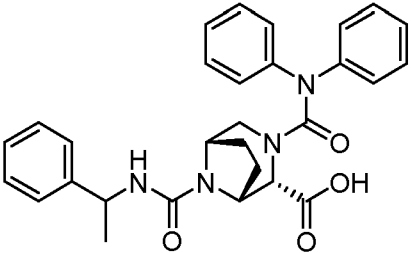
C68	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	C72	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
C69	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	C73	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
C70	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	C74	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
C71	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	C75	 <chem>O=C(O)[C@H]1[C@@H](C(=O)N2[C@H](C1)C3=CC=CC=C3C2=O)C(=O)N(C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>

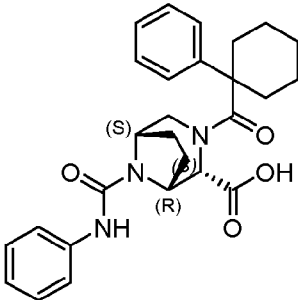
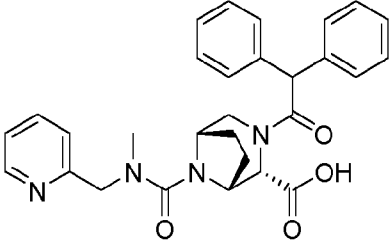
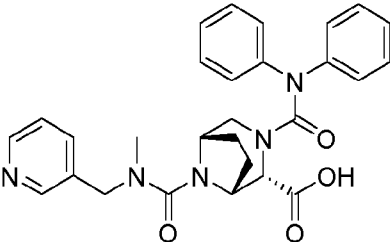
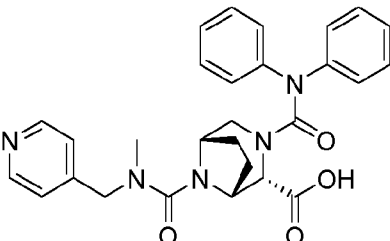
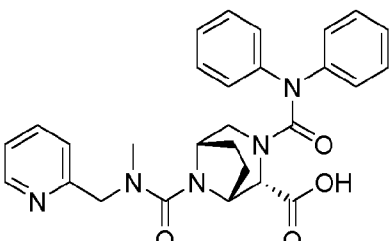
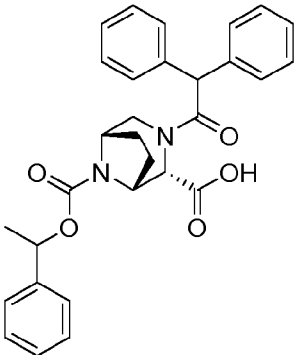
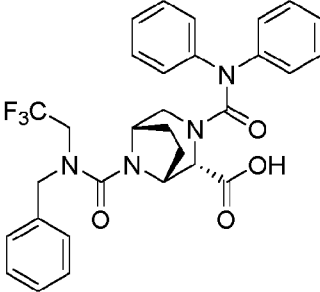
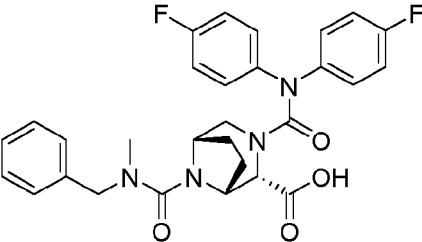
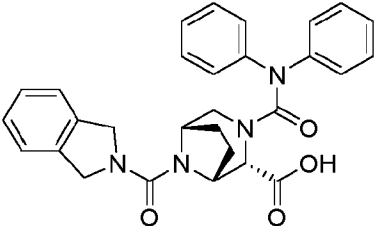
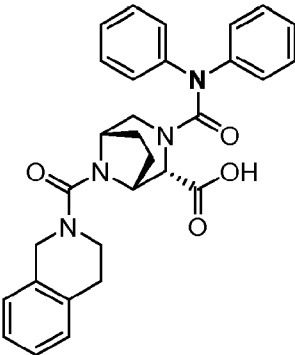
C76	
C77	
C78	
C79	
C80	
C81	
C82	
C83	
C84	

C85		C89	
C86		C90	
C87		C91	
C88		C92	
		C93	

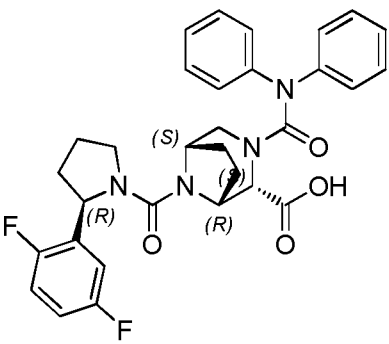
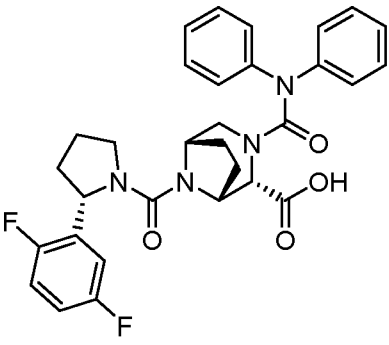
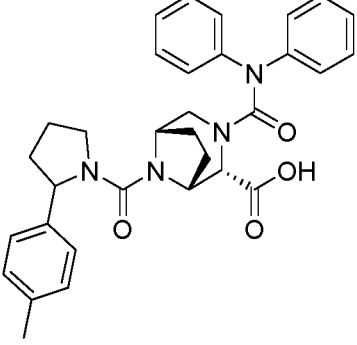
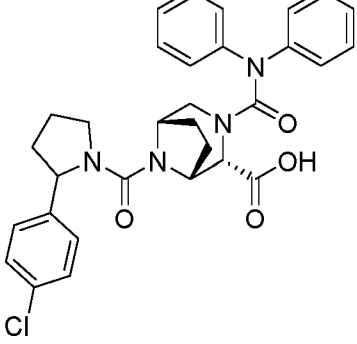
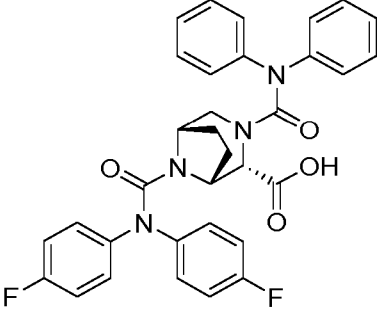
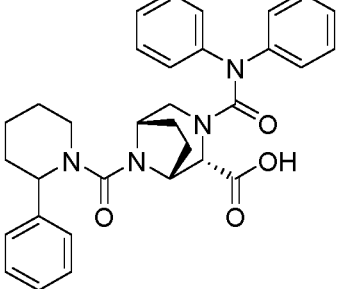
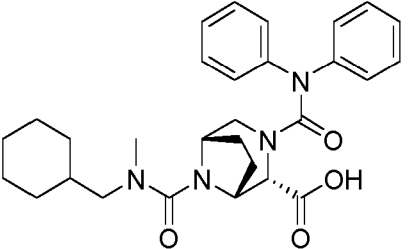
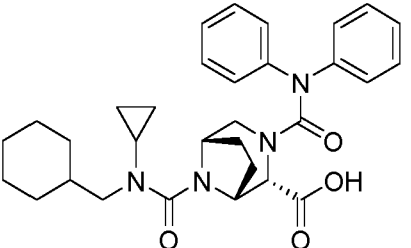
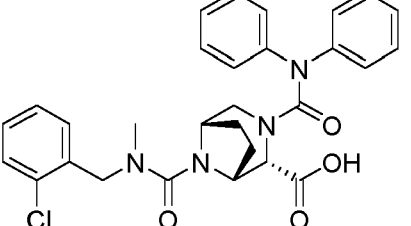
C94		C99	
C95		C100	
C96		C101	
C97		C102	
C98		C103	

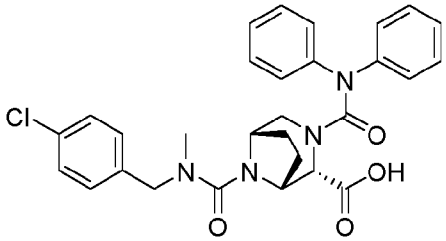
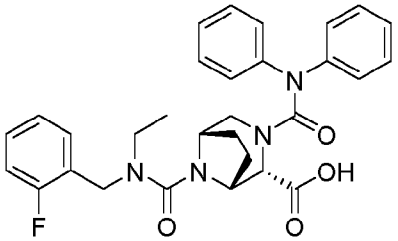
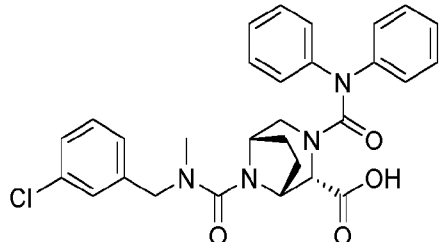
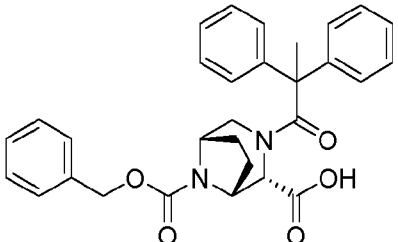
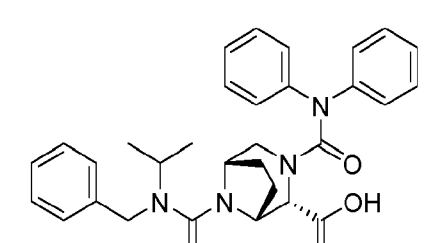
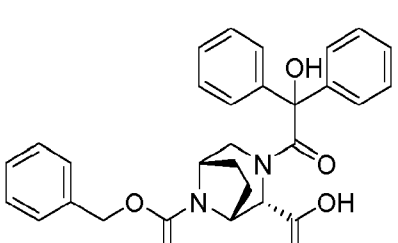
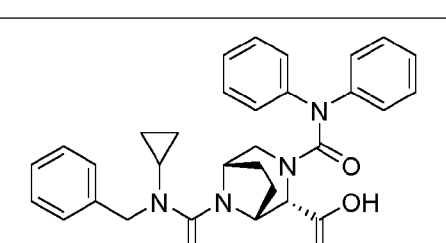
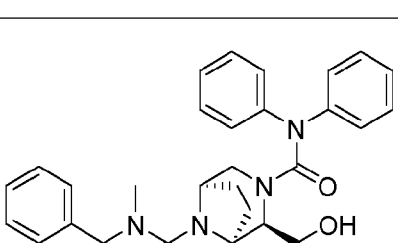
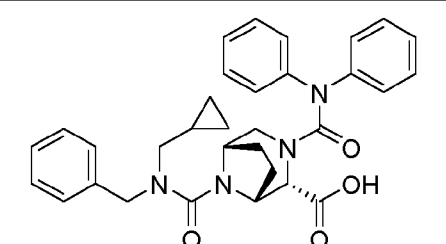
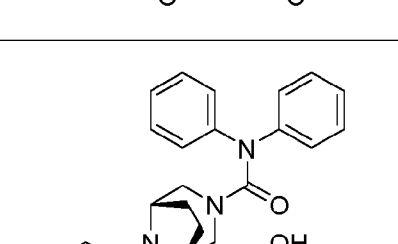
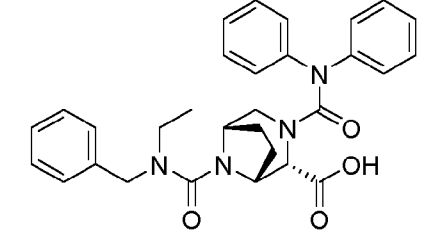
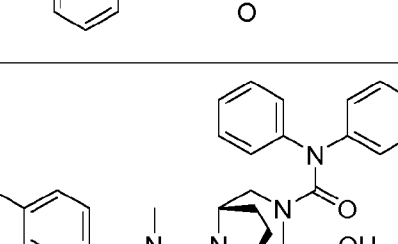
C104	
C105	
C106	
C107	
C108	
C109	
C110	
C111	
C112	

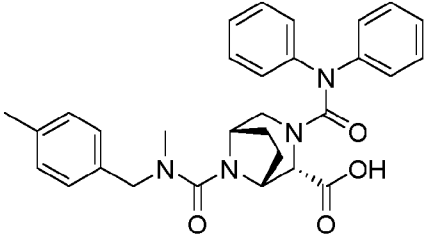
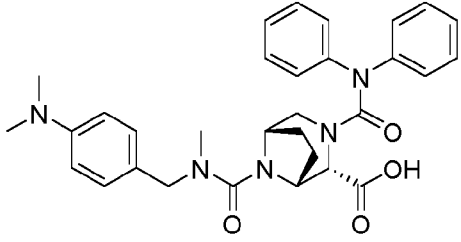
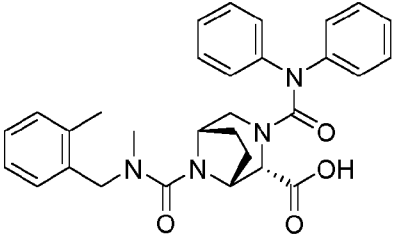
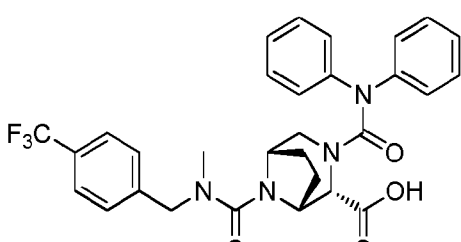
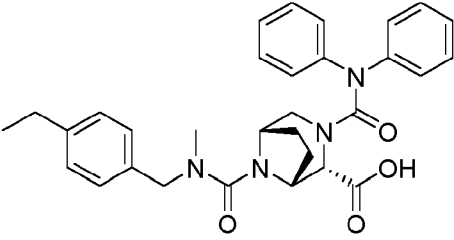
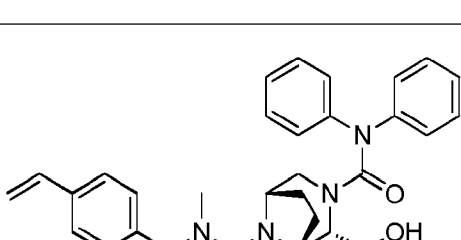
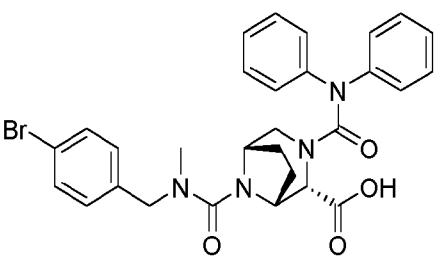
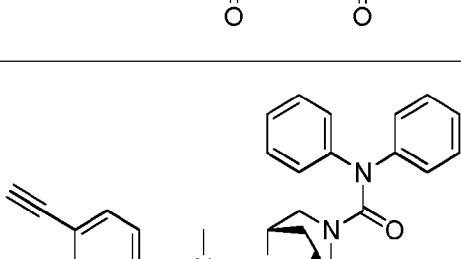
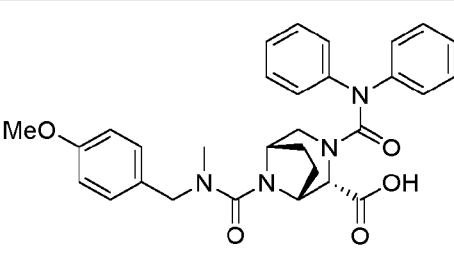
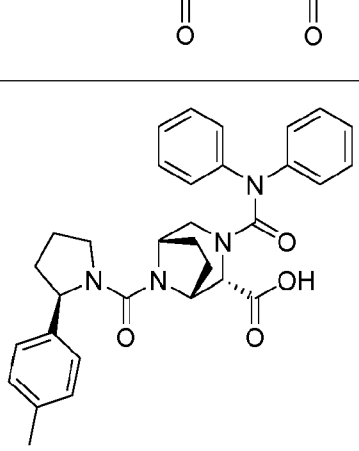
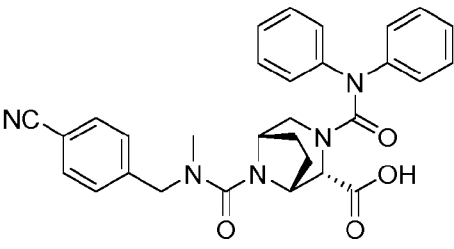
C113		C118	
C114		C119	
C115		C120	
C116		C121	
C117			

C122	
C123	
C124	
C125	
C126	
C127	
C128	
C129	
C130	
C131	

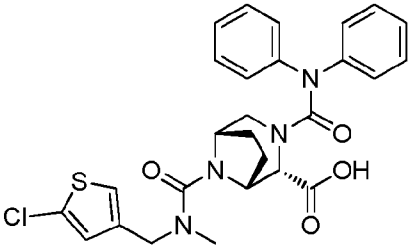
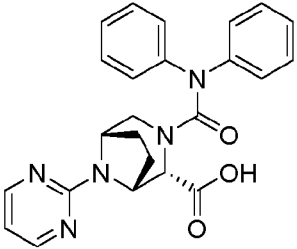
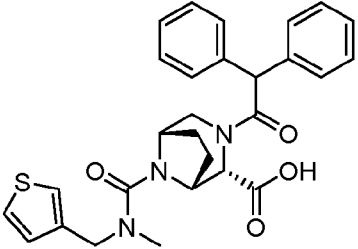
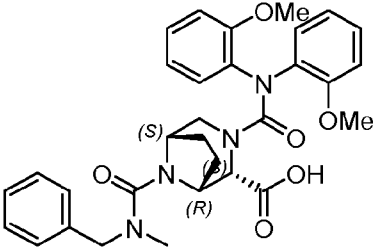
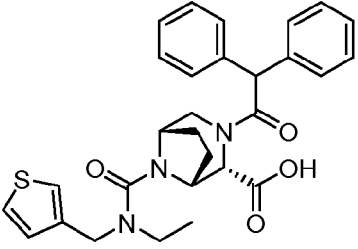
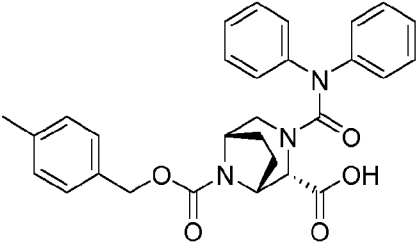
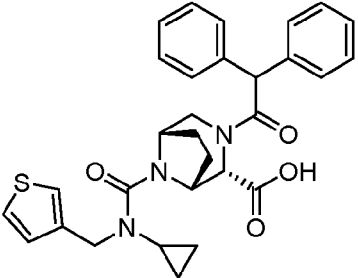
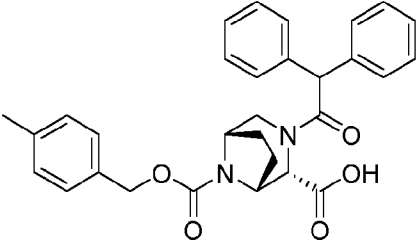
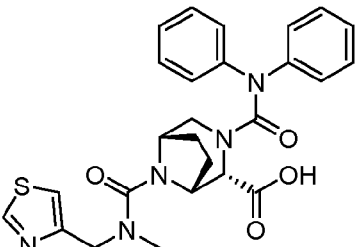
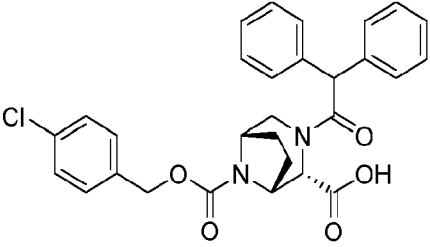
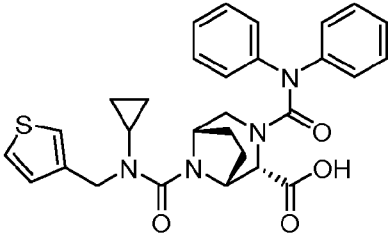
C132	
C133	
C134	
C135	
C136	
C137	
C138	
C139	
C140	

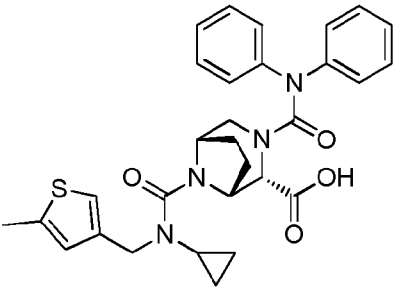
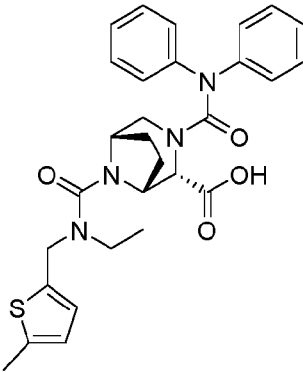
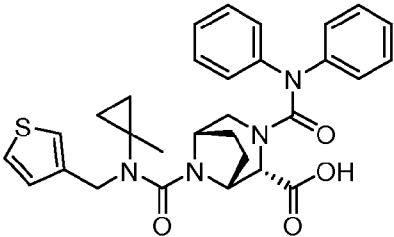
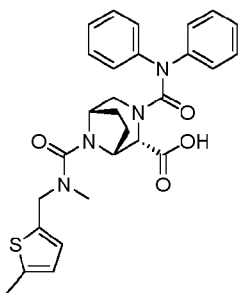
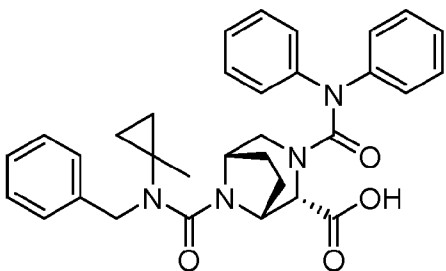
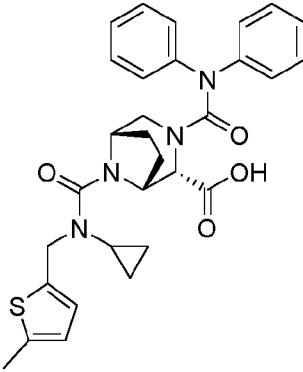
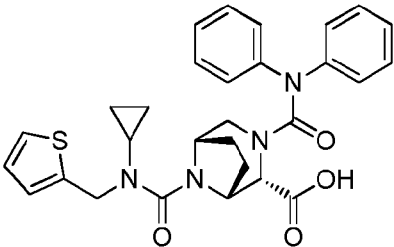
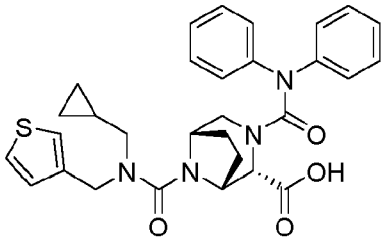
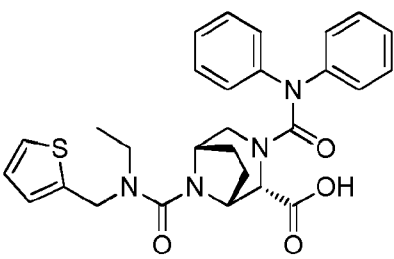
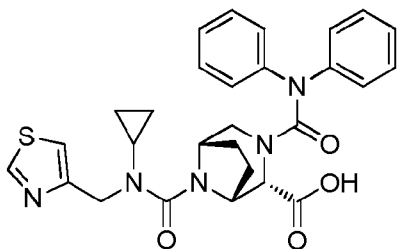
C141	
C142	
C143	
C144	
C145	
C146	
C147	
C148	
C149	

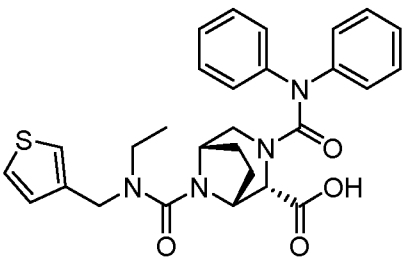
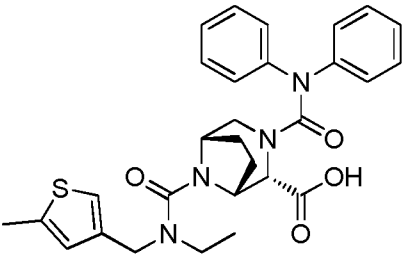
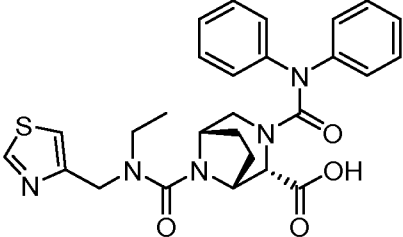
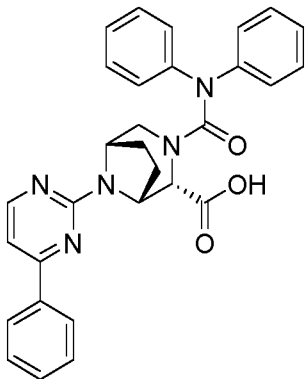
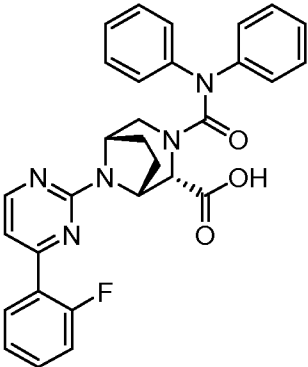
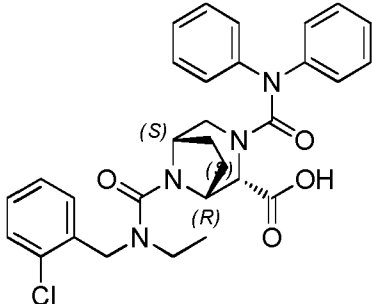
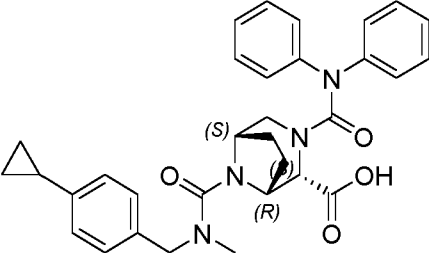
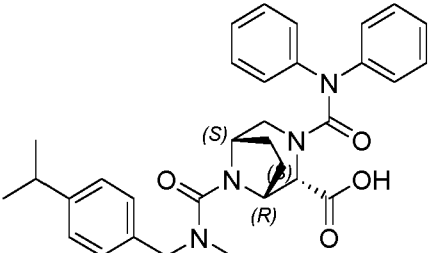
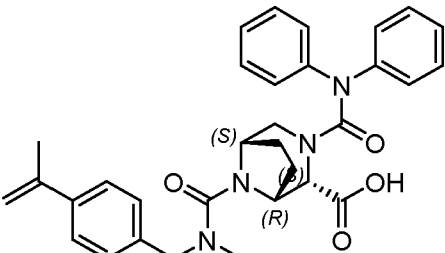
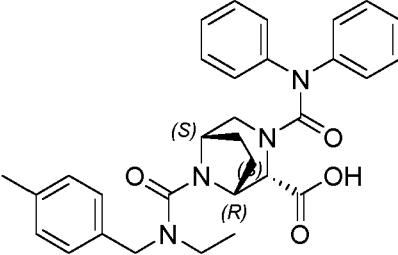
C150		C156	
C151		C157	
C152		C158	
C153		C159	
C154		C160	
C155		C161	

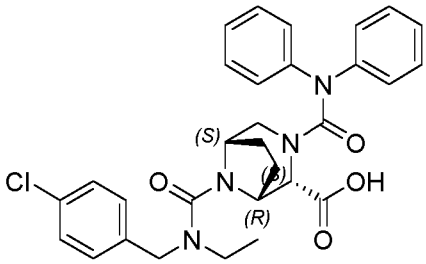
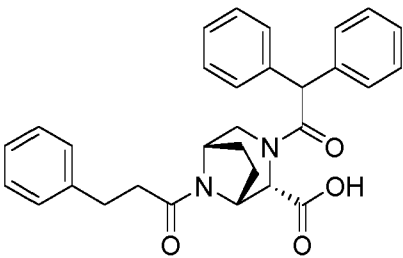
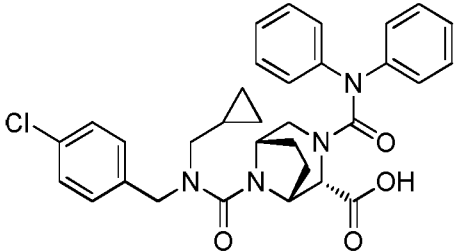
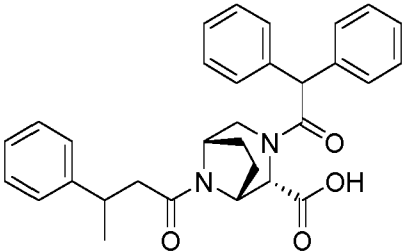
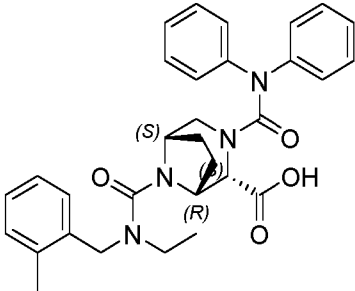
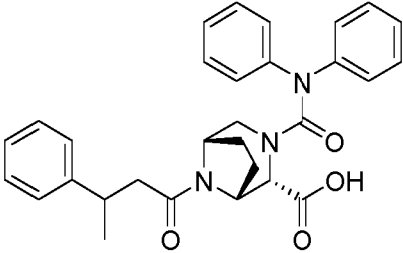
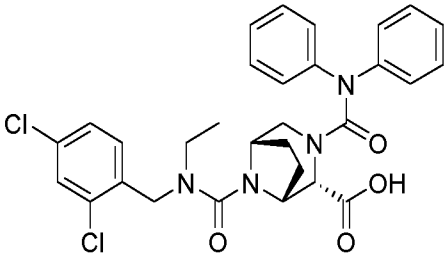
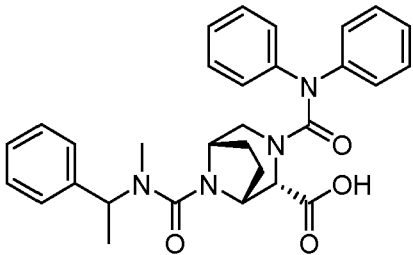
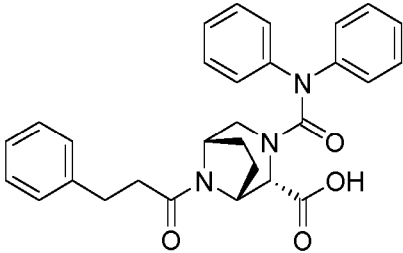
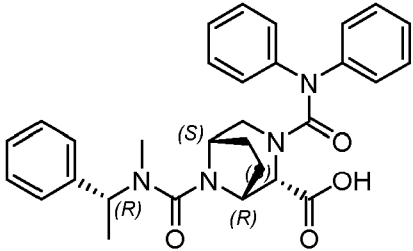
C162		C168	
C163		C169	
C164		C170	
C165		C171	
C166		C172	
C167			

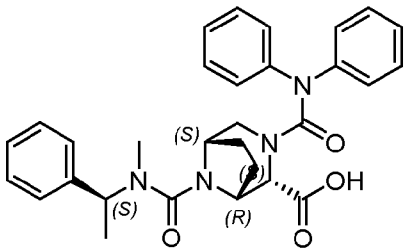
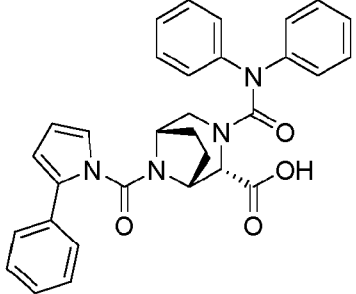
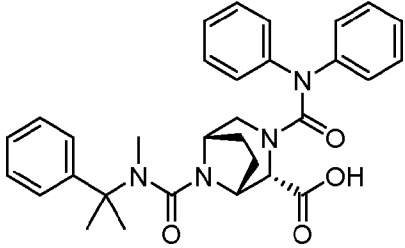
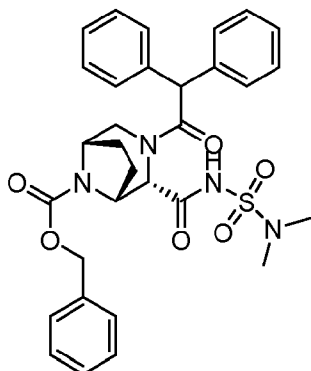
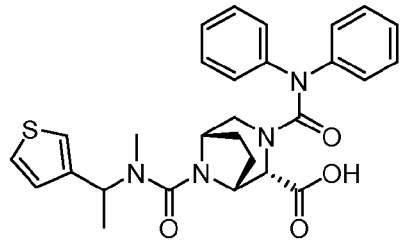
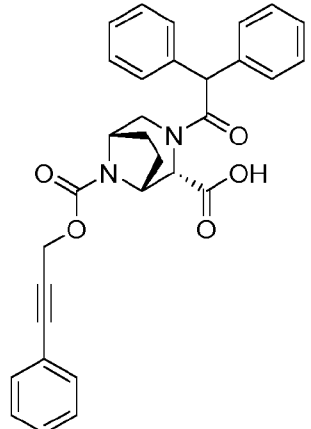
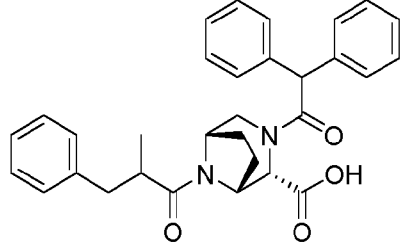
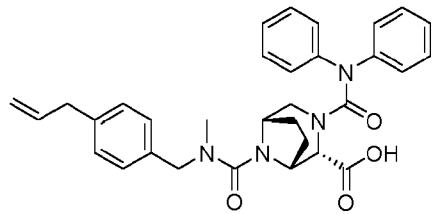
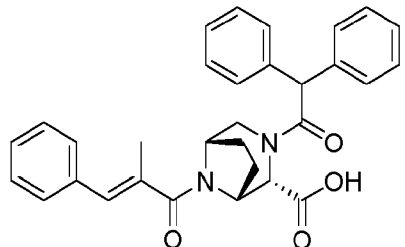
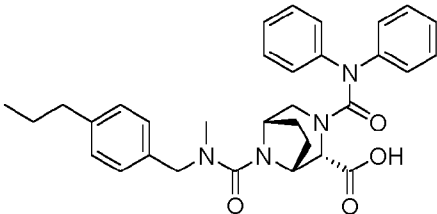
C173	
C174	
C177	
C178	
C179	
C180	
C181	
C182	
C183	
C184	
C185	

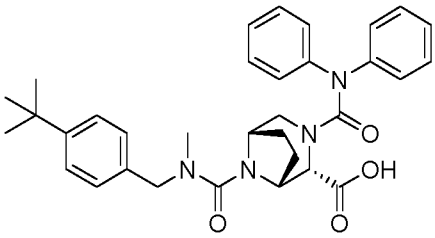
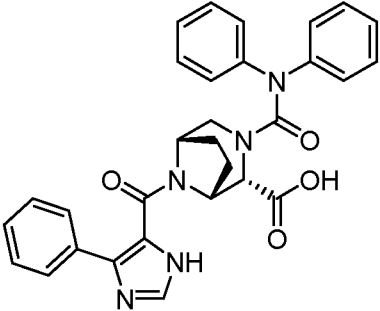
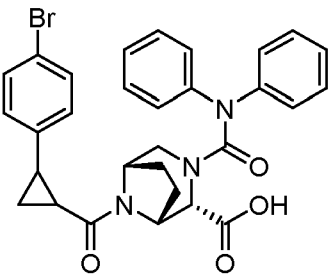
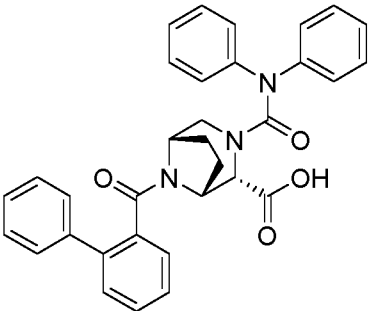
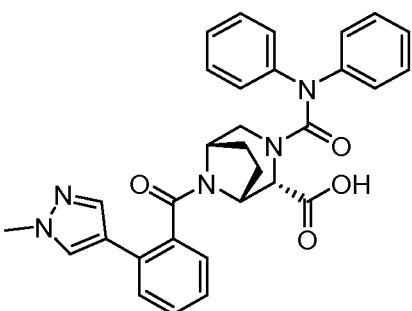
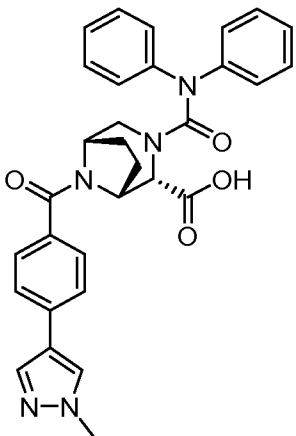
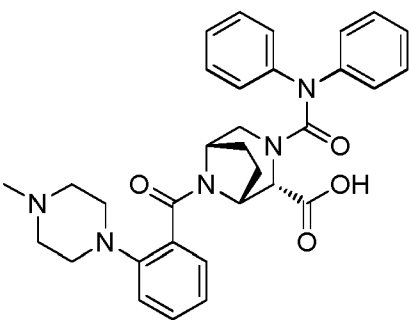
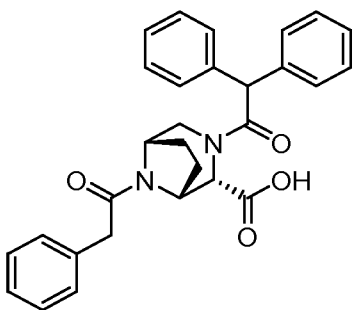
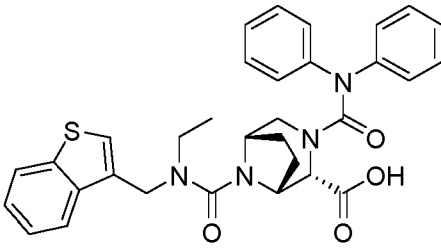
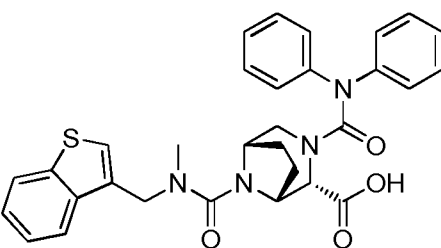
C186		C191	
C187		C192	
C188		C193	
C189		C194	
C190		C195	
		C196	

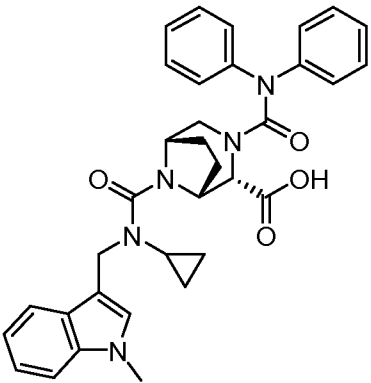
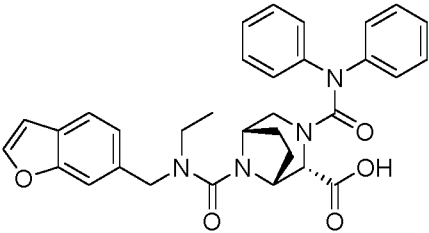
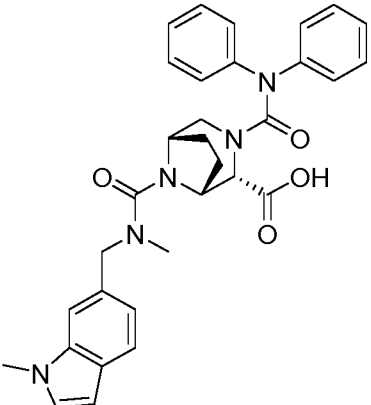
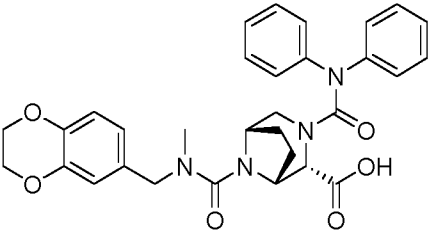
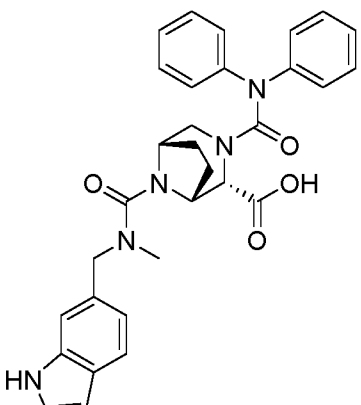
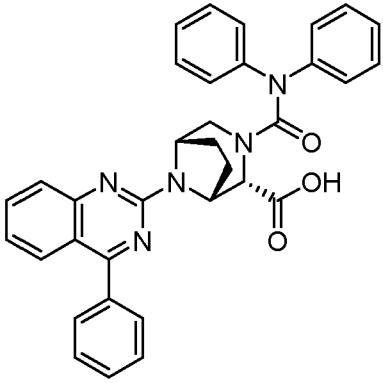
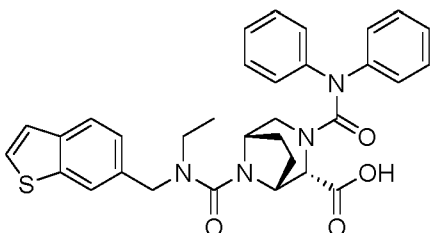
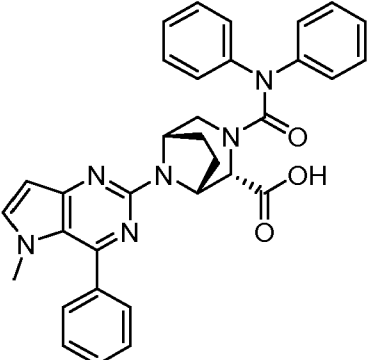
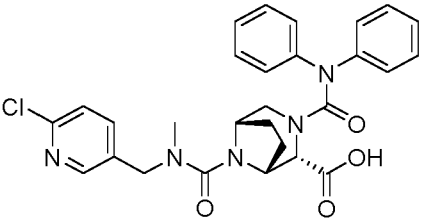
C197		C202	
C198		C203	
C199		C204	
C200		C205	
C201		C206	

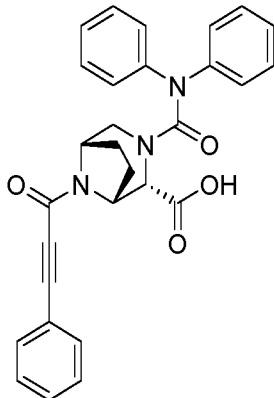
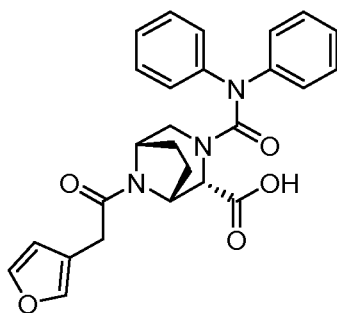
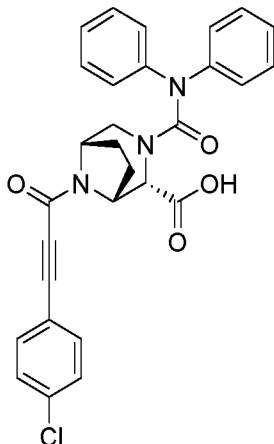
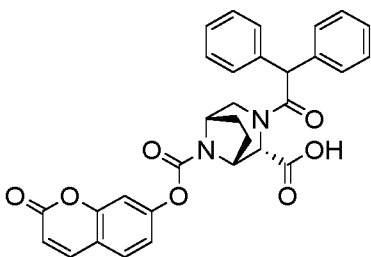
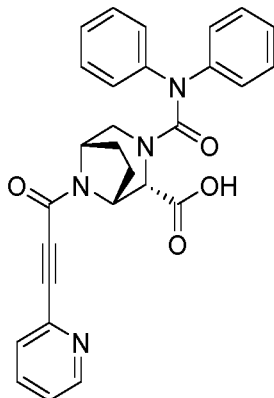
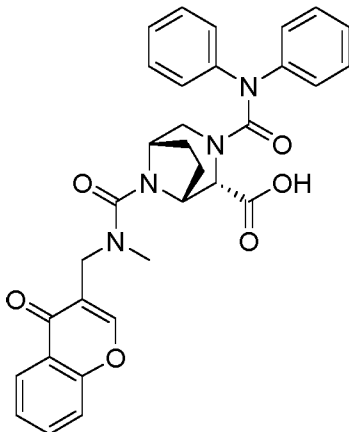
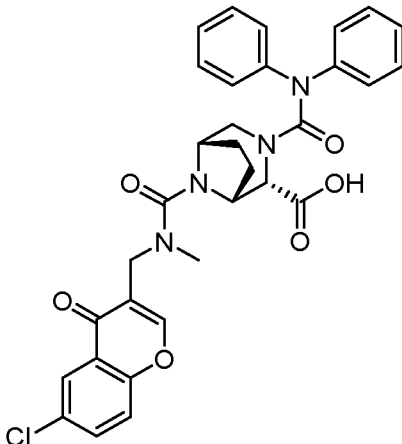
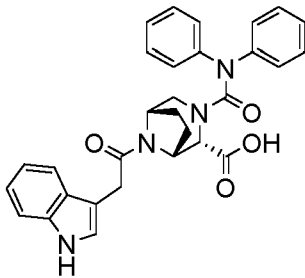
C207	
C208	
C209	
C210	
C211	
C212	
C213	
C214	
C215	
C216	

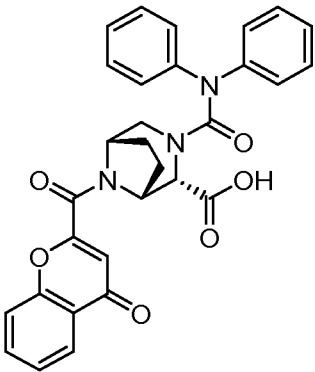
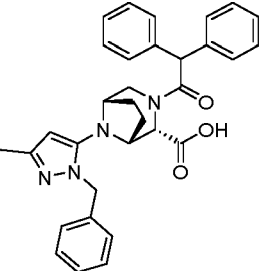
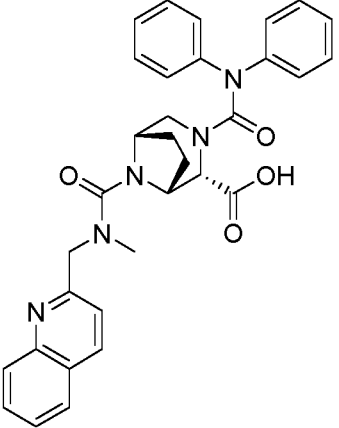
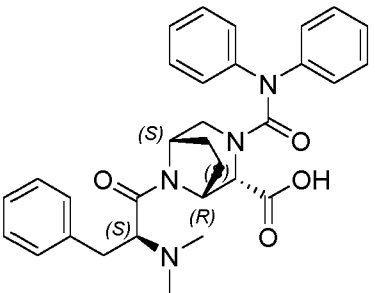
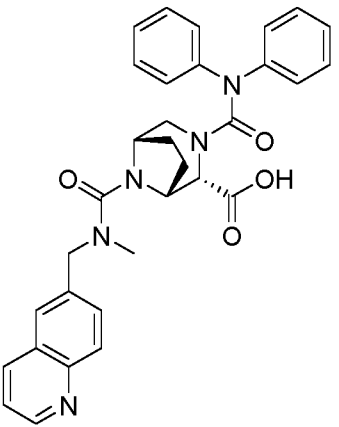
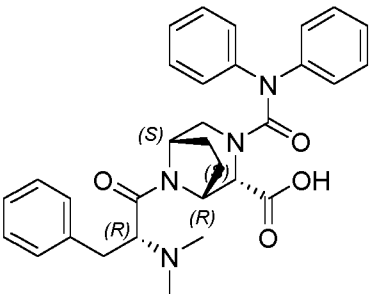
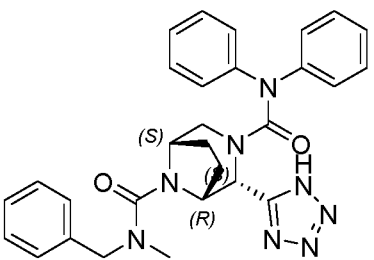
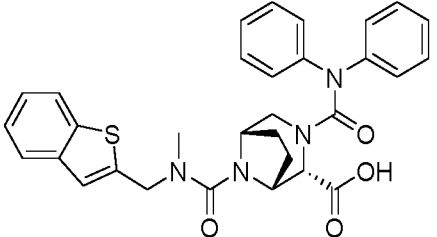
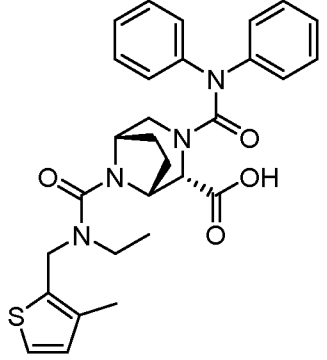
C217		C222	
C218		C223	
C219		C224	
C220		C225	
C221		C226	

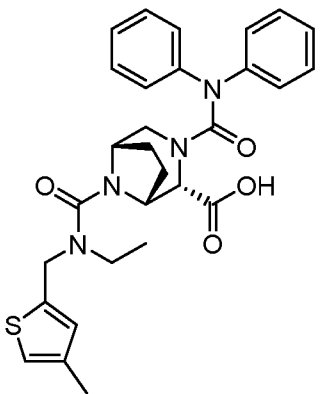
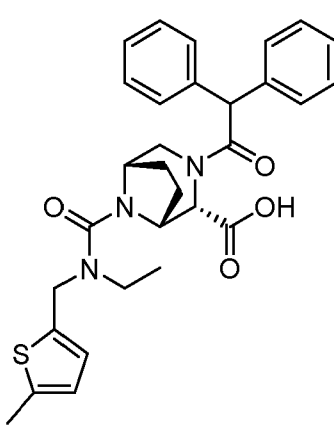
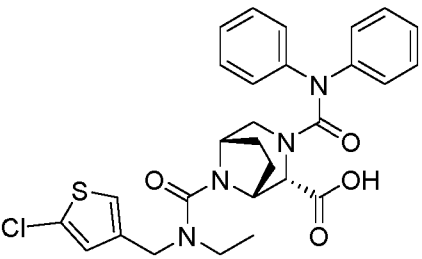
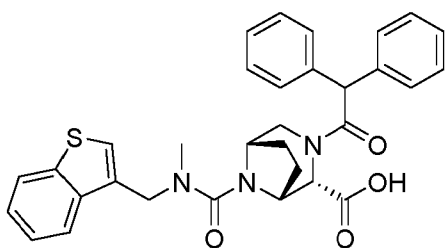
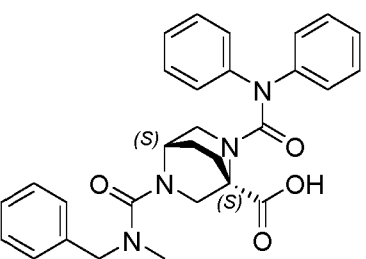
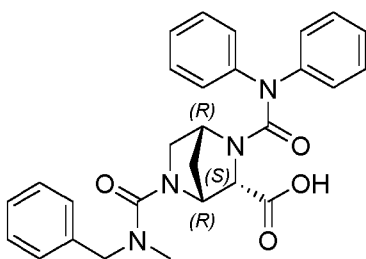
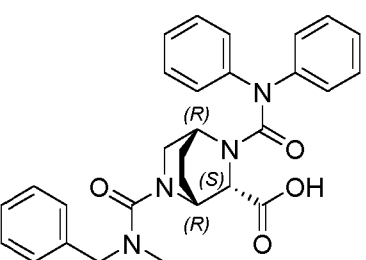
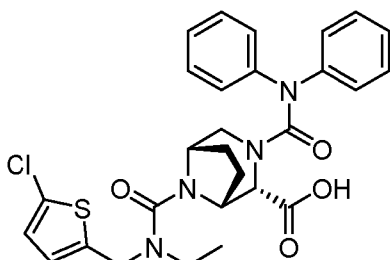
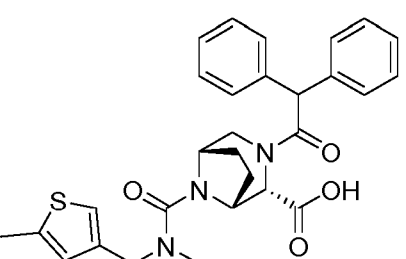
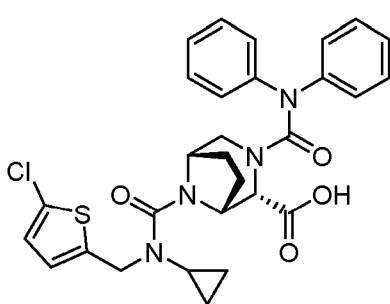
C227		C232	
C228		C233	
C229		C234	
C230		C235	
C231		C236	

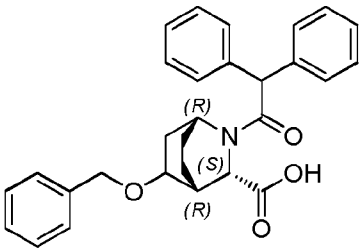
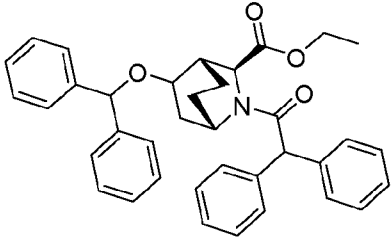
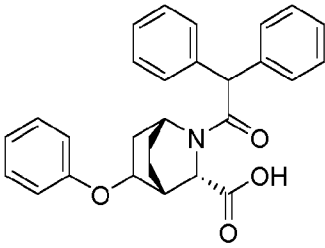
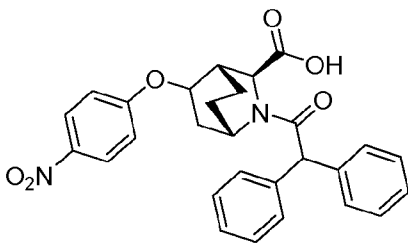
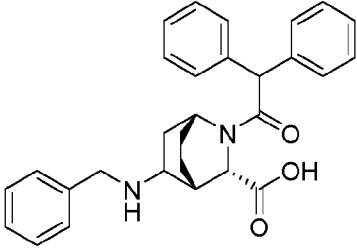
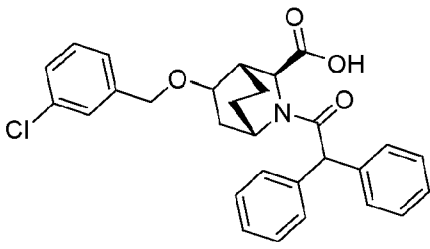
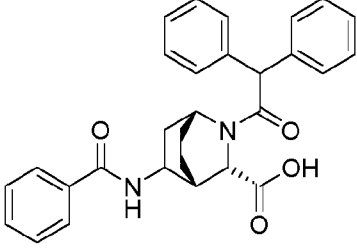
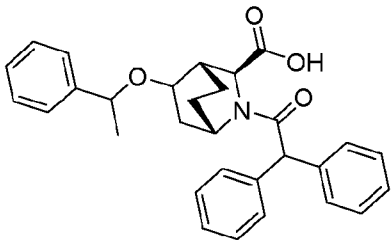
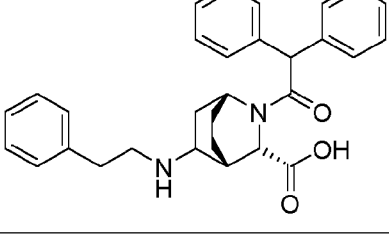
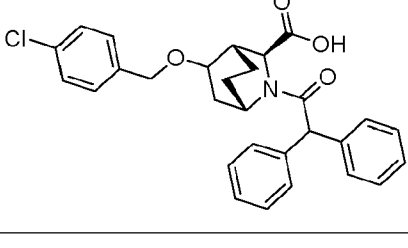
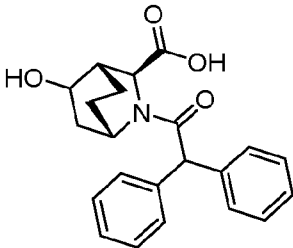
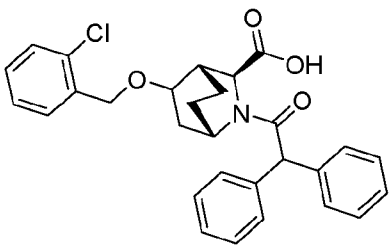
C237	
C238	
C239	
C240	
C241	
C242	
C243	
C244	
C245	
C246	

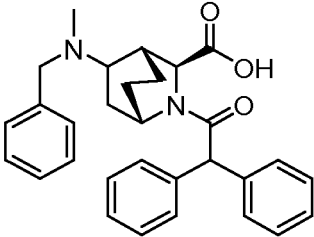
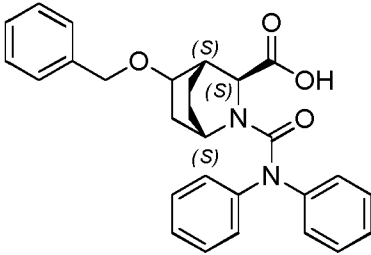
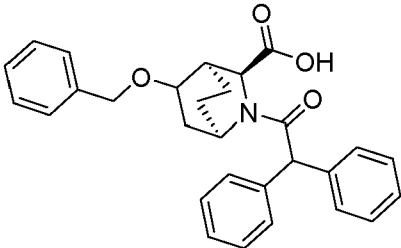
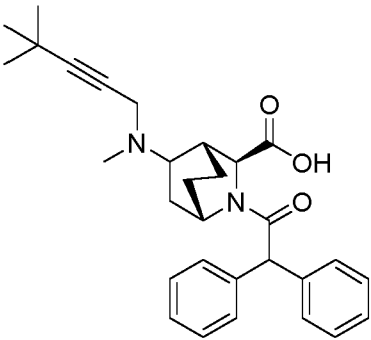
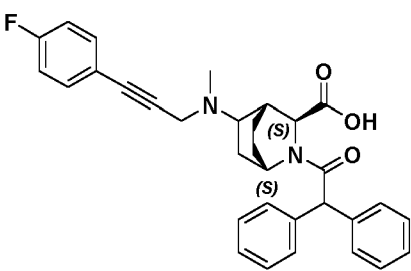
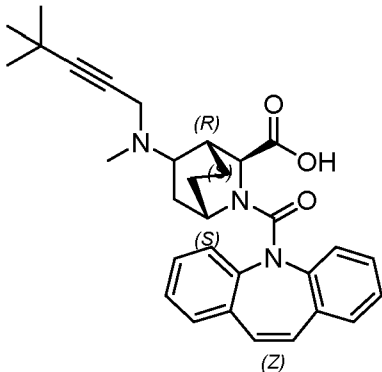
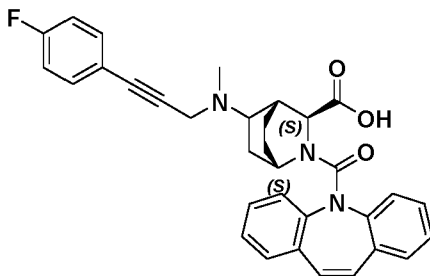
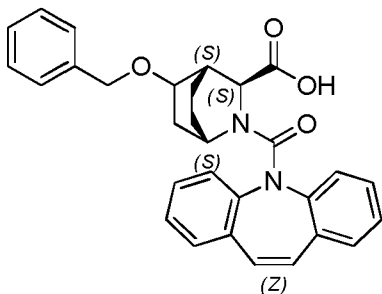
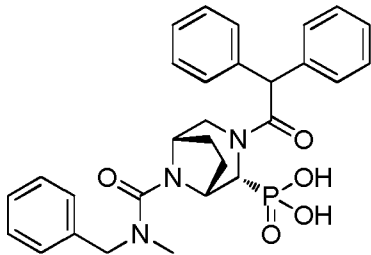
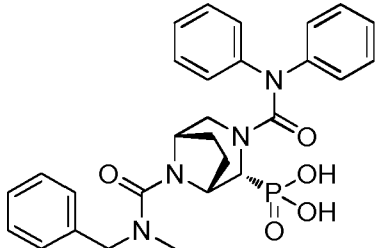
C247		C251	
C248		C252	
C249		C253	
C250		C254	
C255		C255	

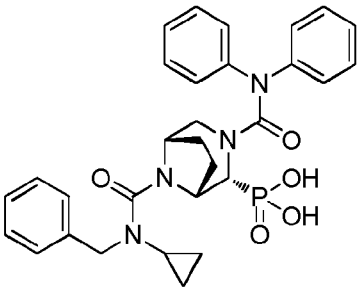
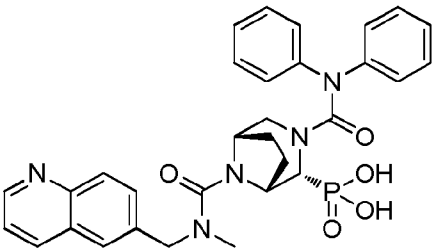
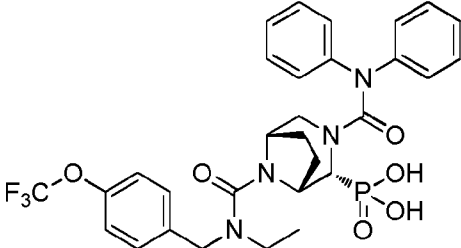
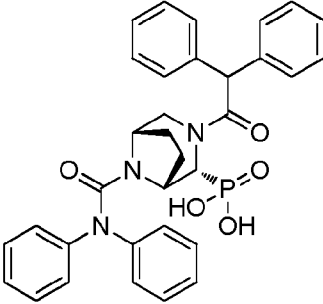
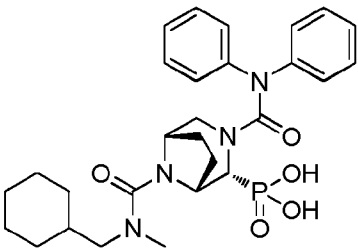
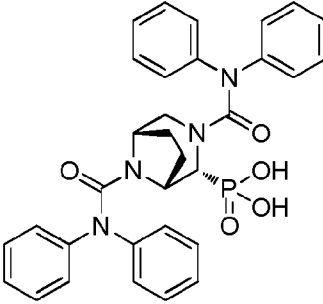
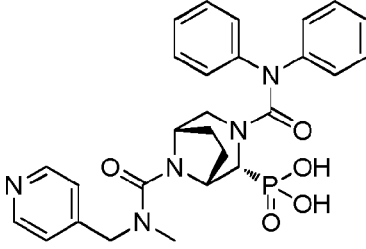
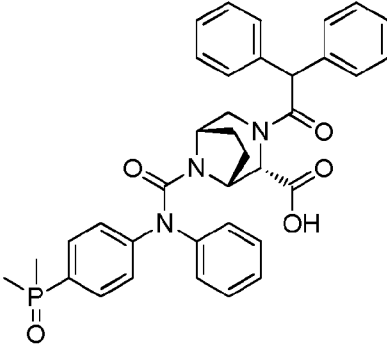
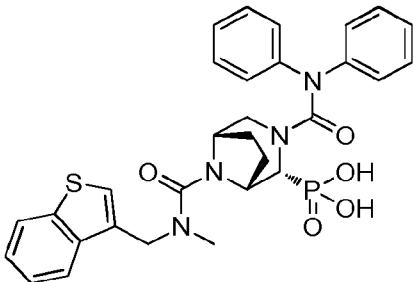
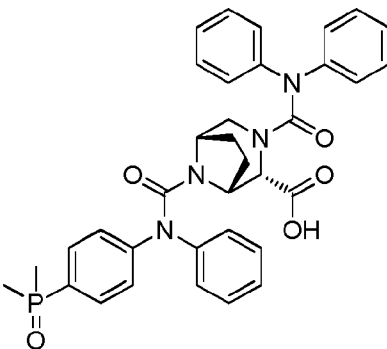
C256		C260			
C257		C261			
C258		C262		C263	
C259					

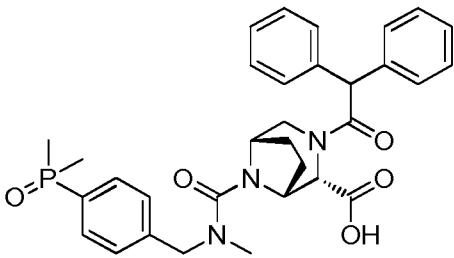
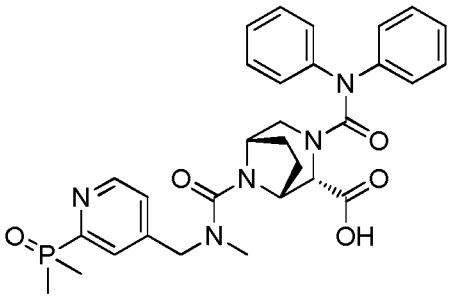
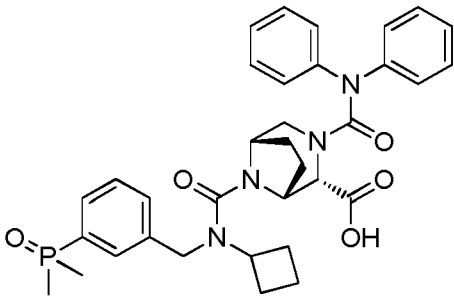
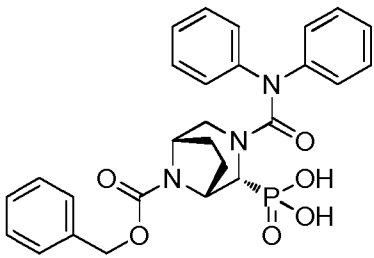
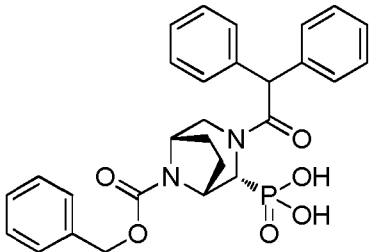
C264		C268	
C265		C269	
C266		C270	
C267		C271	
		C272	

C273		C278	
C274		C279	
C275		C280	
C276		C281	
C277		C282	

C283		C289	
C284		C290	
C285		C291	
C286		C292	
C287		C293	
C288		C294	

C295	
C296	
C297	
C298	
C299	
C300	
C301	
C302	
C303	
C304	

C305		C310	
C306		C311	
C307		C312	
C308		C313	
C309		C314	

C315	
C316	
C317	
C318	
C319	

o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables.

36. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable, y la composición farmacéutica está preferiblemente en forma de una preparación sólida, semisólida, líquida o gaseosa.

37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o una sal, un éster, un estereoisómero, un polimorfo, un solvato, un N-óxido, un compuesto marcado con isótopos del mismo, farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en la regulación de una función reproductora asociada con los receptores de AT_2 (incluyendo el ciclo menstrual, la fertilidad y los equilibrios hormonales del ciclo estral) en una paciente que lo necesite; o para su uso como un inhibidor del receptor de angiotensina II tipo 2 (AT_2), preferiblemente un inhibidor selectivo del receptor de AT_2 ; o para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de AT_2 o un síntoma asociado con el mismo,

preferiblemente seleccionándose el trastorno mediado por el receptor de AT_2 de trastornos cerebrovasculares (incluyendo espasmo cerebrovascular e isquemia cerebral); trastornos cognitivos (que incluyen amnesia, demencia senil, demencia relacionada con el SIDA y síndrome de Down); enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (incluyendo adicciones tales como alcoholismo, ansiedad, depresión o trastornos distímicos, epilepsia, hiperactividad, dolor, enfermedad de Parkinson, psicosis, trastornos del sueño, función autonómica irregular y discinesia tardía, esquizofrenia, enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple y

- esclerosis lateral amiotrófica); enfermedades respiratorias (incluyendo broncoespasmo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), tumores neurales; enfermedades inflamatorias (incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal y osteoartritis); enfermedades o trastornos gastrointestinales (GI) (incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn e incontinencia); trastornos del flujo sanguíneo causados por la vasodilatación;
- 5 trastornos de hipersensibilidad (incluyendo alergias tales como eccema, rinitis y dermatitis de contacto); enfermedades vasoespásticas (incluyendo angina, migraña y enfermedad de Reynaud); enfermedades fibrosantes y del colágeno (incluyendo esclerodermia y fascioliasis eosinofílica); distrofia simpática refleja (incluyendo síndrome de hombro/mano); trastornos somáticos relacionados con el estrés; neuropatía periférica; neuralgia; enfermedad autoinmunitaria (incluyendo lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, psoriasis y
- 10 enfermedad de injerto contra hospedador); y enfermedades reumáticas (incluyendo fibrositis); afecciones neuropáticas (incluyendo neuropatía primaria y neuropatía secundaria, tal como neuropatía periférica) o síntomas asociados con las mismas (incluyendo hiperestesia, hiperalgesia, alodinia, dolor ardiente espontáneo, entumecimiento, debilidad, dolor ardiente, dolor punzante y pérdida de reflejos), preferiblemente dolor neuropático; en donde la neuropatía secundaria incluye neuropatía diabética; neuropatía relacionada con herpes Zóster; neuropatía asociada a uremia; neuropatía por amiloidosis; neuropatía sensorial del VIH;
- 15 neuropatías motoras y sensoriales hereditarias; neuropatías sensoriales hereditarias; neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias; neuropatías hereditarias con ulcero-mutilación; neuropatía por nitrofurantoína; neuropatía tomaculosa; neuropatía causada por deficiencia nutricional; neuropatía causada por insuficiencia renal y síndrome de dolor regional complejo; neuropatías provocadas por actividades repetitivas (tales como escribir a máquina o trabajar en una línea de montaje); neuropatías periféricas causadas por fármacos antirretrovirales (tales como zalcitabina y didanosina), antibióticos (tales como metronidazol e isoniazida), compuestos de oro, fármacos de quimioterapia (tales como vincristina), alcohol, plomo, arsénico, plaguicidas de mercurio y organofosforados; neuropatías periféricas asociadas con procesos infecciosos (tal como el síndrome de Guillain-Barre);
- 25 una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal, incluyendo una afección hiperalérgica, tal como fibromialgia y síndrome del intestino irritable;
- un trastorno asociado con la regeneración nerviosa aberrante, incluyendo hipersensibilidad neuronal, dolor mamario, cistitis intersticial, vulvodinia, una neuropatía inducida por quimioterapia contra el cáncer;
- 30 dolor inflamatorio que puede deberse a afecciones que se caracterizan por inflamación (incluidas quemaduras tales como quemaduras químicas, por fricción o térmicas; enfermedades autoinmunitarias tal como artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis; osteoartritis, carditis, dermatitis, miositis, neuritis y enfermedades vasculares del colágeno);
- deterioro de la velocidad de conducción nerviosa que puede estar asociado a una afección neuropática como las
- 35 descritas anteriormente (tal como una neuropatía periférica), así como el síndrome del túnel carpiano, neuropatía cubital, síndrome de Guillain-Barre, distrofia muscular fascioescapulohumeral y hernia discal espinal;
- un trastorno proliferativo celular, incluyendo un cáncer (incluyendo leucemia, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma, fibrosarcoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón); y un trastorno proliferativo no canceroso (incluyendo trastornos dermatológicos
- 40 tales como verrugas, queloides, psoriasis, trastorno de carnosidad y también la reducción del tejido cicatricial y la remodelación cosmética); y
- un trastorno asociado con un desequilibrio entre la resorción ósea y la formación ósea, incluyendo osteoporosis.