

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 964**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2017 PCT/EP2017/062359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017 WO17202817**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2017 E 17725242 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3464288**

54 Título: **[8-(Fenilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanonas**

30 Prioridad:

26.05.2016 EP 16171538

11.07.2016 EP 16178891

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2021

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**KOPPITZ, MARCUS;
SIEBENEICHER, HOLGER;
STEUER, HOLGER;
TER LAAK, ANTONIUS;
NUBBEMEYER, REINHARD;
ROTTMANN, ANTJE;
IRLBACHER, HORST;
BADER, BENJAMIN;
PETERS, MICHAEL;
WAGENFELD, ANDREA y
TEREBESI, ILDIKO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 856 964 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

[8-(Fenilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanonas

La presente invención cubre compuestos de [8-(fenilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, procedimientos para preparar dichos compuestos, compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en particular en mamíferos, tales como, meramente a título enunciativo, trastornos ginecológicos, trastornos hiperproliferativos, trastornos metabólicos o trastornos inflamatorios.

Antecedentes

La presente invención cubre compuestos de [8-(fenilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona de fórmula general (I) los cuales inhiben la actividad enzimática de AKR1C3.

El miembro C3 de la familia de aldo-ceto reductasas 1 (AKR1C3 también denominado 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5 (17-beta-HSD5)) es un miembro de la superfamilia de aldo-ceto reductasas (AKR, por sus siglas en inglés) de enzimas, las cuales reducen el grupo aldehído/ceto en hormonas esteroides al alcohol correspondiente y, por lo tanto, juegan un rol importante en el metabolismo/ activación/ desactivación de andrógenos, progesteronas y estrógenos.

AKR1C3 posee actividades de 3 α -HSD (actividad de hidroxisteroide deshidrogenasa), 17 β -HSD, 20 α -HSD y prostaglandina (PG) F sintasa. Cataliza la conversión de estrona (actividad estrogénica débil) en estradiol (actividad estrogénica potente), la conversión de progesterona (actividad antiestrogénica potente) en 20-alfa-hidroxiprogesterona (actividad antiestrogénica débil) y la conversión de androstendiona en testosterona (Labrie y col. Front Neuroendocrinol. 2001, 22(3):185-212). Adicionalmente AKR1C3 cataliza la conversión de PGH2 en PGF2 α y PGD2 en 11 β -PGF2, ambos se sabe que estimulan la inflamación y la proliferación. Adicionalmente se ha demostrado además que AKR1C3 metaboliza un amplio espectro de compuestos de carbonilo y xenobióticos, incluyendo antraciclina clínicamente administradas (Bains y col. J. Pharmacol Exp. Ther. 2010, 335: 533-545; Novona y col. Toxicol Lett. 2008, 181:1-6; Hofman y col. Toxicology and Applied Pharmacology 2014, 278: 238-248).

AKR1C3 juega un rol en diversas afecciones/ enfermedades patológicas:

Endometriosis: La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, principalmente dependiente de estrógeno caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Los principales síntomas de la endometriosis son el dolor pélvico crónico y la subfertilidad.

La carencia de estrógeno (E2) es el concepto clínicamente probado y el mecanismo de acción primario subyacente del tratamiento farmacológico de la endometriosis. Además de los niveles sistémicos de estrógeno, cada vez hay más evidencia de que el estrógeno derivado localmente contribuye con el crecimiento de las lesiones endometrióticas. Se han descrito recientemente concentraciones elevadas de estrógeno intratisulares en las lesiones endometrióticas, lo cual sugiere una síntesis de estrógeno local elevada en endometriosis (Huhtinen y col. J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97(11):4228-4235). Por lo tanto, se considera que la inhibición de la producción local de E2 en la lesión endometriótica es un mecanismo de acción altamente atractivo para el tratamiento de la endometriosis.

AKR1C3 es fuertemente expresada en lesiones endometrióticas y es solamente detectable marginalmente en el ovario (Smuc y col. Mol Cell Endocrinol. 2009, 301(1-2):59-64). En una acción concertada con CYP19A1 (aromatasa), se espera que AKR1C3 sea una enzima clave en la producción local de E2 en lesiones endometrióticas, generando un entorno proestrogénico, estimulando de ese modo la proliferación en células endometrióticas sensibles al estrógeno. Por lo tanto, la inhibición de AKR1C3 debería dar como resultado una disminución de los niveles locales de E2 intratisulares y de ese modo una disminución de la proliferación de las lesiones endometrióticas. Los efectos sobre la producción de estrógeno en el ovario no son esperados, puesto que AKR1C3 es solamente expresada marginalmente en el ovario y 17 β HSD1 es la hidroxiesteroide deshidrogenasa ovárica dominante.

AKR1C3 es también una PGF2 α sintasa y además de la regulación ascendente de AKR1C3 en lesiones endometrióticas, se ha demostrado que los niveles de PGF2 α eran significativamente más altos tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico derivados de mujeres con endometriosis peritoneal que en tejidos similares derivados de mujeres con endometrioma ovárico (Sinreih y col. Chemo-Biological Interactions 2015, 234:320-331). PGF2 α en tejidos endometrióticos se espera que contribuya con la inflamación, el dolor y la proliferación en pacientes con endometriosis y AKR1C3, expresada en lesiones endometrióticas, se espera que contribuya con el nivel de PGF2 α local elevado en tejidos endometrióticos.

La inhibición de AKR1C3 tiene el potencial de aliviar la proliferación, el dolor y la inflamación en pacientes con endometriosis reduciendo localmente los niveles de E2, testosterona y PGF2 α en los tejidos endometrióticos.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP):

SOP es un trastorno endocrino común, que afecta hasta al 10 % de las mujeres en edad reproductiva. Se asocia clínicamente con la infertilidad anovulatoria, sangrado disfuncional, exceso de andrógenos, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico (Dunaif y col. *Endocrine Rev.* 1997, 18:774-800). Cuatro características cardinales del SOP han sido reconocidas por la Sociedad del Exceso de Andrógenos: disfunción ovulatoria y menstrual, hiperandrogenemia bioquímica, hiperandrogenismo clínico (por ejemplo, acné, hirsutismo) y ovarios poliquísticos (Azziz y col. *Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4237-45). La vasta mayoría de las mujeres con SOP se presentará con signos clínicos de hiperandrogenismo, por ejemplo acné, hirsutismo, o anovulación manifestada por subfertilidad primaria u oligomenorrea (Legro y col. *N Engl J Med* 2014, 371:119-129). Las mujeres con SOP están predispuestas a la intolerancia a la glucosa y al síndrome metabólico (Taponen y col. *J of Clin Endocrinology and Metabolism* 2004, 89:2114-2118), con factores de riesgo asociados de enfermedad cardiovascular y un riesgo probablemente aumentado en eventos cardiovasculares futuros (Mani y col. *Clin Endocrinol* 2013, 78:926-934).

El hiperandrogenismo, hirsutismo y/o la hiperandrogenemia es el componente clave del síndrome y es imperativo para el diagnóstico de SOP (Azziz y col. *Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4237-45). Si bien la testosterona sérica es un factor clave para la evaluación bioquímica de la hiperandrogenemia, recientemente se ha sugerido la androstendiona como un marcador más confiable del exceso de andrógeno relacionado con SOP, puesto que la androstendiona está circulando en concentraciones elevadas en las mujeres con SOP (Reilly y col. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, jc20133399).

El SOP ha sido considerado tradicionalmente como un trastorno del ovario (Franks y col. *J Steroid Biochem Molecular Biology* 1999, 69:269-272). Sin embargo, el foco creciente en la formación de andrógeno extra-ovárico y extra-adrenal en SOP ha resaltado el rol de los tejidos periféricos tal como la formación de andrógeno mediante el tejido adiposo (Quinkler y col. *J of Endocrinology* 2004, 183:331-342).

AKR1C3 es una enzima activadora de andrógeno, que se sabe que convierte predominantemente androstendiona en testosterona. Se ha descrito la regulación ascendente de AKR1C3 en tejido adiposo de pacientes con SOP, lo cual indica que la expresión de AKR1C3 en el tejido adiposo está contribuyendo significativamente con la formación de andrógeno para androstendiona en pacientes con SOP. Se ha demostrado además que la expresión de AKR1C3 en adipocitos es aumentada significativamente por insulina, lo cual indica que la insulina, la cual es elevada en SOP es capaz de activar la formación de andrógeno adiposo aumentando la actividad de AKR1C3 en tejido adiposo subcutáneo femenino (O'Reilly y col. *Lancet* 2015, 385 Suppl 1:S16).

AKR1C3 es también una sintasa PGF2α y juega un rol supresor en la formación de ligandos endógenos para el receptor activado por el proliferador de peroxisoma γ (PPARγ), el cual es un objetivo para los fármacos sensibilizadores a la insulina (Spiegelman y col. *Diabetes* 1998, 47:507-514).

La inhibición selectiva de AKR1C3 podría ofrecer un objetivo terapéutico novedoso para reducir la carga de andrógeno y mejorar el fenotipo metabólico en SOP. (O'Reilly M1, y col. *Lancet*. 2015 385 Suppl 1:S16.; Du y col. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94(7):2594-2601.)

Cáncer: AKR1C3 está sobreexpresada en numerosos cánceres, lo cual incluye aquellos cánceres de la próstata, mama, uterino, sangre, pulmón, cerebro y riñón, tal como carcinoma endometrial (T. L. Rizner y col., *Mol Cell Endocrinol* 2006 248(1-2), 126-135), carcinoma pulmonar (Q. Lan y col., *Carcinogenesis* 2004, 25(11), 2177-2181), linfoma no de Hodgkin (Q. Lan y col., *Hum Genet* 2007, 121(2), 161-168), carcinoma de vejiga (J. D. Figueroa, *Carcinogenesis* 2008, 29(10), 1955-1962), leucemia mieloide crónica (J. Birthwistle, *Mutat Res* 2009, 662(1-2), 67-74), carcinoma de células renales (J. T. Azzarello, *Int J Clin Exp Pathol* 2009, 3(2), 147-155), cáncer mamario (M. C. Byrns, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, 118(3), 177-187), si bien su regulación ascendente frecuentemente guarda relación con la invasividad y agresividad tumorales (Azzarello y col. *Int. J. Clin. Exp. Path.* 2009, 3:147- 155, Birthwistle y col. *Mutat.Res.* 2009, 662:67 - 74; Miller y col. *Int. J. Clin. Exp. Path.* 2012, 5:278-289). AKR1C3 es capaz de reducir directamente estrona y progesterona a 17β-estradiol y 20α-hidroxiprogesterona, respectivamente, potenciando de ese modo esta señal pro-proliferativa (Smuc y Rizner, *Chem Biol Interact.* 2009, 178:228-33). Adicionalmente, las actividades de prostaglandina F sintasa de AKR1C3 cataliza la conversión de PGH2 en PGF2α y PGD2 en 11β-PGF2, se sabe que ambos estimulan la inflamación y la proliferación. En ausencia de actividad de AKR1C3, PGD2 (en lugar de ser convertido en PGF2), se deshidrata y reorganiza de manera espontánea para formar isómeros de PGJ2 anti-proliferativos y anti-inflamatorios, incluyendo 15d-PGJ2. En síntesis, AKR1C3 aumenta los isómeros de PGF2 proliferativos y disminuye los productos de PGJ2 antiproliferativos, y por lo tanto AKR1C3 tiene el potencial de impactar sobre ambos cánceres dependientes de hormonas e independientes de hormonas. En el cáncer de mama, se postula que las acciones de AKR1C3 pueden producir ligandos de prostaglandina F2 alfa (PTGFR) cuya activación da como resultado la supervivencia de las células de carcinoma (Yoda T y col., (2015) *Mol Cell Endocrinol.* 15;413:236-247).

Cáncer de próstata: La elevada expresión de AKR1C3 ha sido asociada con la progresión y agresividad del cáncer de próstata (Stanbrough M y col. *Cancer Res* 2006, 66:2815-25; Wako K y col. *J Clin Pathol.* 2008, 61(4):448-54). En el cáncer de próstata dependiente de las hormonas, AKR1C3 convierte androstendiona en testosterona, la cual, a su vez, activa excesivamente a los receptores de andrógeno y promueve el crecimiento tumoral (Penning y col. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, 248(1-2):182-91).

En el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) AKR1C3 está involucrada en la biosíntesis de andrógeno

intratumoral - facilita la conversión de andrógenos débiles androstendiona (A' diona) y 5 α -androstandiona (5 α -diona) en los andrógenos más activos testosterona y DHT, respectivamente (Liu y col. *Cancer Res.* 2015, 75(7):1413-22; Fung y col. *Endocr Relat Cancer* 2006, 13(1), 169-180). Importantemente, se ha demostrado que la expresión de AKR1C3 es aumentada en pacientes con CPRC en comparación con el cáncer prostático primario (Stanbrough y col. *Cancer Res* 2006, 66: 2815-2825; Hamid y col. *Mol Med* 2012, 18:1449- 1455; Pfeiffer y col. *Mol Med* 2011, 17:657-664). También se ha demostrado que un polimorfismo genético en el gen AKR1C3 que codifica para AKR1C3 es un pronosticador independiente del cáncer de próstata (Yu y col. *PLoS One* 2013, 8(1):e54627). Asimismo, se sugirió que la síntesis de andrógeno de nuevo dependiente de AKR1C3 era un mecanismo potencial de resistencia a los inhibidores de CYP17A1, tal como abiraterona (Mostaghel y col. *Clin Cancer Res* 2011, 17:5913-5925; Cai y col. *Cancer Res* 2011, 71:6503-6513). Por lo tanto, AKR1C3 puede ser un objetivo terapéutico prometedor en pacientes con CPRC (Adeniji y col. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013, 137:136-149). Se analizó un inhibidor de AKR1C3 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en un estudio de fase I/II multicentro. Sin embargo, el inhibidor de la biosíntesis de andrógeno novedoso no mostró evidencia relevante alguna de actividad clínica (Loriot y col. *Invest New Drugs* 2014, 32:995-1004). Los datos recientes están indicando que la activación de AKR1C3 en CPRC es un mecanismo crítico de resistencia asociado con la resistencia anti-andrógeno (enzalutamida). Se pudo demostrar que los precursores de andrógeno tales como colesterol, DHEA y progesterona, así como también andrógenos son altamente regulados en forma ascendente en células de cáncer de próstata resistente a enzalutamida en comparación con las células parenterales. Los datos sugieren que la inhibición de las vías de AKR1C3 podría actuar como un tratamiento sensibilizador a la enzalutamida y restaurar la eficacia en pacientes con CPRC resistente a enzalutamida (Liu y col. *Cancer Res.* 2015, 75(7):1413-22). Se postula que el tratamiento conjunto con un inhibidor de AKR1C3 resolverá la resistencia a enzalutamida y mejorará la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata avanzado (Thoma y col. *Nature Reviews Urology* 2015, 12:124).

Cáncer resistente a antraciclina: Las antraciclinas (o los antibióticos con antraciclina) son una clase de fármacos los cuales se usan en la quimioterapia para el cáncer y son derivados de la bacteria *Streptomyces*, *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (Fujiwara y col. *Critical Reviews in Biotechnology* 1985, 3(2):133). Estos compuestos son utilizados para tratar muchos cánceres, incluyendo leucemias, linfomas, cánceres de mama, estómago, uterino, ovario, cáncer de vejiga y de pulmón. Las antraciclinas están entre los tratamientos anticancerígenos más eficaces jamás desarrollados. Sin embargo, el éxito clínico de las antraciclinas para el tratamiento del cáncer ha sido eclipsado por la resistencia farmacológica. Ha sido aceptado ampliamente que la reducción enzimática elevada de las antraciclinas a sus metabolitos C13-hidroxi secundarios menos potentes constituye uno de los mecanismos que causan la resistencia a la antraciclina en tumores (Gavelova y col., 2008 *Chem. Biol. Interact* 176, 9-18; Heibein y col. 2012 *BMC Cancer* 12, 381). El metabolismo enzimático, especialmente de doxorubicina es responsable de la cardiomiopatía observada después de quimioterapia con doxorubicina. Se ha demostrado que AKR1C3 está implicada en el metabolismo de antraciclinas clínicamente administradas tales como doxorubicina y daunorubicina (Novotna y col. *Toxicol. Letter* 2008, 181:1-6).

En el 2012, se ha demostrado una correlación de una variante genética de AKR1C3 con la farmacodinámica de doxorubicina en pacientes asiáticas con cáncer de mama: se asoció una variante genética con la supervivencia libre de progresión más larga y supervivencia general después de la terapia basada en doxorubicina lo que sugiere una potencial interacción con el metabolismo de doxorubicina (Voon y col. *British J of Clin Pharmacology* 2012, 75:1497-1505).

Recientemente, se pudo demostrar que AKR1C3 contribuye con la resistencia de las células cancerígenas al tratamiento con antraciclinas y, por lo tanto, la administración concomitante de un inhibidor de AKR1C3 específico con antraciclinas podría ser una estrategia eficaz para la prevención y tratamiento exitosos de los tumores resistentes a las antraciclinas (Hofman y col. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2014, 278:238-248).

Dermatitis atópica: El desafío de sujetos atópicos con antígeno causó la liberación de PGD2 e histamina demostrando que PGD2 contribuye poco con las reacciones inmediatas de hipersensibilidad de la piel humana y que PGD2 es un mediador lipídico que promueve la inflamación cutánea en la dermatitis atópica (DA) (Barr y col., *Br J Pharmacol.* 1988, 94:773-80; Satoh y col. *J Immunol.* 2006, 177:2621-9.; Shimura y col. *Am J Pathol.* 2010, 176:227-37). PGD2 es un mediador proinflamatorio relativamente inestable el cual se convierte de manera espontánea en el mediador antiinflamatorio potente 15d-PGJ2. Esa conversión es desviada por el metabolismo de PGD2 a la 9 α ,11 β -PGF2 proinflamatoria mediante AKR1C3. (Mantel y col. *Exp Dermatol.* 2016, 25(1):38-43).

Se demostró que AKR1C3 es regulada ascendentemente en muestras de DA humanas y se ha postulado un rol para AKR1C3 en la mediación de la inflamación en la patología cutánea, especialmente en la dermatitis atópica y en los queloides (Mantel y col. *J Invest Dermatol.* 2012, 132(4): 1103-1110) Mantel y col. *Exp Dermatol.* 2016, 25(1):38-43). La inhibición de AKR1C3 podría ser una opción novedosa para el tratamiento de la DA y de los queloides.

Inflamación: AKR1C3 está involucrada en la biosíntesis de prostaglandina, catalizando la conversión de PGH2 en PGF2 α y PGD2 en 11 β -PGF2. Se ha postulado que la expresión y regulación ascendente de AKR1C3 favorece la inflamación causando directamente un aumento en las tasas de síntesis de 9 α ,11 β -PGF2 y desviando la generación espontánea del mediador antiinflamatorio potente 15d-PGJ2 (Mantel y col. *J Invest Dermatol* 2012, 132(4):1103-1110). Esta función de AKR1C3 también ha estado implicada en células HL-60 (Desmond y col. *Cancer Res* 2003, 63:505-512) y en células MCF-7 (Byrns y col. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, 118:177-187). Se cree que la inhibición de

AKR1C3 aumenta 15d-PGJ2, un lípido antiinflamatorio que interviene mayormente en sus acciones directamente por medio de la activación del receptor activado por el proliferador de peroxisoma γ (PPAR- γ) y/o en la inhibición de la señalización de NF- κ B en células inmunes (Maggi y col. *Diabetes* 2000, 49:346-355; Scher y col. *Clinical Immunology* 2005, 114:100-109). Los datos previos han demostrado que la activación de PPAR- γ atenúa la inflamación inducida por alérgenos en la piel y en los pulmones de ratones (Ward y col. *Carcinogenesis* 2006, 27(5):1074-80; Dahten y col. *J Invest Dermatol* 2008, 128(9):2211-8.). Esto sugiere un rol para la inhibición de AKR1C3 en la supresión de la inflamación.

Otras enfermedades Adicionalmente, los inhibidores de AKR1C3 tienen potencial para el tratamiento de la hiperplasia prostática (Roberts y col., *Prostate* 2006, 66(4), 392-404), pérdida de cabello (L. Colombe y col., *Exp Dermatol* 2007, 16(9), 762-769), adiposidad (P. A. Svensson y col., *Cell Mol Biol Lett* 2008, 13(4), 599-613), madurez sexual prematura (C. He, *Hum Genet* 2010, 128(5), 515-527) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (S. Pierrou, *Am J Respir Crit Care* 2007, 175(6), 577-586).

Los inhibidores de AKR1C3 se describen en el estado de la técnica: Flanagan y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2014, 22:967-977, Jamieson y col. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55:7746-7758, WO 2013/059245, WO 2013/142390, WO 2014/039820, WO 2013/045407, WO 2014/128108 y WO 2014/009274.

Heinrich y col. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2013, 62:738-744 se relaciona con 1-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)pirrolidin-2-onas como inhibidores de AKR1C3.

WO 2007/111921 (Amgen) se refiere a compuestos de amidas 1-fenilsulfonil-diaza heterocíclicas y a sus usos en procedimientos para tratar una afección o trastorno que responde a la modulación de hidroxisteroide deshidrogenasas (HSD's), principalmente para el tratamiento de la diabetes o la obesidad. Entre otras enfermedades, la endometriosis está también desvelada de forma explícita. 11betaHSD1, 11betaHSD2 y 17betaHSD3 están desveladas de forma explícita. Se muestra que los ejemplos desvelados inhiben 11betaHSD1 con una CI_{50} que oscila entre <1 nM - 1000 nM.

Sin embargo, no se desvela la inhibición o la modulación de la actividad enzimática de AKR1C3 o de otras HSD's. WO 2007/111921 se refiere, entre otras cosas, a compuestos de piperazina, por ejemplo el compuesto número 4 de la tabla 1. Sin embargo, WO 2007/111921 no desvela las piperazinas con un puente etileno entre las posiciones 2 y 6.

WO 2007/103456 (Trimeris) se refiere a derivados de piperazina y a procedimientos para utilizarlos en el tratamiento de la infección por VIH y SIDA.

WO 2008/024284 (Merck) se refiere a piperazinas sulfoniladas como moduladores de los receptores de cannabinoides-1.

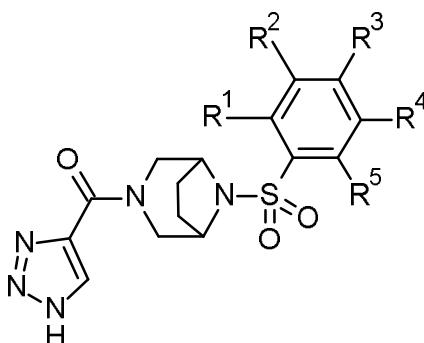
WO 2007/12443 (Smithkline Beecham) se refiere a derivados de piperazina como antagonistas del receptor de IL-8.

Sin embargo, el estado de la técnica no describe a los compuestos de [8-(fenilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona de fórmula general (I) de la presente invención como se describe y se define en el presente documento.

Se ha descubierto ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente AKR1C3 para lo cual se proporcionan datos en la sección experimental biológica y pueden utilizarse, por consiguiente, para el tratamiento o profilaxis de trastornos relacionados con AKR1C3 tales como los trastornos ginecológicos particularmente los trastornos, afecciones y enfermedades ginecológicas relacionadas con la endometriosis y relacionadas con el síndrome de ovario poliquístico, trastornos metabólicos, trastornos, afecciones y enfermedades hiperproliferativas y con los trastornos de la inflamación.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la cual:

- R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;
- R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
- R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o hidroxio;
- R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
- R⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;

- 10 en la que R¹ y R² o R² y R³ están opcionalmente ligados entre sí de tal manera que en forma conjunta forman un metilendioxi, etilendioxi, etilenoxi, trimetilenoxi o un grupo seleccionado entre:



y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

15 DEFINICIONES

El término "que comprende" cuando se usa en el presente documento incluye "que consiste en".

Si dentro del presente texto, se hace referencia a cualquier término como "como se menciona en el presente documento", quiere decir que se puede mencionar en cualquier parte del presente texto.

Los términos según se mencionan en el presente texto tienen los siguientes significados:

- 20 La expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

La expresión "alquilo C₁-C₃" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, por ejemplo un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

- 25 La expresión "haloalquilo C₁-C₃" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el cual la expresión "alquilo C₁-C₃" es como se ha definido anteriormente, y en la cual uno o más de los átomos de hidrógeno son remplazados, idéntica o diferentemente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalquilo C₁-C₃ es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,3-difluoropropan-2-ilo.

- 30 La expresión "alcoxi C₁-C₃" significa un grupo monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula (alquil C₁-C₃)-O-, en el cual la expresión "alquilo C₁-C₃" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo un metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi.

La expresión "haloalcoxi C₁-C₃" significa un grupo alcoxi C₁-C₃ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se define anteriormente, en la cual se reemplazan uno o más de los átomos de hidrógeno, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalcoxi

- 35

C₁-C₃ es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.

El término "C₁-C₃", como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₃", "haloalquilo C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₃" o "haloalcoxi C₁-C₃" significa un grupo alquilo que tiene una cantidad finita de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2 o 3 átomos de carbono.

- 5 Cuando se brinda un rango de valores, dicho rango abarca cada valor y subrango dentro de dicho rango.

Por ejemplo:

"C₁-C₃" abarca C₁, C₂, C₃, C₁-C₃, C₁-C₂ y C₂-C₃.

- 10 Como se usa el presente documento, la expresión "grupo saliente" significa un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química como especie estable llevándose consigo los electrones de enlace. En particular, ese tipo de grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: haluro, en particular fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4-metilfenil)sulfonil]oxi, [(4-bromofenil)sulfonil]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonil]oxi.

- 15 Es posible que los compuestos de fórmula general (I) existan como variantes isotópicas. Por lo tanto, la invención incluye una o más variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I), particularmente compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I).

La expresión "variante isotópica" de un compuesto o un reactivo se define como un compuesto que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen ese tipo de compuesto.

- 20 La expresión "variante isotópica del compuesto de fórmula general (I)" se define como un compuesto de fórmula general (I) que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen ese tipo de compuesto.

La expresión "proporción no natural" significa una proporción de ese tipo de isótopo que es mayor que su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos a ser aplicados en este contexto se encuentran descritas en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

- 25 Los ejemplos de ese tipo de isótopos incluyen isótopos estables y radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente.

- 30 Con respecto al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos especificados en el presente documento, la o las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) contienen, preferentemente, deuterio ("compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I)"). Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) en las cuales se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tal como ³H o ¹⁴C, son útiles por ejemplo en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Estos isótopos son particularmente preferidos por ser fáciles de incorporar y por su detectabilidad. Pueden incorporarse isótopos emisores de positrones tales como ¹⁸F o ¹¹C en un compuesto de fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de toma de imágenes in vivo. Pueden emplearse compuestos que contienen deuterio y que contienen ¹³C de fórmula general (I) en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

- 35 Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) pueden ser preparadas generalmente mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia, tales como aquellos descritos en los esquemas y/o ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo, preferentemente por un reactivo que contiene deuterio. Dependiendo de los sitios deseados de deuteración, en algunos casos se puede incorporar deuterio de D₂O ya sea directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar dichos compuestos. El gas deuterio es también un reactivo útil para incorporar deuterio en las moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una vía rápida para la incorporación de deuterio. Pueden utilizarse catalizadores de metal (es decir, Pd, Pt, y Rh) en presencia de gas deuterio para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos están disponibles en el mercado de compañías tales como por ejemplo C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, Estados Unidos; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, Estados Unidos.

- 40 La expresión "compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I)" es definido como un compuesto de fórmula general (I), en la cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en la cual la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es más elevada que la abundancia natural de deuterio, la cual es de aproximadamente 0,015 %. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I) la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es superior al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % u 80 %, preferentemente superior al 90 %, 95 %, 96 % o 97 %, incluso más preferentemente es superior al 98 % o 99 % en dicha o dichas posiciones. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio

en otra u otras posiciones deuteradas.

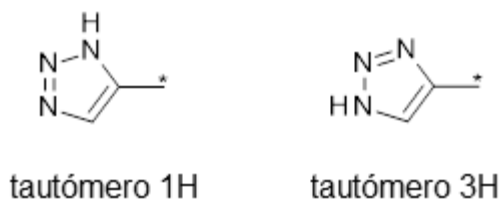
La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (tal como por ejemplo la acidez (C. L. Perrin, y col., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490), basicidad (C. L. Perrin y col., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641), lipofilicidad (B. Testa y col., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271)) y/o el perfil metabólico de la molécula y puede dar como resultado cambios en la relación de compuesto parental a metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden dar como resultado ciertas ventajas terapéuticas y, por ende, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Se han reportado índices reducidos de metabolismo y cambios metabólicos, en los que se cambia la relación de metabolitos (A. E. Mutlib y col., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco parental y a los metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o aumenta la formación de un metabolito deseado (por ejemplo Nevirapine: A. M. Sharma y col., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib y col., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos, el mayor efecto de la deuteración consiste en reducir la velocidad de aclaramiento sistémico. Como resultado, se aumenta la vida media biológica del compuesto. Los potenciales beneficios clínicos incluirían la capacidad de mantener la exposición sistémica similar con niveles máximos reducidos y niveles mínimos aumentados. Esto podría dar como resultado menor cantidad de efectos colaterales y aumento de la eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética / farmacodinámica del compuesto en particular. ML-337 (C. J. Wenthur y col., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun y col., WO2012/112363) son ejemplos de este efecto del deuterio. Aún otros casos han sido reportados en los cuales los índices reducidos de metabolismo dan como resultado un aumento de la exposición del fármaco sin cambiar la velocidad de aclaramiento sistémico (por ejemplo Rofecoxib: F. Schneider y col., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais y col., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requerimientos reducidos de dosificación (por ejemplo cantidad más baja de dosis o menor dosificación para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir cargas inferiores de metabolitos.

Un compuesto de fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos descritos con anterioridad sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse los compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) que tienen un cierto patrón de uno o más intercambios de hidrógeno por deuterio. Particularmente, el o los átomos de deuterio del compuesto o compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) se une o unen a un átomo de carbono y/o se localiza o localizan en aquellas posiciones del compuesto de fórmula general (I), las cuales son sitios de ataque para enzimas metabolizadoras tal como por ejemplo el citocromo P₄₅₀.

Cuando en el presente documento se usa la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y palabras similares, esto quiere decir un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato único o algo similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se hace referencia a un compuesto que es suficientemente fuerte como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación para obtener un agente terapéutico eficaz.

Adicionalmente, es posible que los compuestos de la presente invención existan como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto 1,2,3-triazol puede existir como un tautómero 1H o como un tautómero 3H, o incluso como una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, básicamente:



La presente invención incluye a todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros únicos, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, los cuales son definidos en cuanto a que por lo menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención es oxidado. La presente invención incluye a todos esos N-óxidos posibles.

La presente invención cubre además las formas útiles de los compuestos de la presente invención, tales como los metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, y/o co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, cuando los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo, como elemento estructural del reticulado cristalino de los compuestos. Es posible que la cantidad de disolventes polares, en particular de agua, exista en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, son posibles los hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc.* solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye a todos esos hidratos o solvatos.

Adicionalmente, es posible que los compuestos de la presente invención existan en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o que existan en la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, la cual es empleada habitualmente en farmacia, o la cual se emplea, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge y col. J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que tiene un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, la cual es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o "ácido mineral", tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico o ácido nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, benenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinadisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, o ácido tiociánico, por ejemplo.

Adicionalmente, otra sal adecuadamente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención la cual es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal sódica o potásica, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o de zinc, o una sal de amonio derivada de amoniaco o de una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilenodiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetil-glucamina, *N*-etil-glucamina, 1,6-hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol, o una sal con un ión amonio cuaternario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tal como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

Los expertos en la materia reconocerán adicionalmente que es posible que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados sean preparadas mediante reacción de los compuestos con un ácido inorgánico u orgánico apropiado por medio de cualquiera de una cantidad de procedimientos conocidos. Alternativamente, se preparan sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la presente invención haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con la base apropiada por medio de una variedad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye a todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales únicas, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier relación.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de los compuestos intermedios y de los ejemplos de la presente invención, cuando se menciona un compuesto como una forma de sal con la correspondiente base o ácido, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, como se obtiene mediante el respectivo procedimiento de preparación y/o purificación, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos de los nombres químicos o de las fórmulas estructurales relacionadas con las sales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica", o "*x* HCl", "*x* CF₃COOH", "*x* Na⁺", por ejemplo, significan una forma de sal, en la cual la estequiometría de dicha forma de sal no se especifica.

Esto es aplicable análogamente a los casos en que se han obtenido compuestos intermedios de la síntesis o compuestos ejemplares o sus sales, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con (si se define) composición estequiométrica desconocida.

Adicionalmente, la presente invención incluye a todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como un único polimorfo, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

El término "profármacos" aquí designa a los compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o

inactivos, pero que son convertidos (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de permanencia en el cuerpo.

De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en la cual:

- 5 R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;
 R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
 R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o hidroxilo;
 10 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
 R⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

De acuerdo con una tercera realización del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en la cual:

- 15 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciano;
 R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano o SF₅;
 R³ representa hidrógeno;
 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano o SF₅;
 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciano;

- 20 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

De acuerdo con una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en la cual:

- R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o SF₅;
 25 R³ representa hidrógeno;
 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o SF₅;
 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

Otras realizaciones del primer aspecto de la presente invención:

- 30 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;
 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

- 35 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciano;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

- 40 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;

5 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano o SF₅;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

10 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o SF₅;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

15 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o hidroxilo;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

20 R³ representa hidrógeno;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

25 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano o SF₅;

30 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o SF₅;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

35 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

40 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciano;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

- 5 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R¹ y R² o R² y R³ están ligados entre sí de tal manera que en forma conjunta forman un metilendioxi, etilendioxi, etilenoxi, trimetilenoxi o un grupo seleccionado entre:



- 10 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R¹ y R² o R² y R³ están ligados entre sí de tal manera que en forma conjunta forman un grupo metilendioxi, etilendioxi, etilenoxi o trimetilenoxi; y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

- 15 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R¹ y R² o R² y R³ están ligados entre sí de tal manera que en forma conjunta forman un grupo seleccionado entre:



- 20 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la cual:

R¹ y R² o R² y R³ están ligados entre sí de tal manera que en forma conjunta forman un grupo seleccionado entre:



- 25 y los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención incluye a un compuesto el cual se selecciona del grupo que consiste en:

1	[8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl](1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanona
2	1H-1,2,3-triazol-4-yl[8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]metanona
3	{8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona
4	{8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona
5	{8-[(3-clorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona
6	{8-[(2-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanona
7	{8-[(2-clorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanona
8	[8-[[3-(pentafluoro-lambda&sup>6&sup>-sulfanil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl](1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanona
9	{8-[(3,5-diclorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanona

(continuación)

10	[8-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
11	{8-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
12	{8-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
13	{8-[(3-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
14	{8-[(4-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
15	{8-[(2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
16	{8-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
17	3-[[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]benzonitrilo
18	{8-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
19	{8-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
20	{8-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
21	{8-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
22	{8-[(4-clorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
23	{8-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
24	{8-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
25	{8-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
26	{8-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
27	{8-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
28	{8-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
29	1H-1,2,3-triazol-5-il[8-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
30	{8-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
31	{8-[(3-bromofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
32	{8-[(2-bromofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
33	1H-1,2,3-triazol-5-il[8-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
34	[8-[[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
35	2-[[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]benzonitrilo
36	1H-1,2,3-triazol-5-il[8-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
37	{8-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
38	{8-[(4-bromofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
39	[8-(naftalen-1-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
40	[8-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
41	1H-1,2,3-triazol-5-il[8-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
42	1H-1,2,3-triazol-5-il[8-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
43	{8-[(4-nitrofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona

(continuación)

44	{8-[(3-nitrofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
45	1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
46	{8-[(2-nitrofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
47	{8-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
48	{8-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
49	{8-[(4-etilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
50	{8-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
51	{8-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
52	{8-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
53	{(1S)-8-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
54	[8-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
55	[8-(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
56	1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
57	{8-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
58	[8-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
59	1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,3,4-trifluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
60	2-flúor-5-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
61	{8-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
62	1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
63	{8-[(5-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
64	{8-[(2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
65	{8-[(5-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
66	[8-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
67	{8-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
68	2-cloro-6-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
69	[8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
70	{8-[(2-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
71	{8-[(2-cloro-3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
72	{8-[(4-flúor-2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
73	4-metoxi-3-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
74	4-cloro-3-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
75	5-({8-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico
76	5-({8-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico

En realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención cubre a las combinaciones de dos o más de las realizaciones antes mencionadas bajo el encabezamiento "otras realizaciones del primer aspecto de la presente

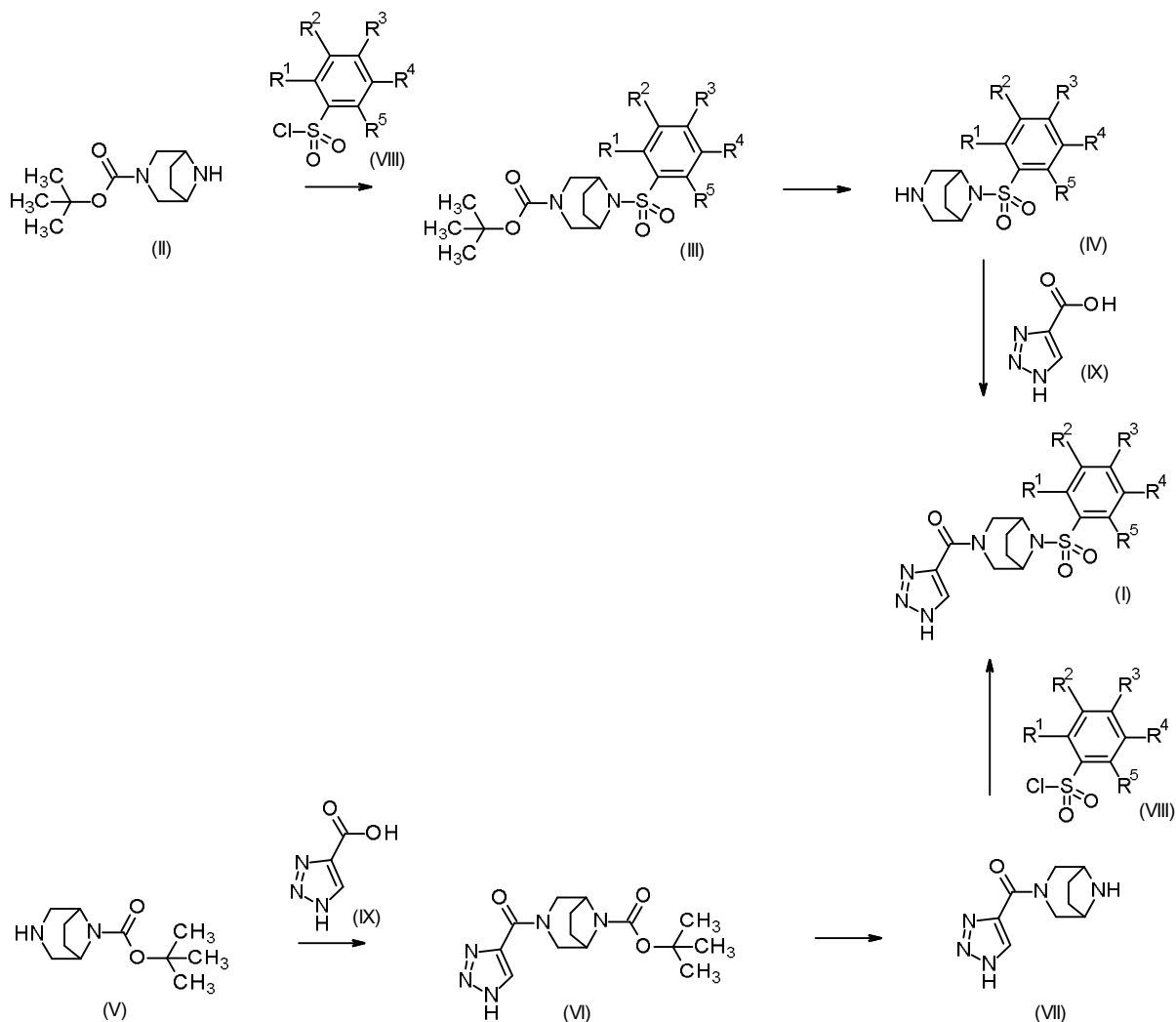
invención".

La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de los compuestos intermedios de la fórmula general (IV) o (VIII). La presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I) los cuales se desvelan en la Sección de Ejemplos de este texto, posteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema 1. El esquema y los procedimientos descritos a continuación ilustran las vías sintéticas a los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no tienen el propósito de ser una limitación. Queda claro para el experto en la materia que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en el esquema 1 puede ser modificado de diversas maneras. Por consiguiente, el orden de las transformaciones ejemplificadas en este esquema no tiene el propósito de ser una limitación. Adicionalmente, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución o formación y escisión de éteres conocidos por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad la cual permite la posterior interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la materia (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes.

En el esquema 1 se describen dos vías para la preparación de compuestos de fórmula general (I).



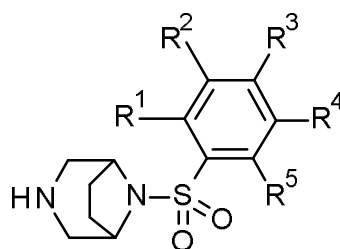
Esquema 1: Vía para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado como se proporcionó para la fórmula general (I), anteriormente.

Los materiales de partida requeridos para la realización de las secuencias sintéticas expuestas en el esquema 1, básicamente 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula (II)) y 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula (V)) son bien conocidos por el experto en la materia y se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo de Arkpharminc, Achemblock o ASM chemicals.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser ensamblados de acuerdo con el Esquema 1 a partir de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo de fórmula (II) el cual se puede hacer reaccionar en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, NMP o DCM a temperaturas de reacción que oscilan entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, con un cloruro de sulfonilo apropiado de fórmula general (VIII) en presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA, para formar el compuesto intermedio de sulfonamida protegido con Boc de fórmula general (III). El compuesto intermedio protegido con Boc (III) puede ser desprotegido en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo TFA en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM o DCE, o por ejemplo con HCl en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano y opcionalmente en presencia de agentes depuradores tales como agua para formar compuestos intermedios de fórmula general (IV). Los compuestos intermedios de fórmula general (IV) pueden ser convertidos en compuestos de fórmula general (I) de la presente invención mediante reacción con ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo HATU, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo DIPEA en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo NMP, DMF, DCM o THF a temperaturas de reacción que oscilan entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

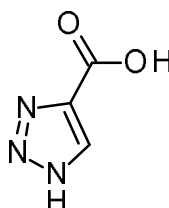
Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser sintetizados partiendo de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula (V)) mediante reacción con ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como por ejemplo HATU, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo DIPEA en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo NMP, DMF, DCM o THF a temperaturas de reacción que oscilan entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente para formar el compuesto intermedio (VI). La desprotección del compuesto intermedio (VI) es posible con ácidos adecuados, tal como por ejemplo TFA, en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM o DCE, o por ejemplo con HCl en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo dioxano. Se pueden convertir los compuestos intermedios de fórmula general (VII) en los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención mediante reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado de fórmula general (VIII) en presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, NMP o DCM a temperaturas de reacción que oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar los compuestos de fórmula general (I) como se define anteriormente, comprendiendo dichos procedimientos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (IV):



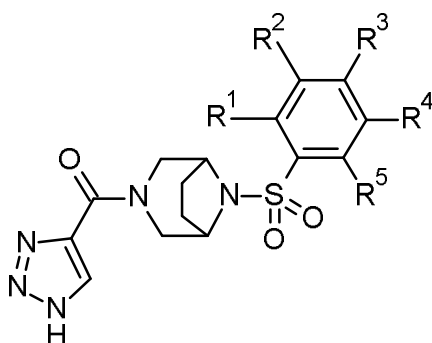
(IV),

en la cual R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, reaccione con un compuesto de fórmula (IX):



(IX),

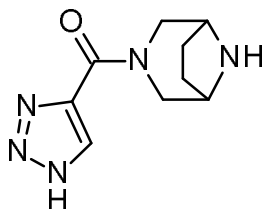
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):



(I),

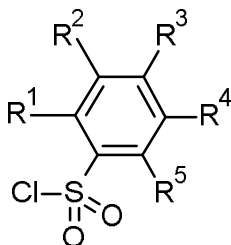
en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente.

- 5 De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar los compuestos de fórmula general (I) como se define anteriormente, comprendiendo dichos procedimientos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (VII):



(VII),

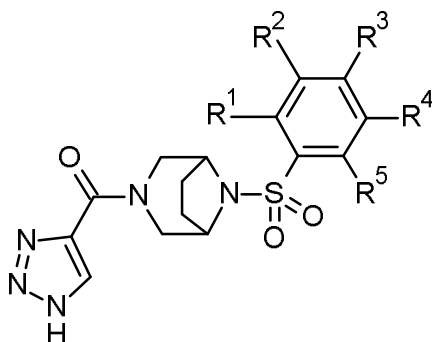
reaccione con un compuesto de fórmula general (VIII):



(VIII),

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente,

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):

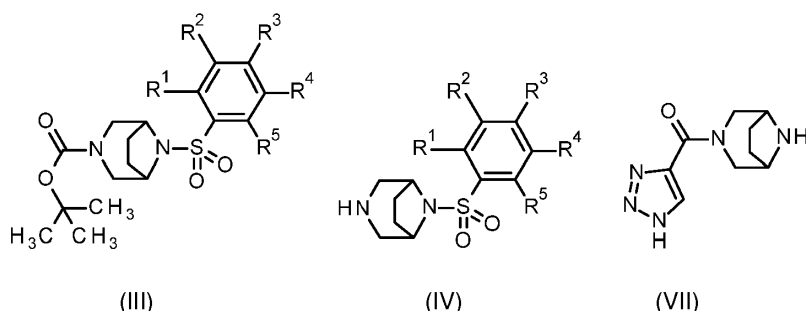


(I),

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente.

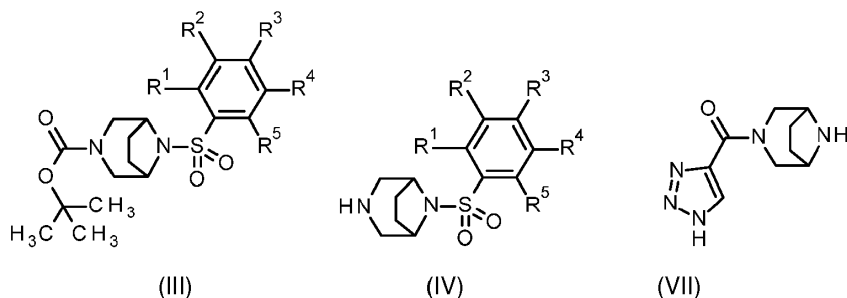
La presente invención abarca procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención de fórmula general (I), comprendiendo dichos procedimientos las etapas como se describe en la Sección Experimental del presente documento.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención abarca un compuesto de fórmula general (III), (IV) o (VII)



en las cuales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es diferente de hidrógeno.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención abarca el uso de un compuesto de fórmula general (III), (IV) o (VII)



en las cuales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es diferente de hidrógeno para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

La presente invención abarca los compuestos intermedios los cuales se desvelan en la Sección de Ejemplos de este texto, posteriormente.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden ser convertidos en cualquier sal, preferentemente en sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la materia. Similarmente, se puede convertir cualquier sal de un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la materia.

Indicaciones

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención demuestran un espectro de acción farmacológico valioso, el cual no pudo haber sido previsto. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente AKR1C3. Para gran parte del rango estructural reivindicado, estas sustancias muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 in vitro (valores de Cl_{50} inferiores a 10 nM) y predominantemente incluso Cl_{50} de alrededor de < 1 nM.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sus sales farmacéuticamente aceptables, o las mezclas de los mismos, para utilizar en el tratamiento o en la profilaxis de enfermedades.

El término "tratar" o "tratamiento" como se indica en este documento, se usa de manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mejorar la afección de, etc., una enfermedad o

trastorno, tales como los trastornos ginecológicos, trastornos hiperproliferativos, trastornos metabólicos o trastornos inflamatorios. El término "terapia" se entiende aquí que es sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir de o padecer una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o un desarrollo o avance de dichos estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

La presente invención se refiere a un procedimiento para utilizar los compuestos de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las mezclas de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades de mamíferos y de seres humanos, que incluyen, meramente a título enunciativo:

- trastornos ginecológicos,
- trastornos metabólicos,
- trastornos hiperproliferativos, y
- trastornos de inflamación.

Trastornos ginecológicos incluyen cualquier enfermedad, trastorno o afección ginecológica per se. El término incluye además, meramente a título enunciativo, por ejemplo trastornos, afecciones y enfermedades ginecológicas relacionadas con la endometriosis, trastornos, afecciones y enfermedades ginecológicas relacionadas con síndrome de ovario poliquístico (SOP), dismenorrea primaria y secundaria, dispareunia, madurez sexual prematura, fibroides uterinos, leiomiomas uterinos, y trastornos de sangrado uterino.

Ejemplos de *trastornos, afecciones y enfermedades ginecológicas relacionadas con la endometriosis* incluyen, meramente a título enunciativo: endometriosis como tal, adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en los que dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquécia; proliferación asociada con endometriosis; e hipersensibilidad pélvica.

Ejemplos de *trastornos, afecciones y enfermedades ginecológicas relacionadas con el síndrome de ovario poliquístico (SOP)* incluyen, meramente a título enunciativo: síndrome de ovario poliquístico (SOP) y síntomas asociados con ovario poliquístico, en los que dichos síntomas son en particular hiperandrogenismo, hirsutismo, acné, pérdida de cabello, fenotipo metabólico en SOP tal como obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteínemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, diabetes tipo II, obesidad.

Los trastornos metabólicos incluyen, meramente a título enunciativo, por ejemplo: hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteínemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, diabetes tipo II y obesidad, independientemente de SOP.

Los trastornos, afecciones y enfermedades hiperproliferativas incluyen, meramente a título enunciativo, por ejemplo: hiperplasia prostática benigna (HPB), tumores sólidos, tales como cánceres mamario, del tracto respiratorio, cerebral, de los órganos reproductivos, del tracto digestivo, del tracto urinario, ocular, hepático, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de *cánceres mamarios* incluyen, meramente a título enunciativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, y carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de *cánceres del tracto respiratorio* incluyen, meramente a título enunciativo, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, así como también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de *cánceres cerebrales* incluyen, meramente a título enunciativo, del tronco del encéfalo y glioma hipotalámico, astrocitoma de cerebelo y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como también tumor neuroectodérmico y de la glándula pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, meramente a título enunciativo cáncer testicular y cáncer de próstata dependiente de las hormonas e independiente de las hormonas incluyendo cáncer de próstata resistente a la castración.

Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, meramente a título enunciativo, cáncer de endometrio, de cuello uterino, de ovario, de vagina, y de vulva, así como también sarcoma uterino.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, meramente a título enunciativo, cánceres anal, colon, colorrectal, de esófago, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de la glándula salivar.

Los tumores del tracto urinario incluyen, meramente a título enunciativo, cánceres de vejiga, pene, riñón, y pelvis renal, uréter, uretral y cáncer renal papilar humano.

5 *Los cánceres oculares* incluyen, meramente a título enunciativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de *cánceres hepáticos* incluyen, meramente a título enunciativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

10 *Los cánceres de la piel* incluyen, meramente a título enunciativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, meramente a título enunciativo, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labio y de la cavidad bucal y célula escamosa.

Los linfomas incluyen, meramente a título enunciativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

15 *Las leucemias* incluyen, meramente a título enunciativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de células pilosas. Los sarcomas incluyen, meramente a título enunciativo, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma.

20 Los trastornos de inflamación incluyen, entre otros, por ejemplo: cualquier enfermedad, trastorno o afección inflamatoria per se, cualquier afección que tiene un componente inflamatorio asociado con la misma, y/o cualquier afección caracterizada por inflamación como un síntoma, incluyendo, entre otros, infección aguda, crónica, ulcerativa, específica, alérgica por patógenos, reacciones inmunes debidas a hipersensibilidad, cuerpos extraños entrantes, lesión física, e inflamación necrótica, y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la materia. Por lo tanto, el término también incluye, para los propósitos de esta invención, dolor inflamatorio, dolor general y/o fiebre.

25 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibromialgia, trastornos miofaciales, infecciones virales (por ejemplo gripe, resfrío común, herpes zóster, hepatitis C y SIDA), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, procedimientos quirúrgicos o dentales, cánceres (por ejemplo cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de próstata), artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio en la juventud, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus sistémico eritematoso,

30 vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, cicatrización de heridas, dermatitis, eccema, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerativa leve a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad cardíaca coronaria, sarcoidosis, dermatitis atópica y queloides y cualquier otra enfermedad con un componente inflamatorio. Los compuestos de la invención también pueden tener efectos que no están vinculados con mecanismos inflamatorios,

35 tal como en la reducción de la pérdida ósea en un sujeto. Las afecciones que pueden mencionarse en este aspecto incluyen la osteoporosis, osteoartritis, la enfermedad de Paget y/o enfermedades periodontales.

La presente invención, preferentemente, se refiere a un procedimiento para utilizar los compuestos de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para tratar

40 la endometriosis y el dolor asociado con endometriosis y sus síntomas, síndrome de ovario poliquístico, dermatitis atópica, queloides y cáncer de próstata incluyendo el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las mezclas de los mismos, para utilizar en

45 el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las mezclas de los mismos, para

50 el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las mezclas de los mismos, en un

55 procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de un compuesto de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente un medicamento, para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, en particular trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca un procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades, en particular trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación, usando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las mezclas de los mismos.

Estos trastornos (en particular trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación) han sido bien caracterizados en seres humanos, aunque también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden ser tratados mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas, en particular un medicamento, que comprende un compuesto de fórmula general (I), como se describe anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla del mismo, y uno o más excipientes), en particular uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

Adicionalmente, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas, en particular medicamentos, los cuales comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su utilización para los propósitos antes mencionados.

La presente invención provee además medicamentos los cuales comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, y la utilización de los mismos para los propósitos antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, los mismos se pueden administrar en forma adecuada, por ejemplo mediante la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, de la conjuntiva o por la vía ótica, o como un implante o dispositivo de uso endoluminal ("stent").

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en formas adecuadas de administración para estas vías de administración.

Es posible que los compuestos de acuerdo con la invención tengan actividad sistémica y/o local. A tal fin, los mismos se pueden administrar en forma adecuada, tal como, por ejemplo, por medio de la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, de la conjuntiva, por la vía ótica o como un implante o stent.

Para estas vías de administración, es posible que los compuestos de acuerdo con la invención sean administrados en formas adecuadas de administración.

Para la administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención en formas de dosificación conocidas en la técnica que administren los compuestos de la invención en forma rápida y/o en forma modificada, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos de liberación controlada o entéricos que se disuelven con un retardo o que son insolubles), comprimidos de desintegración oral, películas/ obleas, películas/ liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

Puede realizarse la administración parenteral evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, inter alia, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Los ejemplos los cuales son adecuados para otras vías de administración son las formas farmacéuticas para inhalación [entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, esprays nasales; comprimidos/

películas/ obleas/ cápsulas para la administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; gotas oculares, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas óticas, esprays óticos, polvos óticos, enjuagues óticos, tampones óticos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mixturae agitandae), suspensiones lipófilas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser incorporados en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de manera conocida per se mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- 10 • rellenos y portadores (por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- bases para ungüentos (por ejemplo vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- 15 • disolventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de longitud de cadena mediana, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tal como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tal como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitán (tal como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tal como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxetileno,
- 20 éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tal como, por ejemplo, Pluronic®),
- tampones, ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido sódico, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de la isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro sódico),
- 25 • adsorbentes (por ejemplo sílices altamente dispersas),
- agentes de aumento de la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tal como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, glicolato almidón sódico (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),
- 30 • reguladores del flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tal como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo azúcar, goma laca) y formadores de películas para películas o membranas de difusión las cuales se disuelven rápidamente o en forma modificada (por ejemplo polivinilpirrolidonas (tal como, por ejemplo, Kollidon®), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato - acetato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®)),
- 35 • materiales de cápsula (por ejemplo gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- polímeros sintéticos (por ejemplo poliláctidos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos (tal como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tal como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes de polivinilo, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- 40 • plastificantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de la penetración,
- 45 • estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato sódico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato sódico),

- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- agentes saborizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor y/u olor.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica, la cual comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente adecuado(s), y se refiere a su utilización de acuerdo con la presente invención.

Dosificación

Sobre la base de técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de, en particular, trastornos ginecológicos, trastornos metabólicos, trastornos hiperproliferativos y trastornos de inflamación, mediante ensayos de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de principios activos o medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosis eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo que se deberá administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto en particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

La cantidad total del principio activo que será administrada generalmente oscilará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles oscilarán entre una dosificación de una a tres veces al día y una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Adicionalmente, es posible que "feriados farmacológicos", en los cuales un paciente no reciba la dosis de un fármaco durante un cierto período de tiempo, sean beneficiosos para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Es posible que una dosificación unitaria contenga entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y pueda administrarse una o más veces por día o menos de una vez por día. La dosificación diaria promedio para la administración por inyección, incluyendo las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación recta diario promedio será preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio será preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario promedio será preferentemente entre 0,1 y 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será, preferentemente, aquella requerida para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario promedio será, preferentemente, entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Naturalmente, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la severidad de la afección según lo determinado por el especialista en diagnóstico interviniente, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y factores similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición del mismo farmacéuticamente aceptable pueden ser determinados por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Combinaciones

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser utilizados por sí solos o, si es necesario, en combinación con otros compuestos activos.

El término "combinación" en la presente invención se usa del modo conocido por los expertos en la materia, siendo posible que dicha combinación sea una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Se usa una "combinación fija" en la presente invención como es sabido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que, por ejemplo, un primer principio activo, tal como uno o más compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, y un principio activo adicional están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en una unidad sin estar mezclados.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se emplea como es sabido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la cual el primer principio activo y el principio activo adicional están presentes por separado. Es posible que los componentes de la combinación no fija o kit de partes sean administrados por separado, en forma consecutiva, en forma simultánea, en forma concurrente o escalonados cronológicamente.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención y por lo menos uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos antes mencionados. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más otros ingredientes farmacéuticamente activos en los que la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención abarca además a dichas combinaciones farmacéuticas.

Particularmente, la presente invención abarca una combinación farmacéutica, la cual comprende:

- uno o más primeros principios activos, en particular compuestos de fórmula general (I) como se define anteriormente, y
- uno o más principios activos adicionales como se describe más adelante.

En general, los principios activos adicionales incluyen, meramente a título enunciativo por ejemplo: sustancias antibacterianas (por ejemplo, penicilinas, vancomicina, ciprofloxacina), antivirales (por ejemplo, aciclovir, oseltamivir) y antimicóticas (por ejemplo, naftifina, nistatina) y gamma globulinas, compuestos inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona), ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac, celecoxib, colchicina).

Adicionalmente por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser combinados con *agentes terapéuticos hormonales conocidos*.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación o como co-medicación con anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales pueden ser administrados por vía oral, subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo como Anticonceptivos Orales Combinados (AOC) o Pastillas de Progestina solamente (PPS) o dispositivos que contienen hormonas tales como implantes, parches o anillos intravaginales.

Los AOC incluyen, meramente a título enunciativo, pastillas anticonceptivas o un procedimiento anticonceptivo que incluye una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestógeno (progestina). La parte estrógena es en la mayoría de los AOC etinilestradiol. Algunos AOC contienen estradiol o valerato de estradiol.

Dichos AOC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, acetato de etinodiol, norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest, o acetato de nomegestrol.

Las pastillas anticonceptivas incluyen, por ejemplo, meramente a título enunciativo Yasmin, Yaz, ambas contienen etinilestradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova que contienen levonorgestrel y etinilestradiol; Marvelon que contiene etinilestradiol y desogestrel; Valette que contiene etinilestradiol y dienogest; Belara y Enriqa que contienen etinilestradiol y acetato de clormadinona; Qlaira que contiene valerato de estradiol y dienogest como principios activos; y Zoely que contiene estradiol y nomegestrol.

PPS son pastillas anticonceptivas que contiene solamente progestógenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Son conocidas coloquialmente como mini píldoras.

Las PPS incluyen, meramente a título enunciativo Cerazette que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas de Progesterona Solamente son los dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo Mirena Jaydess, Kyleeny que contiene levonorgestrel, o inyectables, por ejemplo Depo-Provera que contiene acetato de medroxiprogesterona, o implantes, por ejemplo Implanon que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo los cuales son adecuados para una combinación con los compuestos de la presente invención son los anillos vaginales tal como Nuvaring que contiene etinilestradiol y etonogestrel, o sistemas transdérmicos tales como los parches anticonceptivos, por ejemplo Ortho-Evra que contiene etinilestradiol y norelgestromina o Apleek (Lisvy) que contiene etinilestradiol y gestodeno.

Una realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de fórmula general (I) en combinación con un AOC o un PPS u otras formas de Progestina solamente así como también anillos vaginales o parches anticonceptivos según lo mencionado anteriormente.

Además de los medicamentos bien conocidos los cuales ya están aprobados y se encuentran en el mercado, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con inhibidores de la familia de purinoceptores P2X (P2X3, P2X4), con inhibidores de IRAK4 y con antagonistas del receptor EP4 prostanoide.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con agentes farmacológicos para endometriosis, destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o condiciones

de dolor general y/o que interfieren con la proliferación endometriósica y síntomas asociados con la endometriosis, básicamente con los inhibidores de la prostaglandina E sintasa microsómica (mPGES-1 o PTGES) y con anticuerpos de bloqueo funcionales del receptor de prolactina y con inhibidores de quimasa.

Para la terapia tumoral otros principios activos incluyen, meramente a título enunciativo por ejemplo: 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina, alectinib, alemtuzumab, ácido alendróico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol-ditioleona, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, apreptant, arcitumomab, arglabina, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato de calcio, levofofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carboquona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clometina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, cobimetinib, copanlisib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina difitox, denosumab, depreotido, desloreline, dianhidrogalactitol, dextrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato deliptinio, elotuzumab, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosapreptant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulador de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreótido, lansoprazol, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuporelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartogastim, necitumumab, nedaplatino, nelarabina, ácido neridróico, netupitant/palonosetron, pentetrotido de nivolumab, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nintedanib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, olaparib, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetron, oprelvekina, orgoteína, orilotimod, osimertinib, oxaliplatino, oxiconona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica con p53, paclitaxel, palbociclib, palifermina, semilla de paladio-103, palonosetron, ácido pamidróico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedróico, etidronato de renio-186, rituximab, rolapitant, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, satumomab, secretina, siltuximab, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, stanazolol, estreptozocina, sunitinib, talapofina, talimogene laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleuquina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octeótido, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrafosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tiotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledróico, zorubicina.

Para el tratamiento del cáncer de próstata la presente invención abarca, en particular, una combinación farmacéutica la cual comprende principios activos adicionales utilizados para el tratamiento del cáncer de próstata incluyendo, meramente a título enunciativo:

- antiandrógenos por ejemplo Flutamida (Eulexin), Bicalutamida (Casodex), Nilutamida (Nilandron), Enzalutamida (Xtandi), ODM-201.
- Inhibidores de CYP17A1, por ejemplo, abiraterona y metabolitos de abiraterona,
- Inhibidores de 5 alfa reductasa, por ejemplo finasterida o dutasterida.

- terapias de privación androgénica (TDA) incluyendo antagonistas de GNRHa y GNRH, agonistas de LHRH, por ejemplo Leuprólido (Lupron, Eligard), Goserelina (Zoladex), Triptorelina (Trelstar), Histrelina (Vantas) o agonistas de LHRH, por ejemplo Degarelix. Las terapias de privación androgénica (TDA) pueden ser administradas por sí solas o en forma conjunta con antiandrógenos, inhibidores de la 5 alfa reductasa, o inhibidores de CYP17A1.

Para la prevención y el tratamiento de cánceres los cuales son resistentes a agentes quimioterapéuticos, en particular, a antraciclinas de la presente invención particularmente abarca una combinación farmacéutica, la cual comprende agentes quimioterapéuticos que comprenden un grupo oxo, el cual puede ser reducido mediante la actividad enzimática de AKR1C3 como principio activo adicional. Un ejemplo para ese tipo de agentes quimioterapéuticos son las antraciclinas, tales como, entre otras, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina e idarubicina. De acuerdo con la invención los compuestos de la presente invención son administrados junto con el agente quimioterapéutico, en particular, con una antraciclina.

Para la prevención y tratamiento de los efectos secundarios relacionados con los tratamientos con antraciclinas tal como cardiomiopatía, la presente invención abarca, en particular, una combinación farmacéutica, la cual comprende antraciclinas como principio activo adicional.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las formas de picos de RMN son indicadas a medida que aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

Los datos de RMN ^1H de los ejemplos seleccionados se encuentran enlistados en forma de listas de picos de RMN ^1H . Para cada pico de señal, se proporciona el valor δ en ppm, seguido por la intensidad de señal, reportada entre paréntesis. Los pares de intensidades de señal-valor δ de picos diferentes están separados por comas. Por lo tanto, se describe una lista de picos mediante la forma general: δ_1 (intensidad₁), δ_2 (intensidad₂), δ_i (intensidad_i), δ_n (intensidad_n).

La intensidad de una señal pronunciada se ajusta bien a la altura (en cm) de la señal en un espectro de RMN impreso. Cuando se compara con otras señales, esta información puede ser vinculada con las relaciones reales de las intensidades de señal. En el caso de las señales amplias, se muestra más de un pico, o el centro de la señal junto con su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa exhibida en el espectro. Una lista de picos de RMN ^1H es similar a una lectura clásica de RMN ^1H , y por ende contiene generalmente todos los picos enlistados en una interpretación clásica de RMN. Adicionalmente, de manera similar a las impresiones clásicas de RMN ^1H , las listas de picos pueden mostrar señales de disolventes, señales derivadas de estereoisómeros de compuestos objetivo (también objeto de la invención), y/o picos de impurezas. Los picos de estereoisómeros, y/o picos de impurezas se muestran, generalmente, con una intensidad más baja en comparación con los picos de los compuestos objetivo (por ejemplo, con una pureza de >90 %). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del procedimiento de manufactura en particular, y por ende, sus picos pueden ayudar a identificar la reproducción de nuestro procedimiento de manufactura sobre la base de "huellas de subproductos". Un experto que calcula los picos de los compuestos objetivo mediante procedimientos conocidos (MestReC, simulación ACD, o mediante el uso de valores esperados empíricamente evaluados), puede aislar los picos de compuestos objetivo según lo requerido, opcionalmente usando filtros adicionales de intensidad. Ese tipo de operación sería similar a la detección de picos en la interpretación clásica de RMN ^1H . Se puede encontrar una descripción detallada del reporte de datos de RMN en forma de listas de picos en la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" [Cita de Datos de Listas de Picos de RMN dentro de las Solicitudes de Patentes] (compárese Research Disclosure Database Number 605005 [Número de Base de Datos de Descripción de Investigaciones], 2014, 01 de agosto, 2014, o <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). En la rutina de detección de picos, como se describe en el Número de Base de Datos de las Descripciones de Investigaciones 605005, puede ajustarse el parámetro "Altura Mínima" ["MinimumHeight"] entre 1 % y 4 %. Dependiendo de la estructura química y/o dependiendo de la concentración del compuesto medido, puede ser razonable ajustar el parámetro "Altura Mínima" <1 %.

Se generaron los nombres químicos usando el programa informático ACD/Nombre de ACD/Labs. En algunos casos, se emplearon nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles en lugar de los nombres generados por ACD/Nombre.

La siguiente tabla 1 muestra una lista de las abreviaturas empleadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos en la medida en que no sean explicadas dentro del cuerpo del texto. Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la materia.

Tabla 1: Abreviaturas

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético (ácido etanoico)

(continuación)

Abreviatura	Significado
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
amp	amplio (señal de RMN ¹ H)
cat.	catalítico
conc.	concentrado
CI	ionización química
d	doblete
DAD	detector con arreglo de diodos
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dd	doblete doble
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dt	tripleto doble
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ELSD	Detector Evaporativo de Dispersión de Luz
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
equiv.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización (ES)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HBTU	hexafluorofosfato de (o-benzotriazol-10-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL-EM	cromatografía líquida- espectrometría de masas
m	múltipleto
min	minuto(s)

(continuación)

Abreviatura	Significado
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: desviaciones químicas (δ) se proporcionan en ppm. Se corrigieron las desviaciones químicas ajustando la señal de DMSO a 2.50 ppm a menos que se indique lo contrario.
PDA	Arreglo de Fotodiodos
Pd/C	paladio sobre carbón activado
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd(dba) ₂	bis(dibencilidenoacetona)paladio
q	cuatriplete
t.a. o ta o TA	temperatura ambiente
rac	racémico
Tr	tiempo de retención (según lo medido ya sea con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
sat.	saturado
SIBX	ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado
SM	material de partida
SQD	Detector de Cuadrúpulo Único
t	triplete
T3P	anhídrido propilfosfónico
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS	dimetilsililo de <i>terc</i> -butilo
TBTU	tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
td	triple-doblete
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales per se para el experto en la materia.

Los diversos aspectos de la invención descrita en esta solicitud son ilustrados mediante los siguientes ejemplos los

cuales no tienen el propósito de limitar la invención de ninguna manera.

Los experimentos de ensayos ejemplares descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se encuentra limitada a los ejemplos brindados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PARTE GENERAL

- 5 Todos los reactivos, para los cuales no se describe la síntesis en la parte experimental, están disponibles en el mercado, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia.

Los compuestos y compuestos intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la materia y pueden existir diversas maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no sea necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos pueden ser purificados por cristalización. En algunos casos, pueden eliminarse las impurezas por agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden ser purificados por cromatografía, particularmente por cromatografía en columna flash, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preempaquetados, por ejemplo cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden ser purificados mediante HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con detector con arreglo de diodos y/o espectrómetro de masas con ionización por electropulverización en línea en combinación con una columna en fase inversa pre-empaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo los cuales pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

En algunos casos, los procedimientos de purificación como se describe anteriormente pueden proveer aquellos compuestos de la presente invención los cuales poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es suficientemente básico, una sal trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Una sal de este tipo puede ser ya sea transformada en su base libre o en su forma de ácido libre, respectivamente, mediante diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia, o puede utilizarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (por ejemplo sal, base libre etc.) de un compuesto de la presente invención como es aislada y como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la cual se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico a fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Procedimientos Estándares de UPLC-MS

Se llevó a cabo UPLC-MS analítica como se describe a continuación. Las masas (m/z) son reportadas de la ionización por electropulverización en modo positivo a menos que se indique el modo negativo (ESI-). En la mayoría de los casos, se usa el procedimiento 1. En caso contrario, se indica.

35 Procedimiento 1:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % vol de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Procedimiento 2:

40 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2 % vol amoníaco acuoso (32 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Procedimiento 3:

45 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 50x2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Procedimiento 4:

50 Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7µm 2,1x50 mm; Temperatura: 60 °C; disolvente A: Agua + Ácido Fórmico al 0,1 %; disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 99 % A a 1 % A (1,6 min) a 1 % A (0,4 min) ; Flujo: 0,8 ml/min; Volumen de Inyección: 1,0 µl (0,1 mg-1mg/ml de Concentración de la Muestra); Detección: Región de PDA Scan 210-400 nm - más longitud de onda fija 254 nm; MS ESI (+), Zona explorada (Scan Region) 170-800 m/z

Procedimiento 5:

Sistema: Waters Acquity UPC2: Bomba Binaria (Solvent Manager), Automuestreador (Sample Manager), Gestor de Columna (Column Manager), PDA, QDa MS; Columna: Viridis BEH 2-EP 5µm 100x4.6 mm; disolvente: A = CO₂ B= Metanol +0,5 % Vol. NH₃ (32 %); Flujo: 4,0 ml/min; Gradiente: 0-7 min 5-55 % B; Presión: 100 bar; Temperatura: 40 °C; Detección: DAD 254 nm

5 **Cromatografía preparativa en sistemas de HPLC:**

Para la purificación de algunos compuestos intermedios y ejemplos, se utilizaron sistemas de fase inversa o fase normal preparativos. Los sistemas disponibles eran: Labomatic, Bomba: HD-5000, Colector de Fracciones: LABOCOL Vario-4000, Detector de UV: Knauer UVD 2.1S; Columna: Chromatorex RP C18 10µm 125x30 mm, eluyente: A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol (99 %), eluyente B: acetonitrilo; detección: UV 254 nm; software: SCPA PrepCon5.

- 10 Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Automuestreador (Sample Manager) 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Columna: XBrigde C18 5µm 100x30 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol, eluyente B: acetonitrilo; flujo: 50 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección: zona explorada DAD 210-400 nm; EM ESI+, ESI-, zona explorada 160-1000 m/z.

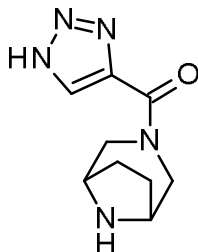
- 15 Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Automuestreador (Sample Manager) 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; Columna: XBrigde C18 5µm 100x30 mm; eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2 % vol. (32 %), eluyente B: acetonitrilo; flujo: 50 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección: zona explorada por DAD 210-400 nm; EM ESI+, ESI-, zona explorada 160-1000 m/z.

Cromatografía en Columna sobre Gel de Sílice:

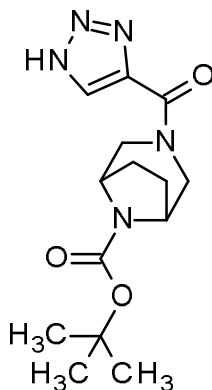
- 20 Para la purificación de algunos compuestos intermedios y ejemplos, se llevó a cabo una cromatografía en columna ("cromatografía ultrarrápida") sobre gel de sílice usando dispositivos (Isolera®) de la compañía Biotage. Se emplearon cartuchos prellenados con gel de sílice en diferentes tamaños, por ejemplo, Cartucho SNAP, KP_SIL" de la compañía Biotage o "columna flash de Interchim Puriflash Silica HP 15UM" de la compañía Interchim.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - COMPUESTOS INTERMEDIOS**Intermedio 1**

- 25 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona



Etapla 1.1: 3-(1H-1,2,3-triazol-4-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

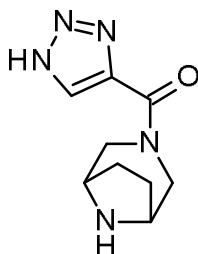


- 30 A una solución en agitación de 500 mg (2,36 mmol) de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo en 12 ml de NMP se le añadieron 532 mg de ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (4,71 mmol, 2 equiv.), 1,23 ml de DIPEA (7,07 mmol, 3 equiv.) y 1,791 g de HATU (4,71 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante toda la noche a TA, la solución se sometió a HPLC preparativa para proporcionar 378 mg (52 %) de 3-(1H-1,2,3-triazol-4-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo.

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 308 [M+H]⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,43 (9H), 1,53 - 1,72 (2H), 1,83 (2H), 2,92 (1H), 3,33 (1H), 4,14 (1H), 4,21 (1H), 4,30 (1H), 4,40 (1H), 8,29 (1H), 15,22 (1H).

Etapla 2: 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona



5

A una solución en agitación y enfriada (baño de hielo) de 272 mg (887 μmol) de 3-(1H-1,2,3-triazol-4-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo en 6 ml de DCM se le añadieron 0,3 ml de agua y 3 ml de TFA. Después de 3 h, se evaporó la mezcla al vacío, se trituró con tolueno y se volvió a evaporar para proporcionar 376 mg de (200 %) 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona en bruto como aducto de TFA el cual se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente.

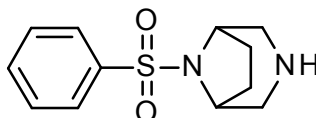
10

SFC-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,74 min; EM (ESIpos): m/z = 208 [M+H]⁺

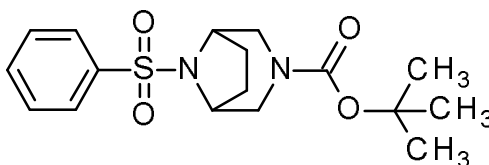
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,67 - 2,00 (4H), 3,19 (1H), 3,61 (1H), 4,11 (2H), 4,40 (1H), 4,70 (1H), 8,40 (1H).

Intermedio 2

15 8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano



Etapla 2.1: 8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo



20

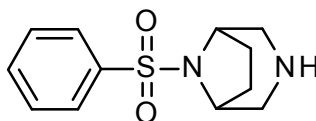
A una solución en agitación de 100 mg (0,47 mmol) de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo en 2ml de DCE se le añadieron a TA 246 μl de DIPEA (1,41 mmol, 3 equiv.) y 90 μl de cloruro de bencenosulfonylo (125 mg, 0,71 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó la mezcla durante toda la noche a TA. Se lavó la fase orgánica tres veces con solución de NaHCO₃ acuosa (10 %) y dos veces con agua, se secó y se evaporó para proporcionar 168 mg (101 %) del compuesto del título.

25

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 353 [M+H]⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,19 (2H), 1,36 (11H), 2,87 (1H), 3,01 (1H), 3,75 (2H), 4,19 (2H), 7,60 (2H), 7,70 (1H), 7,87 (2H).

Etapla 2.2: 8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano



30

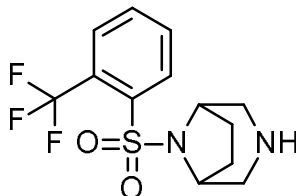
A una solución en agitación de 166 mg (0,47 mmol) de 8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo en 1 ml de DCM se le añadieron a TA 0,1 ml de agua y 3 ml de TFA. Después de 3 h, se evaporó la mezcla al vacío, se volvió a disolver en *tert*-butanol y se liofilizó para proporcionar 171 mg (143 %) de 8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano en bruto como aducto de TFA el cual se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente.

CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,54 min; EM (ESIpos): m/z = 253 [M+H]⁺

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,40 (2H), 1,77 (2H), 3,19 - 3,51 (4H), 4,37 (2H), 7,55 - 7,66 (2H), 7,74 (1H), 7,90 (1H), 8,25 - 9,50 (2H).

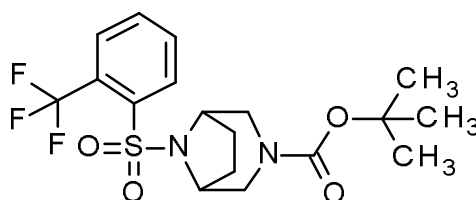
Intermedio 3

8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano



5

Etapla 3.1: 8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



10

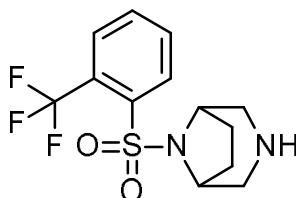
A una solución en agitación de 4,246 g (20 mmol) de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo en 100 ml de DCM se le añadieron 14 ml de DIPEA (80 mmol, 4 equiv.) y 9,78 g de cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonylo (40,0 mmol, 2 equiv.) y se agitó la mezcla durante toda la noche a TA. Se retiró la fase orgánica al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexano) para proporcionar 8,18 g (97 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 365 [M-*t*Bu+H] $^+$

15

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,38 (9H), 1,51 - 1,71 (4H), 2,83 (1H), 3,01 (1H), 3,76 (2H), 4,23 (2H), 7,91 (2H), 8,05 (1H), 8,27 (1H).

Etapla 3.2: 8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano



20

A una solución en agitación de 8 g (19,45 mmol) de 8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo en 64 ml de DCM se le añadieron 3,3 ml de agua y 64 ml de TFA. Después de 3 h, se evaporó la mezcla al vacío, se trituró con tolueno y se volvió a evaporar. Se volvió a disolver el residuo en DCM, se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 (10 %) y agua y se secó la fase orgánica y se evaporó para proporcionar 6,20 g (95 %) del compuesto del título 8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.

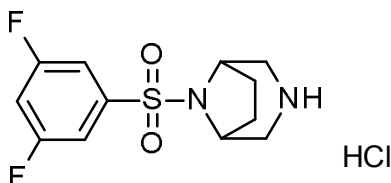
CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,69 min; EM (ESIpos): m/z = 321 [M+H] $^+$

25

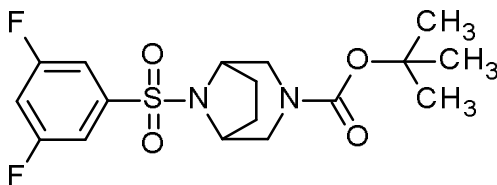
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,54 (2H), 1,79 (2H), 2,60 (2H), 2,71 (2H), 4,02 (2H), 7,90 (2H), 8,03 (1H), 8,27 (1H).

Intermedio 4

Clorhidrato de 8-[[3,5-difluorofenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1:1)



Etapla 4.1: 8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo

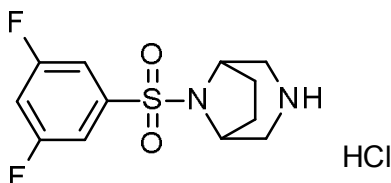


A una solución en agitación de 100 mg (0,47 mmol) de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo en 2 ml de DCE se le añadieron a TA 246 μ l de DIPEA (1,41 mmol, 3 equiv.) y 150 mg de cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonyl (0,71 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó la mezcla durante toda la noche a TA. Se lavó la fase orgánica tres veces con solución acuosa de NaHCO_3 (10 %) y una vez con agua, se secó y evaporó para proporcionar 188 mg (103 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,34 min; EM (ESIpos): m/z = 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,30 (2H), 1,38 (9H), 1,45 (2H), 2,89 (1H), 3,03 (1H), 3,76 (2H), 4,29 (2H), 7,68 (3H).

Etapla 4.2: Clorhidrato de 8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1:1)



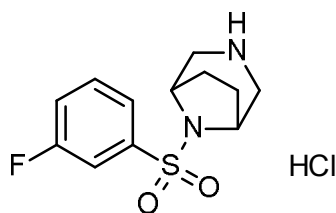
A una solución en agitación de 183 mg (0,47 mmol) de 8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo en 3 ml de etanol se le añadieron con enfriamiento con hielo 1,8 ml de HCl 4 M en dioxano (7 mmol, 15 equiv.) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se añadió otro 1 ml de HCl 4 M en dioxano y después de 3 h se agitó a TA, se evaporó la mezcla al vacío y se liofilizó a partir de *tert*-butanol para proporcionar 157 mg (103 %) del compuesto del título clorhidrato de 8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1:1).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,64 min; EM (ESIpos): m/z = 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

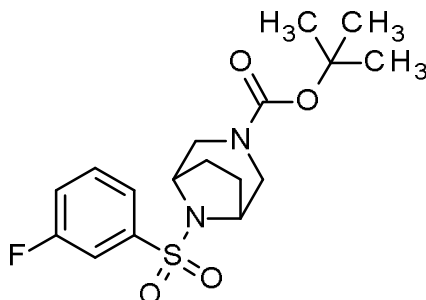
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,54 (2 H) 1,94 (2 H) 3,11 (2 H) 3,18 (2 H), 4,45 (2 H) 7,72 (3 H), 8,87 - 9,92 (2H)

Intermedio 5

Clorhidrato de 8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1:1)



Etapla 5.1: 8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo



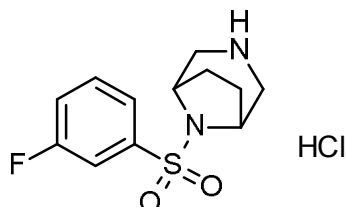
A una solución en agitación de 500 mg (2,36 mmol) de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo en

DCM se le añadieron 1,6 ml de DIPEA (9,4 mmol, 4 equiv.) y 380 µl de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (2,82 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó la mezcla durante toda la noche a TA. Se retiró la fase orgánica al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexano) para proporcionar 844 mg (97 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 315 M-t-Bu⁺

5 RMN ¹H (400MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 7,68 (1H), 7,58 (1H), 7,51 (1H), 7,35 - 7,28 (1H), 4,19 (2H), 3,93 (1H), 3,77 (1H), 3,19 - 2,96 (2H), 1,69 - 1,54 (4H), 1,44 (s, 9H)

Etapas 5.2: clorhidrato de 8-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1:1)



10 A una solución en agitación de 840 mg (2,27 mmol) de 8-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato en 10 ml de etanol se le añadieron 8,5 ml de HCl 4 M en dioxano (34 mmol, 15 equiv.) y se agitó la mezcla durante 72 h a TA. Se evaporó la mezcla al vacío, se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 735 mg (105 %) del compuesto del título clorhidrato de 8-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (1:1).

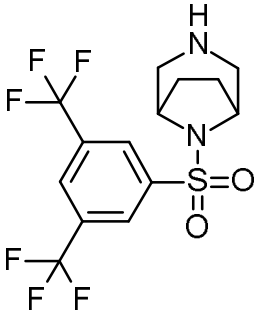
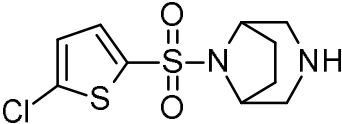
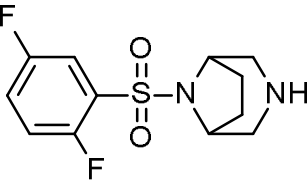
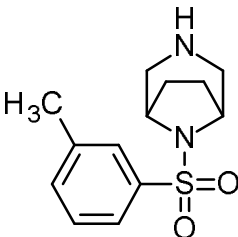
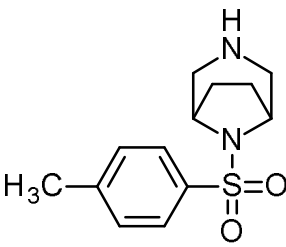
CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 271 [M+H]⁺

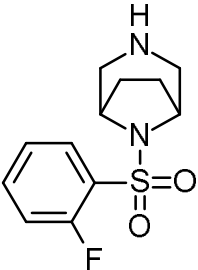
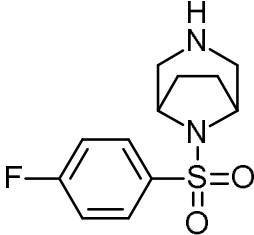
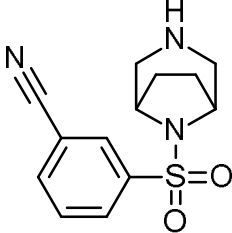
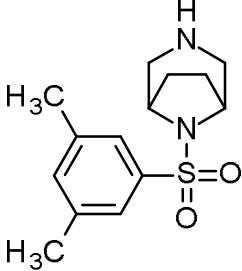
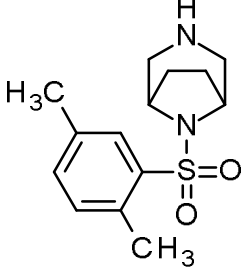
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,36 - 1,54 (2 H) 1,81 - 1,97 (2 H) 2,98 - 3,13 (2 H) 3,13 - 3,25 (2 H), 4,40 (2 H) 7,57 - 7,65 (1 H), 7,66 - 7,73 (1 H) 7,73 - 7,83 (2 H), 9,10 - 9,90 (1H)

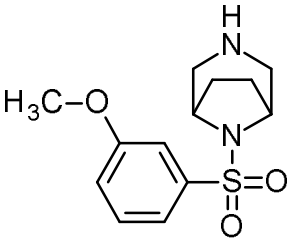
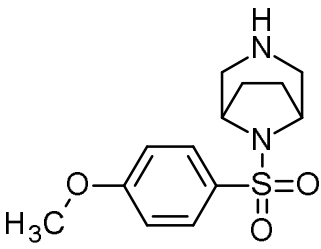
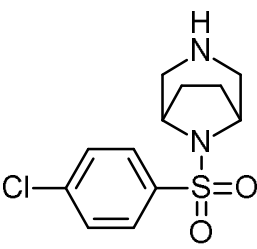
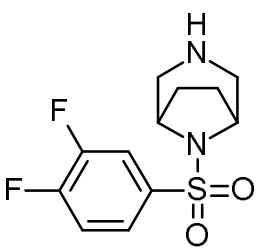
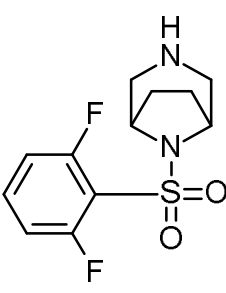
Se sintetizaron los siguientes compuestos intermedios de manera análoga a los procedimientos proporcionados para los compuestos intermedios 2 a 5 usando el cloruro de sulfonilo apropiado.

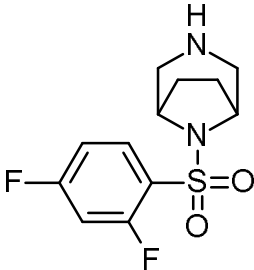
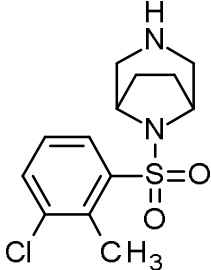
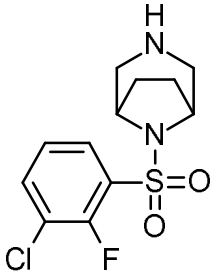
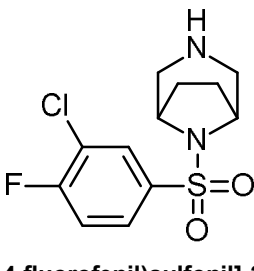
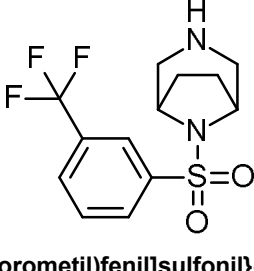
Intermedio	Estructura Nombre IUPAC	CL-EM
6	8-[(2-clorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,56 min; EM (ESIpos): m/z = 288 [M+H] ⁺
7	8-[[3-(pentafluoro-lambda⁶-sulfanil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,77 min; EM (ESIpos): m/z = 379 [M+H] ⁺
8	8-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,75 min; EM (ESIpos): m/z = 322 [M+H] ⁺

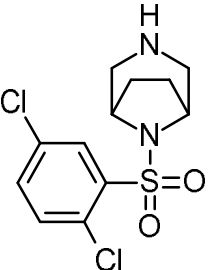
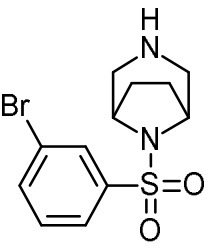
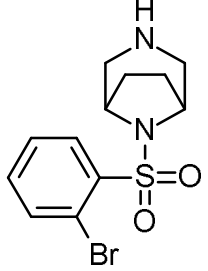
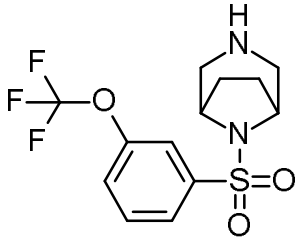
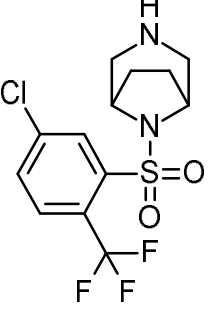
(continuación)

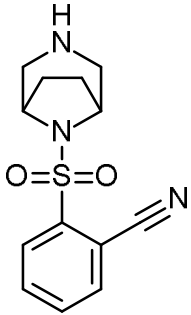
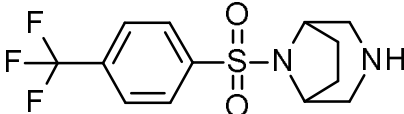
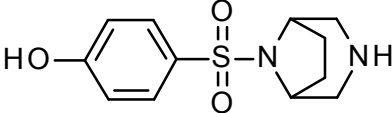
Intermedio	Estructura Nombre IUPAC	CL-EM
9	 8-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,92 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H] ⁺
10	 8-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,61 min; EM (ESIpos): m/z = 293 [M+H] ⁺
11	 8-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 289 [M+H] ⁺
12	 8-[(3-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,72 min; EM (ESIpos): m/z = 268 [M+H] ⁺
13	 8-[(4-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,72 min; EM (ESIpos): m/z = 268 [M+H] ⁺

14	 8-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,66 min; EM (ESIpos): m/z = 271 [M+H] ⁺
15	 8-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,66 min; EM (ESIpos): m/z = 272 [M+H] ⁺
16	 3-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ilsulfonyl]benzonitrilo	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,63 min; EM (ESIpos): m/z = 278 [M+H] ⁺
17	 8-[(3,5-dimetilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 281 [M+H] ⁺
18	 8-[(2,5-dimetilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,66 min; EM (ESIpos): m/z = 281 [M+H] ⁺

19	 8-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,69 min; EM (ESIpos): m/z = 284 [M+H] ⁺
20	 8-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,68 min; EM (ESIpos): m/z = 283 [M+H] ⁺
21	 8-[(4-clorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,77 min; EM (ESIpos): m/z = 287 [M+H] ⁺
22	 8-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,72 min; EM (ESIpos): m/z = 290 [M+H] ⁺
23	 8-[(2,6-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,64 min; EM (ESIpos): m/z = 289 [M+H] ⁺

24	 8-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,69 min; EM (ESIpos): m/z = 289 [M+H] ⁺
25	 8-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 301 [M+H] ⁺
26	 8-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,76 min; EM (ESIpos): m/z = 305 [M+H] ⁺
27	 8-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,78 min; EM (ESIpos): m/z = 305 [M+H] ⁺
28	 8-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,76 min; EM (ESIpos): m/z = 321 [M+H] ⁺

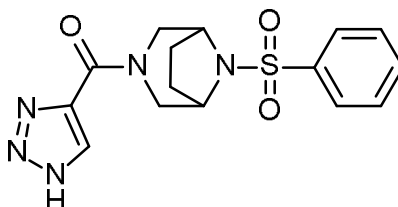
29	 8-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 321 [M+H] ⁺
30	 8-[(3-bromofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,66 min; EM (ESIpos): m/z = 331 [M+H] ⁺
31	 8-[(2-bromofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,70 min; EM (ESIpos): m/z = 331 [M+H] ⁺
32	 8-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 338 [M+H] ⁺
33	 8-[[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 355 [M+H] ⁺

34	 2-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ylsulfonyl]benzonitrilo	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,54 min; EM (ESIpos): m/z = 278 [M+H] ⁺
35	 8-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,72 min; EM (ESIpos): m/z = 321 [M+H] ⁺
36	 4-[3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-ylsulfonyl]fenol	CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,48 min; EM (ESIpos): m/z = 269 [M+H] ⁺

SECCIÓN EXPERIMENTAL - EJEMPLOS

Ejemplo 1

[8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona



5

Procedimiento 1.1:

A una solución en agitación y enfriada de 1,87 g (57 % de pureza, 5,11 mmol) -3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto intermedio 1) en 25 ml de NMP se le añadieron a 0 °C 4,45 ml (5 equiv., 25,5 mmol) de DIPEA y 0,63 g (0,7 equiv., 3,57 mmol) de cloruro de bencenosulfonyl y se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C. Después de agitar durante toda la noche a TA, se sometió la mezcla a HPLC preparativa para proporcionar 215 mg (0,61 mmol, 12 %) del compuesto del título 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona.

CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 348 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,193 (3,38), 1,211 (5,65), 1,228 (4,02), 1,262 (0,76), 1,382 (1,39), 1,406 (3,26), 1,427 (1,85), 1,510 (1,94), 2,323 (0,45), 2,327 (0,62), 2,331 (0,43), 2,518 (2,26), 2,523 (1,43), 2,665 (0,45), 2,669 (0,63), 2,673 (0,45), 2,963 (3,11), 2,992 (3,35), 3,397 (2,90), 4,282 (3,57), 4,337 (7,53), 4,368 (3,35), 7,593 (6,59), 7,597 (2,73), 7,611 (16,00), 7,631 (11,11), 7,690 (3,31), 7,693 (6,32), 7,696 (3,91), 7,707 (2,79), 7,711 (8,65), 7,716 (2,33), 7,727 (1,88), 7,730 (2,99), 7,885 (11,98), 7,889 (15,82), 7,894 (4,11), 7,907 (12,63).

Procedimiento 1.2:

A una solución en agitación de 504 mg (2 mmol) de 8-(fenilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (Compuesto intermedio 2) en 6 ml de NMP se le añadieron a TA 452 mg (2 equiv., 4 mmol) de ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico, 1045 µl (3 equiv., 6 mmol) de DIPEA y 1,52 g (2 equiv., 4 mmol) de HATU y se agitó la mezcla durante 6 h. Se absorbió la mezcla en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y hexano para proporcionar 787 mg (1,93 mmol, 96 %) del

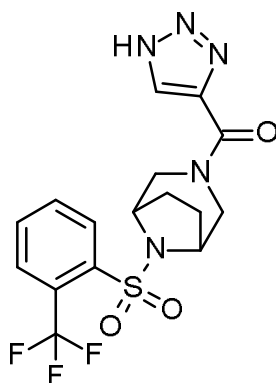
compuesto del título 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona.

Procedimiento 1.3:

A una solución de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 mmol, 750 μ l, 0,4 M) en DCE se le añadieron cloruro de bencenosulfonilo (0,45 mmol, 900 μ l, 0,5 M, 1,5 equiv.) en DCE y 0,9 mmol de DIPEA (156 μ l, 3 equiv.) y se agitó la mezcla durante toda la noche a TA. Se añadieron 2 ml de TFA/DCE 3:1 y se agitó la mezcla a TA durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (0,6 mmol, 1,2 ml, 2 equiv., 0,5 M) en NMP, 928 μ l de DIPEA (3,6 mmol, 12 equiv.; ajuste del pH a 8) y HATU (0,6 mmol, 1,2 ml, 2 equiv., 0,5 M) en NMP y se agitó la mezcla durante toda la noche para proporcionar después de la HPLC preparativa 26 mg (25 %) del compuesto del título 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona.

Ejemplo 2

1H-1,2,3-triazol-4-il[8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona



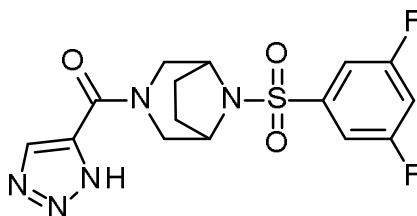
Se hicieron reaccionar 1,92 g (50 % de pureza, 3,00 mmol) de 8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (Compuesto intermedio 3) de manera análoga al ejemplo 1, procedimiento 1.2 con 0,678 g (6 mmol, 2 equiv.) de ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico para proporcionar después del tratamiento y purificación, 792 mg (62 %) del compuesto del título 1H-1,2,3-triazol-4-il[8-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona.

CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 416 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,602 (2,82), 1,629 (2,52), 1,689 (12,16), 1,980 (0,53), 2,073 (1,54), 2,327 (1,17), 2,669 (1,20), 2,673 (0,87), 2,934 (3,84), 2,964 (4,10), 3,379 (5,16), 4,293 (5,08), 4,355 (9,64), 4,386 (4,07), 4,519 (0,72), 7,890 (1,47), 7,908 (5,87), 7,913 (7,23), 7,920 (16,00), 7,927 (6,81), 7,932 (7,53), 7,936 (7,64), 7,950 (2,37), 7,955 (1,54), 8,018 (0,79), 8,030 (7,57), 8,037 (6,89), 8,053 (5,61), 8,295 (7,27), 8,311 (6,51), 8,317 (6,21), 15,524 (0,53).

Ejemplo 3

{8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona



Se hicieron reaccionar 3,46 g (12,00 mmol) de 8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (compuesto intermedio 4) de manera análoga al ejemplo 1, procedimiento 1.2 con 2,714 g (12 mmol, 2 equiv.) de ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico para proporcionar después del tratamiento y la purificación, 1,93 g (42 %) del compuesto del título {8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona.

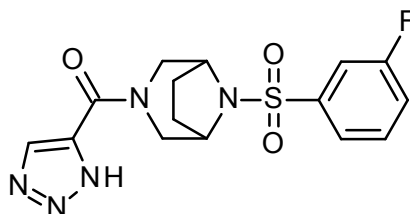
CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,106 (1,26), 1,153 (0,74), 1,171 (1,48), 1,188 (0,74), 1,317 (4,22), 1,336 (6,93), 1,352 (4,93), 1,384 (1,15), 1,452 (1,67), 1,475 (4,11), 1,496 (2,26), 1,539 (1,26), 1,561 (1,63), 1,619 (1,48), 1,979 (1,26), 1,986 (2,74), 2,322 (1,07), 2,326 (1,48), 2,331 (1,04), 2,518 (6,26), 2,522 (4,19), 2,664 (1,07), 2,668 (1,52), 2,673 (1,07), 2,685 (0,59), 2,692 (1,00), 2,982 (3,59), 3,014 (3,67), 3,282 (0,52), 3,301 (1,00), 3,382 (3,74), 3,412 (3,81), 4,016 (0,63), 4,034 (0,59), 4,345 (6,04), 4,374 (8,00), 4,432 (4,74), 4,739 (1,33), 4,770 (1,26), 7,678

(12,00), 7,694 (15,93), 7,698 (16,00), 7,716 (4,00), 7,722 (3,56), 7,727 (1,59), 8,084 (3,89), 8,541 (4,07), 15,373 (1,67), 15,690 (1,00).

Ejemplo 4

{8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona



5

Se hicieron reaccionar 3,24 g (12,00 mmol) de 8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (Compuesto intermedio 5) de manera análoga al ejemplo 1, procedimiento 1.2 con 2,714 g (12 mmol, 2 equiv.) de ácido 1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico para proporcionar después del tratamiento y la purificación, 1,15 g (26 %) del compuesto del título {8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona.

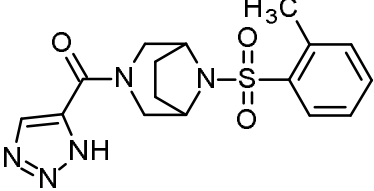
10 CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,154 (1,28), 1,172 (2,67), 1,189 (3,43), 1,205 (2,55), 1,217 (0,78), 1,248 (4,37), 1,269 (6,76), 1,284 (4,95), 1,316 (1,10), 1,419 (1,60), 1,442 (3,75), 1,463 (2,05), 1,532 (2,35), 1,552 (3,45), 1,578 (1,30), 1,987 (4,67), 2,074 (0,74), 2,323 (0,84), 2,327 (1,16), 2,331 (0,86), 2,523 (3,65), 2,665 (0,90), 2,669 (1,20), 2,673 (0,90), 2,686 (2,75), 2,972 (3,99), 3,003 (4,11), 3,376 (4,95), 3,409 (4,43), 4,016 (1,08), 4,034 (1,00),
 15 4,342 (7,38), 4,377 (7,64), 4,524 (1,96), 4,552 (1,84), 7,563 (1,84), 7,568 (2,49), 7,573 (2,29), 7,587 (4,79), 7,591 (5,25), 7,606 (2,93), 7,609 (3,27), 7,612 (3,43), 7,615 (3,09), 7,650 (2,65), 7,666 (3,73), 7,671 (5,97), 7,685 (5,69), 7,692 (3,89), 7,705 (3,25), 7,749 (16,00), 7,752 (13,33), 7,758 (4,71), 7,769 (11,91), 8,307 (5,49).

Se prepararon los siguientes ejemplos de manera análoga al ejemplo 1, Procedimiento 1.1 usando 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona (Compuesto Intermedio 1):

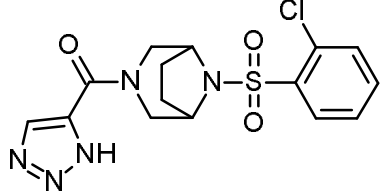
Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
5	{8-[(3-clorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 382 [M+H]⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,237 (4,68), 1,257 (6,72), 1,273 (5,06), 1,306 (1,07), 1,429 (1,44), 1,450 (3,48), 1,463 (2,18), 1,471 (2,09), 1,541 (2,27), 1,563 (3,29), 1,587 (1,30), 1,693 (0,46), 2,074 (7,65), 2,322 (1,95), 2,327 (2,69), 2,331 (1,86), 2,518 (11,08), 2,523 (6,82), 2,539 (2,04), 2,664 (1,95), 2,669 (2,69), 2,674 (1,95), 2,693 (0,74), 2,966 (3,62), 2,998 (3,76), 3,369 (5,38), 3,402 (4,36), 4,344 (7,51), 4,377 (4,87), 4,542 (2,13), 4,573 (2,04), 5,758 (0,60), 7,628 (6,68), 7,649 (15,95), 7,668 (9,97), 7,786 (6,45), 7,788 (7,47), 7,791 (7,23), 7,793 (7,14), 7,806 (5,29), 7,808 (5,29), 7,811 (6,03), 7,814 (5,01), 7,865 (6,31), 7,870 (7,74), 7,872 (6,26), 7,885 (5,24), 7,889 (6,77), 7,892 (5,19), 7,939 (10,30), 7,944 (16,00), 7,949 (8,26), 8,042 (0,46), 8,153 (1,21), 8,294 (8,67).

20

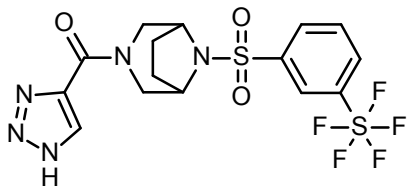
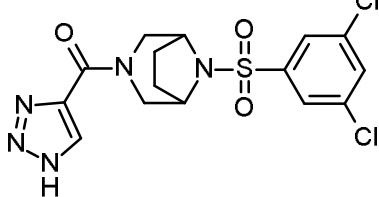
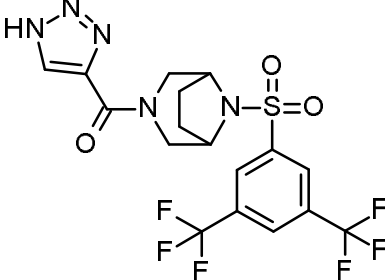
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
6	 {8-[(2-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 362 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,226 (0,70), 1,463 (0,43), 1,586 (0,92), 1,652 (0,45), 1,673 (0,87), 1,714 (1,78), 1,731 (1,23), 2,397 (6,30), 2,518 (1,40), 2,523 (0,86), 2,539 (1,46), 2,614 (0,41), 2,633 (16,00), 2,900 (0,94), 2,933 (0,99), 3,353 (1,88), 3,390 (0,64), 4,176 (1,13), 4,221 (1,14), 4,299 (0,42), 4,337 (1,10), 4,370 (1,04), 4,466 (0,55), 4,497 (0,68), 7,401 (1,30), 7,413 (1,11), 7,421 (1,57), 7,432 (2,04), 7,453 (2,41), 7,474 (2,30), 7,578 (1,43), 7,582 (1,45), 7,597 (2,19), 7,600 (2,10), 7,616 (0,92), 7,619 (0,88), 7,762 (1,92), 7,783 (1,67), 7,934 (2,18), 7,937 (2,13), 7,954 (2,09), 7,957 (1,94), 8,300 (2,03).

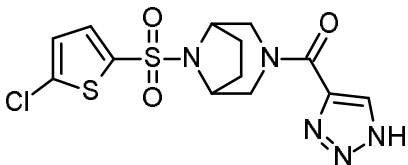
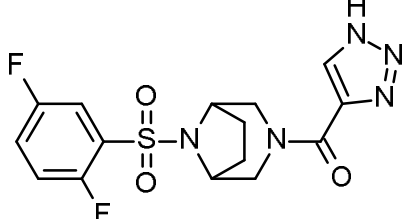
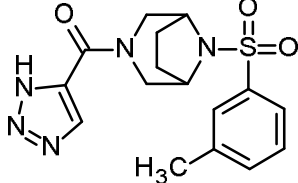
Se prepararon los siguientes ejemplos de manera análoga al ejemplo 1, Procedimiento 1.2 usando el compuesto intermedio dado:

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
7 Int 6	 {8-[(2-clorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos): m/z = 383 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,850 (0,59), 1,232 (1,37), 1,238 (1,54), 1,261 (0,82), 1,603 (0,66), 1,688 (2,17), 2,083 (16,00), 2,326 (0,41), 2,518 (1,70), 2,522 (1,21), 2,668 (0,42), 2,942 (0,79), 2,972 (0,86), 3,353 (0,84), 3,385 (0,79), 4,305 (1,06), 4,365 (2,21), 4,397 (0,92), 7,557 (1,21), 7,561 (1,27), 7,574 (1,87), 7,577 (1,68), 7,578 (1,97), 7,581 (1,45), 7,593 (1,65), 7,598 (1,78), 7,672 (0,92), 7,677 (0,88), 7,693 (2,48), 7,696 (2,69), 7,710 (2,67), 7,713 (5,88), 7,717 (3,44), 7,733 (1,12), 7,738 (0,62), 8,070 (2,34), 8,073 (2,38), 8,090 (2,05), 8,093 (2,07), 8,132 (1,08).

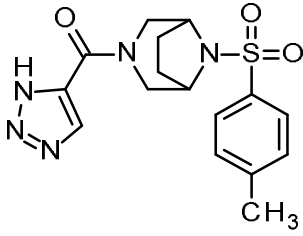
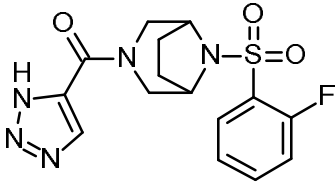
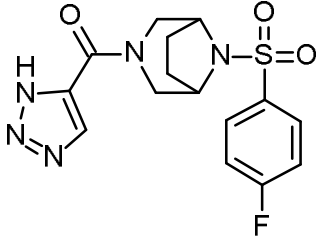
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
8 Int 7	 [8-[[3-(pentafluoro-lambda⁶-sulfanyl)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,190 (1,84), 1,209 (2,91), 1,227 (2,25), 1,258 (0,47), 1,449 (0,63), 1,470 (1,62), 1,494 (0,92), 1,567 (0,92), 1,587 (1,36), 1,974 (0,57), 2,074 (16,00), 2,323 (0,61), 2,327 (0,92), 2,332 (0,68), 2,518 (4,49), 2,523 (3,22), 2,665 (0,65), 2,669 (0,94), 2,673 (0,66), 2,978 (1,63), 3,010 (1,70), 3,378 (1,50), 3,410 (1,50), 4,350 (1,65), 4,383 (1,68), 4,405 (2,02), 4,447 (1,96), 7,877 (1,60), 7,898 (3,30), 7,919 (1,79), 8,134 (0,69), 8,245 (3,64), 8,255 (4,12), 8,260 (7,74), 8,264 (10,21), 8,290 (3,80), 8,292 (3,68), 8,296 (3,09), 8,298 (2,75), 8,311 (3,35), 8,314 (3,20), 8,319 (2,49).
9 Int 8	 {8-[[3,5-diclorofenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 416 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,290 (1,08), 1,309 (1,71), 1,326 (1,24), 1,485 (0,95), 1,508 (0,51), 1,582 (0,56), 1,603 (0,79), 1,980 (0,41), 2,075 (9,23), 2,322 (0,44), 2,327 (0,65), 2,332 (0,47), 2,518 (2,54), 2,523 (1,80), 2,665 (0,47), 2,669 (0,66), 2,673 (0,47), 2,979 (0,98), 3,011 (1,00), 3,381 (0,90), 3,412 (0,90), 4,340 (0,94), 4,371 (0,92), 4,413 (1,12), 4,465 (1,12), 7,955 (13,36), 7,959 (16,00), 8,027 (4,22), 8,031 (6,43), 8,036 (3,12).
10 Int 9	 [8-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 484 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,220 (1,32), 1,238 (2,15), 1,256 (1,44), 1,467 (0,46), 1,488 (1,15), 1,511 (0,63), 1,592 (0,70), 1,614 (1,05), 1,636 (0,40), 2,518 (0,53), 2,992 (1,21), 3,024 (1,25), 3,389 (1,39), 3,420 (1,32), 4,340 (1,13), 4,372 (1,06), 4,526 (1,52), 4,564 (1,82), 8,317 (1,07), 8,540 (16,00).

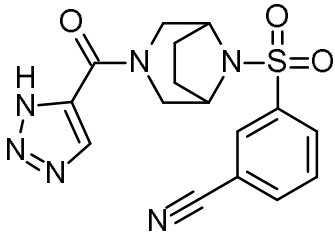
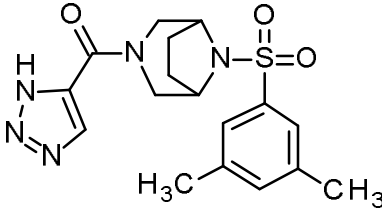
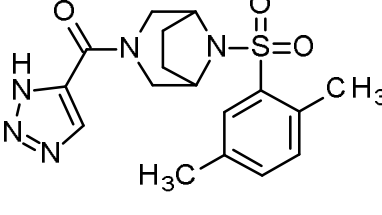
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
11 Int 10	 {8-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 388 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,232 (0,44), 1,492 (6,67), 1,520 (2,33), 1,575 (0,52), 1,622 (2,01), 2,074 (4,86), 2,327 (0,43), 2,518 (1,79), 2,523 (1,25), 2,669 (0,43), 2,985 (2,56), 3,016 (2,78), 3,389 (2,17), 3,422 (2,24), 4,318 (3,06), 4,376 (5,63), 4,409 (2,51), 4,582 (0,42), 7,328 (16,00), 7,338 (15,97), 7,691 (14,95), 7,702 (14,38).
12 Int 11	 {8-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,833 (0,69), 0,851 (1,87), 0,868 (0,59), 1,233 (4,47), 1,469 (6,63), 1,489 (9,77), 1,507 (10,60), 1,558 (6,43), 1,581 (2,94), 1,662 (5,84), 1,986 (1,47), 2,005 (1,28), 2,024 (0,69), 2,323 (2,21), 2,327 (3,14), 2,331 (2,16), 2,518 (11,39), 2,523 (7,90), 2,665 (2,26), 2,669 (3,09), 2,674 (2,16), 2,955 (6,82), 2,985 (6,92), 3,362 (6,72), 3,394 (6,48), 4,356 (8,49), 4,384 (8,29), 4,414 (16,00), 4,561 (1,82), 5,321 (0,79), 5,333 (0,44), 7,552 (4,76), 7,562 (5,06), 7,575 (11,48), 7,585 (11,29), 7,599 (8,74), 7,608 (8,10), 7,633 (3,83), 7,642 (7,75), 7,651 (7,26), 7,662 (8,83), 7,670 (6,43), 7,674 (5,60), 7,683 (11,44), 7,690 (7,41), 7,693 (7,61), 7,696 (8,98), 7,702 (10,50), 7,710 (6,38), 7,715 (7,90), 7,723 (5,15), 8,054 (0,39), 8,316 (2,11), 15,545 (1,62).
13 Int 12	 {8-[(3-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos): m/z = 362 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,211 (1,02), 1,231 (1,82), 1,247 (1,28), 1,404 (0,96), 1,425 (0,52), 1,494 (0,57), 1,513 (0,81), 1,964 (0,61), 2,073 (1,98), 2,396 (16,00), 2,518 (1,22), 2,522 (0,82), 2,959 (0,96), 2,989 (1,06), 3,362 (1,33), 3,395 (1,01), 4,274 (1,08), 4,330 (2,12), 4,362 (0,93), 7,468 (0,85), 7,487 (2,90), 7,504 (4,50), 7,509 (3,02), 7,525 (0,56), 7,529 (0,67), 7,669 (0,99), 7,672 (1,86), 7,676 (1,23), 7,685 (0,71), 7,690 (1,43), 7,694 (0,98), 7,714 (2,15), 7,718 (2,97).

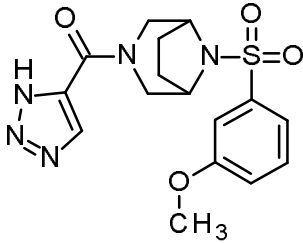
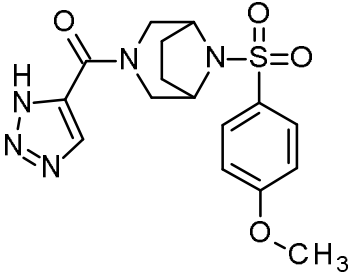
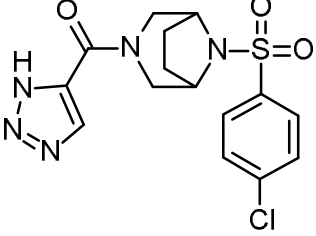
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
14 Int 13	 {8-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 362 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,204 (1,02), 1,222 (1,75), 1,238 (1,24), 1,373 (0,42), 1,399 (0,95), 1,420 (0,52), 1,485 (0,59), 1,502 (0,81), 1,963 (1,05), 2,074 (1,96), 2,397 (16,00), 2,518 (1,22), 2,523 (0,84), 2,952 (1,01), 2,982 (1,03), 3,359 (1,49), 3,391 (1,02), 4,257 (1,10), 4,301 (1,13), 4,329 (1,02), 4,362 (0,91), 7,401 (4,07), 7,421 (4,45), 7,749 (0,41), 7,762 (5,95), 7,766 (2,00), 7,783 (5,21).
15 Int 14	 {8-[(2-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,231 (0,88), 1,416 (5,63), 1,436 (9,87), 1,452 (7,25), 1,467 (2,57), 1,481 (3,45), 1,531 (5,52), 1,553 (2,82), 1,614 (3,34), 1,632 (4,73), 1,977 (4,35), 2,074 (0,44), 2,322 (1,26), 2,326 (1,70), 2,331 (1,18), 2,336 (0,55), 2,518 (6,86), 2,522 (4,51), 2,659 (0,63), 2,664 (1,26), 2,668 (1,81), 2,673 (1,45), 2,949 (5,61), 2,979 (6,13), 3,251 (0,49), 3,357 (6,51), 3,390 (5,55), 3,902 (0,68), 4,313 (6,56), 4,378 (12,88), 4,410 (5,55), 4,550 (1,50), 7,403 (9,14), 7,406 (10,53), 7,422 (15,29), 7,425 (16,00), 7,441 (11,51), 7,444 (11,19), 7,463 (7,19), 7,466 (7,00), 7,484 (9,52), 7,486 (8,78), 7,490 (7,90), 7,493 (7,25), 7,511 (8,45), 7,514 (7,38), 7,739 (4,10), 7,743 (4,54), 7,752 (4,59), 7,756 (6,26), 7,760 (5,88), 7,762 (5,44), 7,764 (5,58), 7,770 (5,28), 7,773 (5,58), 7,774 (5,61), 7,777 (5,85), 7,783 (3,94), 7,791 (3,64), 7,795 (3,45), 7,867 (7,36), 7,871 (7,11), 7,886 (12,28), 7,890 (11,41), 7,905 (6,62), 7,909 (5,91), 8,308 (1,72), 15,533 (1,18).
16 Int 15	 {8-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,228 (2,98), 1,247 (4,48), 1,263 (3,30), 1,281 (0,72), 1,296 (0,66), 1,411 (1,02), 1,434 (2,49), 1,455 (1,38), 1,522 (1,37), 1,541 (1,95), 1,564 (0,76), 1,970 (2,03), 2,074 (6,02), 2,322 (0,64), 2,326 (0,86), 2,331 (0,59), 2,518 (3,54), 2,522 (2,37), 2,664 (0,64), 2,668 (0,88), 2,673 (0,59), 2,966 (2,36), 2,994 (2,49), 3,369 (2,19), 3,402 (2,19), 4,288 (2,75), 4,339 (5,75), 4,370 (2,46), 4,529 (0,52), 7,424 (1,17), 7,432 (7,92), 7,438 (2,71), 7,449 (3,40), 7,454 (16,00), 7,459 (3,06), 7,471 (2,78), 7,476 (8,63), 7,485 (0,88), 7,949 (1,13), 7,957 (8,22), 7,962 (3,81), 7,970 (9,09), 7,975 (4,36), 7,980 (9,17), 7,987 (3,32), 7,992 (7,75), 8,000 (0,76), 8,309 (0,54), 15,529 (0,49).

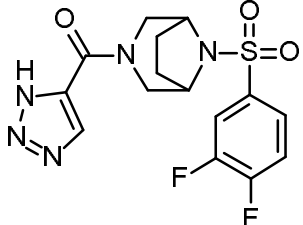
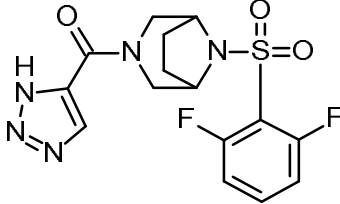
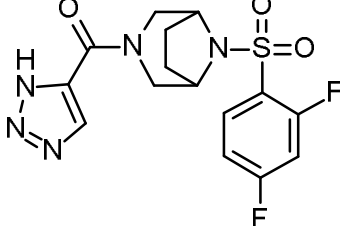
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
17 Int 16	 3-[(3-(1H-1,2,3-triazol-5-ylcarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)sulfonyl]benzonitrilo CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,78 min; EM (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,203 (0,53), 1,235 (3,02), 1,251 (4,12), 1,272 (2,87), 1,303 (0,63), 1,389 (0,44), 1,434 (0,89), 1,455 (2,20), 1,478 (1,22), 1,548 (1,33), 1,571 (1,86), 1,976 (1,59), 2,074 (16,00), 2,323 (0,52), 2,327 (0,73), 2,331 (0,50), 2,518 (3,20), 2,523 (2,15), 2,665 (0,55), 2,669 (0,74), 2,673 (0,53), 2,984 (2,25), 3,016 (2,33), 3,387 (2,13), 3,419 (2,14), 4,341 (2,38), 4,370 (4,44), 4,420 (2,57), 4,546 (0,59), 7,800 (4,00), 7,813 (0,77), 7,821 (8,61), 7,832 (0,55), 7,840 (4,82), 8,134 (0,78), 8,174 (3,83), 8,177 (5,89), 8,180 (4,75), 8,193 (3,95), 8,197 (5,19), 8,200 (4,10), 8,209 (4,24), 8,212 (4,44), 8,214 (4,75), 8,217 (3,93), 8,229 (3,90), 8,232 (3,84), 8,234 (4,37), 8,237 (3,30), 8,315 (0,74), 8,418 (6,16), 8,422 (9,48), 8,425 (5,35).
18 Int 17	 {8-[(3,5-dimetilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 376 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,232 (0,63), 1,252 (0,93), 1,269 (0,68), 1,405 (0,52), 1,518 (0,47), 2,074 (7,89), 2,350 (16,00), 2,518 (0,55), 2,957 (0,54), 2,987 (0,56), 3,333 (0,42), 3,359 (0,64), 3,391 (0,56), 4,265 (0,59), 4,323 (0,91), 4,356 (0,48), 7,329 (1,72), 7,503 (3,49), 7,505 (3,63), 7,507 (3,35).
19 Int 18	 {8-[(2,5-dimetilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 376 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,142 (0,79), 1,158 (0,79), 1,580 (1,03), 1,604 (0,56), 1,650 (0,49), 1,671 (0,98), 1,712 (1,93), 1,734 (1,37), 2,322 (0,40), 2,326 (0,54), 2,331 (0,50), 2,356 (15,66), 2,518 (1,64), 2,522 (1,12), 2,557 (0,67), 2,575 (16,00), 2,668 (0,43), 2,886 (1,07), 2,917 (1,11), 3,307 (1,44), 4,174 (1,32), 4,211 (1,30), 4,333 (0,98), 4,364 (0,95), 4,465 (0,59), 4,496 (0,56), 7,330 (2,18), 7,350 (3,92), 7,393 (2,38), 7,395 (2,33), 7,412 (1,30), 7,415 (1,26), 7,752 (3,55), 7,755 (3,39), 8,296 (2,10).

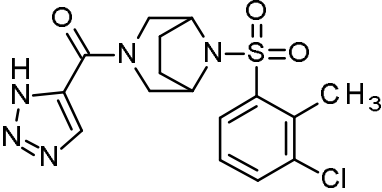
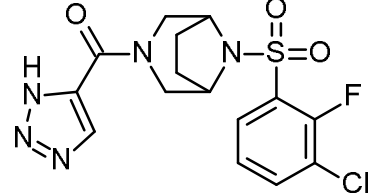
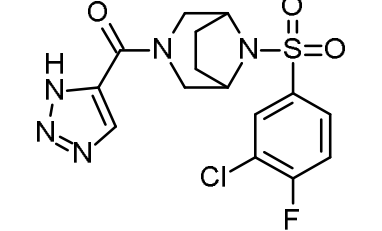
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
20 Int 19	 {8-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 378 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,852 (0,44), 1,158 (1,64), 1,174 (1,64), 1,237 (6,74), 1,256 (9,43), 1,272 (6,45), 1,305 (1,46), 1,390 (2,10), 1,413 (4,70), 1,434 (2,69), 1,503 (3,12), 1,521 (4,41), 1,546 (1,66), 1,968 (2,60), 2,074 (16,00), 2,327 (1,66), 2,669 (1,72), 2,962 (4,41), 2,991 (4,64), 3,334 (5,43), 3,365 (6,95), 3,397 (5,75), 3,655 (0,64), 4,018 (0,47), 4,311 (6,07), 4,339 (6,80), 4,366 (9,96), 4,514 (2,57), 4,544 (2,45), 7,257 (6,07), 7,263 (6,45), 7,277 (6,77), 7,281 (7,50), 7,352 (13,23), 7,357 (9,87), 7,446 (6,86), 7,466 (11,15), 7,510 (9,87), 7,530 (12,96), 7,550 (5,17), 8,035 (0,41), 8,144 (1,11), 8,299 (7,47), 15,425 (0,47).
21 Int 20	 {8-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 378 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,139 (1,54), 1,156 (1,61), 1,209 (2,16), 1,228 (3,78), 1,244 (2,56), 1,276 (0,56), 1,379 (0,86), 1,403 (1,94), 1,424 (1,07), 1,455 (0,41), 1,489 (1,25), 1,507 (1,84), 1,532 (0,68), 1,964 (1,26), 2,074 (1,53), 2,322 (0,52), 2,326 (0,74), 2,331 (0,51), 2,518 (2,92), 2,522 (1,96), 2,664 (0,55), 2,668 (0,74), 2,673 (0,53), 2,948 (2,05), 2,979 (2,12), 3,355 (2,79), 3,387 (2,50), 3,823 (1,50), 4,238 (2,27), 4,282 (2,29), 4,328 (1,90), 4,360 (1,79), 4,496 (1,16), 4,528 (1,08), 7,095 (1,84), 7,102 (14,27), 7,108 (4,04), 7,120 (4,38), 7,125 (15,44), 7,132 (1,43), 7,788 (0,81), 7,792 (1,82), 7,800 (16,00), 7,805 (4,27), 7,810 (1,12), 7,817 (4,41), 7,822 (14,12), 7,830 (1,30), 8,292 (4,44).
22 Int 21	 {8-[(4-clorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 382 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,246 (2,01), 1,265 (3,06), 1,282 (2,27), 1,314 (0,47), 1,420 (0,72), 1,443 (1,71), 1,465 (0,95), 1,531 (0,95), 1,550 (1,36), 1,971 (1,42), 2,074 (3,53), 2,322 (0,54), 2,326 (0,76), 2,331 (0,53), 2,518 (2,88), 2,522 (1,95), 2,664 (0,57), 2,668 (0,72), 2,673 (0,53), 2,965 (1,64), 2,994 (1,70), 3,369 (1,51), 3,401 (1,50), 4,295 (1,95), 4,342 (4,14), 4,372 (1,75), 7,671 (1,93), 7,677 (12,56), 7,682 (3,62), 7,694 (4,82), 7,699 (16,00), 7,705 (1,68), 7,894 (1,10), 7,898 (2,17), 7,904 (15,64), 7,909 (4,34), 7,915 (1,11), 7,922 (3,92), 7,927 (12,07), 7,933 (1,28).

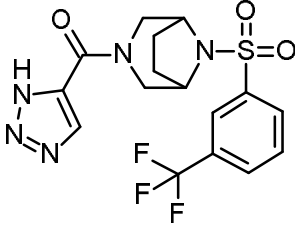
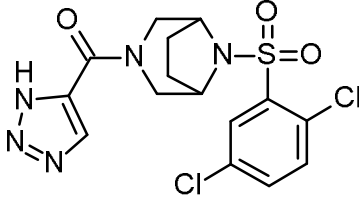
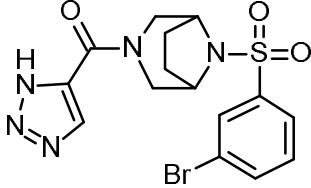
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
23 Int 22	 {8-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,241 (0,53), 1,267 (0,85), 1,294 (3,22), 1,315 (4,82), 1,330 (3,56), 1,361 (0,83), 1,437 (1,14), 1,458 (2,75), 1,481 (1,45), 1,551 (1,65), 1,571 (2,32), 1,594 (0,86), 1,978 (1,95), 2,074 (16,00), 2,323 (0,86), 2,327 (1,20), 2,331 (0,85), 2,518 (4,64), 2,523 (3,18), 2,665 (0,86), 2,669 (1,18), 2,674 (0,83), 2,977 (2,87), 3,007 (2,87), 3,380 (2,67), 3,412 (2,65), 4,341 (5,31), 4,377 (4,86), 4,542 (0,77), 7,668 (1,85), 7,690 (3,42), 7,693 (2,56), 7,709 (3,54), 7,715 (3,36), 7,735 (2,95), 7,784 (2,87), 7,789 (3,18), 7,792 (2,79), 7,795 (2,79), 7,798 (2,48), 7,806 (1,99), 7,809 (2,02), 7,816 (1,61), 7,819 (1,32), 8,038 (2,52), 8,044 (2,85), 8,057 (2,97), 8,063 (4,58), 8,069 (2,65), 8,082 (2,63), 8,087 (2,42), 8,135 (1,02), 8,320 (1,00), 15,535 (0,43).
24 Int 23	 {8-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,232 (0,63), 1,445 (1,09), 1,472 (4,23), 1,492 (6,66), 1,508 (5,24), 1,522 (2,73), 1,576 (3,93), 1,597 (1,94), 1,678 (3,17), 1,983 (2,89), 2,074 (0,96), 2,322 (1,23), 2,326 (1,69), 2,331 (1,17), 2,518 (6,28), 2,522 (4,31), 2,664 (1,26), 2,668 (1,69), 2,673 (1,20), 2,959 (3,93), 2,988 (4,01), 3,365 (3,69), 3,397 (3,52), 4,374 (4,94), 4,402 (5,00), 4,433 (9,50), 4,561 (0,85), 7,322 (10,62), 7,344 (16,00), 7,367 (12,10), 7,747 (2,16), 7,762 (5,35), 7,768 (4,10), 7,777 (2,92), 7,783 (8,44), 7,789 (2,87), 7,799 (4,01), 7,804 (4,61), 7,819 (2,02), 8,055 (0,41), 8,133 (1,06), 8,315 (0,74), 15,546 (0,71).
25 Int 24	 {8-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,850 (0,59), 1,208 (1,00), 1,225 (1,59), 1,232 (1,48), 1,425 (1,95), 1,452 (8,09), 1,472 (12,93), 1,489 (11,39), 1,501 (6,61), 1,550 (7,91), 1,571 (3,90), 1,594 (1,89), 1,651 (7,56), 1,981 (5,43), 2,075 (9,86), 2,323 (2,48), 2,327 (3,54), 2,332 (2,48), 2,336 (1,06), 2,518 (12,04), 2,523 (9,21), 2,665 (2,60), 2,669 (3,84), 2,673 (2,72), 2,947 (8,56), 2,977 (9,09), 3,248 (0,83), 3,331 (16,00), 3,354 (10,92), 3,387 (8,86), 3,563 (0,47), 4,304 (9,86), 4,375 (15,47), 4,409 (7,85), 4,530 (2,89), 7,302 (6,55), 7,306 (6,79), 7,309 (6,85), 7,322 (13,17), 7,329 (13,52), 7,344 (6,97), 7,349 (7,08), 7,351 (6,79), 7,582 (8,56), 7,587 (9,03), 7,604 (10,51), 7,610 (12,87), 7,615 (10,21), 7,631 (8,80), 7,637 (8,68), 7,931 (8,50), 7,946 (9,74), 7,952 (15,11), 7,968 (15,00), 7,974 (9,15), 7,989 (8,09), 8,051 (1,06), 8,136 (0,53), 8,313 (5,43), 15,539 (1,65).

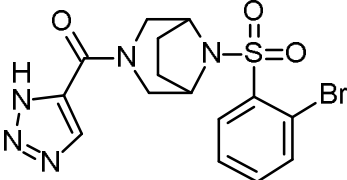
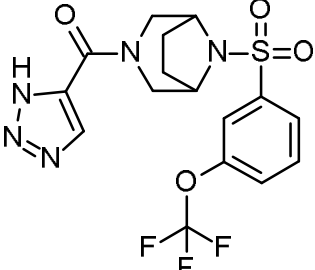
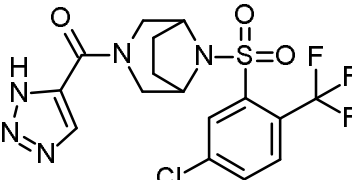
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
26 Int 25	 {8-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 396 [M+H]⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,624 (0,77), 1,643 (0,52), 1,687 (0,43), 1,710 (0,72), 1,760 (0,51), 1,789 (0,99), 1,804 (1,40), 1,975 (0,63), 2,075 (2,60), 2,518 (1,36), 2,523 (1,06), 2,647 (0,60), 2,654 (0,43), 2,674 (16,00), 2,916 (0,82), 2,948 (0,86), 3,366 (0,81), 4,190 (0,96), 4,240 (0,95), 4,339 (0,79), 4,371 (0,77), 7,450 (1,25), 7,470 (2,72), 7,490 (1,47), 7,805 (2,09), 7,808 (2,14), 7,825 (1,90), 7,827 (1,81), 7,964 (2,13), 7,967 (2,07), 7,984 (1,97), 7,987 (1,82).
27 Int 26	 {8-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,94 min; EM (ESIneg): m/z = 398 [M-H]⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,183 (2,18), 1,199 (2,26), 1,232 (0,78), 1,426 (1,52), 1,452 (5,02), 1,470 (8,37), 1,485 (5,96), 1,517 (2,80), 1,568 (4,75), 1,591 (2,53), 1,651 (3,04), 1,670 (4,48), 1,983 (4,79), 2,075 (3,04), 2,318 (0,74), 2,323 (1,60), 2,327 (2,37), 2,332 (1,64), 2,336 (0,70), 2,518 (7,51), 2,523 (5,96), 2,660 (0,78), 2,665 (1,67), 2,669 (2,41), 2,673 (1,79), 2,678 (0,86), 2,959 (4,48), 2,989 (4,71), 3,230 (0,51), 3,263 (0,97), 3,368 (6,35), 3,400 (5,53), 4,338 (5,80), 4,388 (8,99), 4,413 (7,20), 4,539 (2,26), 4,568 (2,10), 7,435 (7,44), 7,437 (7,44), 7,455 (15,57), 7,457 (16,00), 7,475 (8,88), 7,478 (8,72), 7,834 (0,82), 7,844 (6,31), 7,848 (7,86), 7,855 (2,06), 7,860 (7,28), 7,863 (12,34), 7,868 (6,77), 7,880 (6,23), 7,884 (6,19), 7,950 (7,40), 7,954 (7,32), 7,967 (8,60), 7,971 (11,64), 7,974 (7,24), 7,988 (7,28), 7,991 (6,00), 8,053 (1,05), 8,140 (1,83), 8,314 (5,64), 15,463 (0,55).
28 Int 27	 {8-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 400 [M+H]⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,232 (1,29), 1,278 (4,18), 1,298 (6,56), 1,315 (4,88), 1,345 (1,09), 1,442 (1,48), 1,464 (3,67), 1,486 (1,95), 1,556 (2,15), 1,579 (3,08), 1,977 (1,95), 2,075 (4,72), 2,323 (1,52), 2,327 (2,22), 2,332 (1,60), 2,450 (0,43), 2,455 (0,43), 2,460 (0,43), 2,465 (0,51), 2,469 (0,82), 2,518 (9,01), 2,523 (6,52), 2,665 (1,60), 2,669 (2,30), 2,673 (1,64), 2,976 (3,71), 3,007 (3,82), 3,378 (3,63), 3,410 (3,51), 4,343 (6,28), 4,367 (4,76), 4,408 (4,25), 4,547 (1,01), 7,648 (8,08), 7,660 (0,82), 7,670 (16,00), 7,693 (9,33), 7,927 (4,49), 7,933 (5,23), 7,938 (5,27), 7,944 (5,15), 7,949 (4,84), 7,955 (5,23), 7,960 (4,33), 7,966 (4,57), 8,149 (9,09), 8,155 (8,94), 8,166 (9,01), 8,172 (8,55), 8,312 (1,33), 15,548 (0,86).

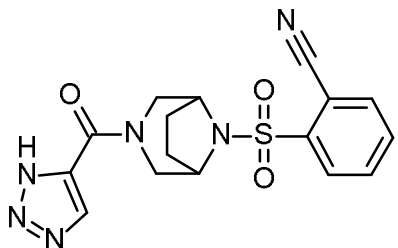
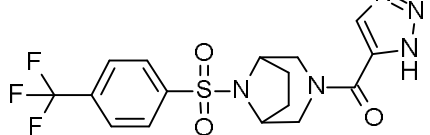
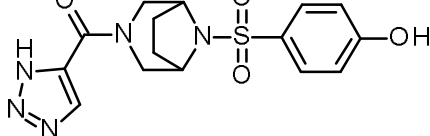
(continuación)

Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
29 Int 28	 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-({3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 416 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,160 (0,71), 1,190 (4,10), 1,209 (6,50), 1,227 (5,17), 1,258 (1,02), 1,430 (1,40), 1,452 (3,57), 1,475 (2,00), 1,547 (2,14), 1,568 (3,07), 1,591 (1,19), 1,972 (2,57), 2,074 (16,00), 2,323 (0,93), 2,327 (1,36), 2,332 (0,98), 2,518 (5,12), 2,523 (3,76), 2,665 (0,98), 2,669 (1,38), 2,673 (1,02), 2,977 (3,64), 3,009 (3,79), 3,378 (3,57), 3,411 (3,52), 4,343 (3,57), 4,380 (5,60), 4,439 (4,21), 4,551 (1,02), 7,858 (4,26), 7,878 (9,43), 7,898 (5,38), 8,107 (6,95), 8,109 (6,52), 8,127 (5,90), 8,129 (5,64), 8,135 (1,93), 8,176 (11,55), 8,235 (6,88), 8,255 (6,21), 8,312 (1,48), 15,535 (0,67).
30 Int 29	 {8-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,625 (1,41), 1,642 (1,09), 1,720 (6,67), 1,985 (1,48), 2,075 (1,38), 2,323 (0,54), 2,327 (0,79), 2,332 (0,54), 2,518 (2,73), 2,523 (2,02), 2,665 (0,56), 2,669 (0,83), 2,673 (0,65), 2,941 (1,96), 2,973 (2,03), 3,330 (6,60), 3,352 (2,10), 3,385 (1,84), 4,364 (4,33), 4,398 (2,42), 4,421 (2,49), 4,525 (0,51), 7,753 (4,52), 7,765 (0,74), 7,768 (0,82), 7,775 (16,00), 7,781 (0,83), 7,788 (13,35), 7,794 (11,03), 7,810 (3,16), 7,815 (4,37), 8,025 (0,90), 8,031 (10,47), 8,038 (9,75), 8,321 (0,62), 15,535 (0,46).
31 Int 30	 {8-[(3-bromofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 426 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,884 (0,78), 0,901 (0,81), 0,931 (0,78), 0,947 (0,75), 1,065 (0,75), 1,082 (0,78), 1,165 (0,84), 1,178 (1,50), 1,194 (1,47), 1,233 (4,99), 1,252 (6,52), 1,270 (4,76), 1,302 (1,10), 1,428 (1,38), 1,451 (3,43), 1,472 (1,96), 1,541 (2,10), 1,563 (3,08), 1,586 (1,18), 1,972 (1,85), 2,074 (6,08), 2,323 (1,12), 2,327 (1,64), 2,332 (1,21), 2,518 (7,09), 2,523 (4,87), 2,665 (1,18), 2,669 (1,70), 2,673 (1,21), 2,967 (3,55), 2,997 (3,66), 3,371 (4,21), 3,403 (3,81), 3,488 (0,40), 4,343 (7,18), 4,376 (4,61), 4,530 (1,47), 7,557 (7,18), 7,577 (16,00), 7,596 (9,08), 7,678 (0,46), 7,906 (7,73), 7,911 (7,78), 7,916 (7,64), 7,918 (6,69), 7,920 (8,33), 7,924 (8,45), 7,926 (6,80), 7,928 (6,49), 7,931 (6,31), 7,936 (6,23), 7,938 (5,56), 7,941 (6,98), 7,943 (4,87), 8,052 (9,69), 8,056 (15,83), 8,060 (8,16), 8,140 (0,43), 8,307 (3,66), 15,519 (0,52).

(continuación)

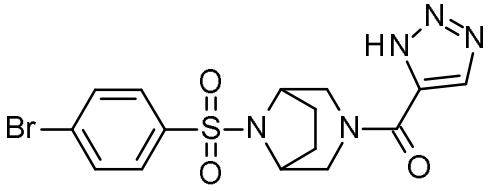
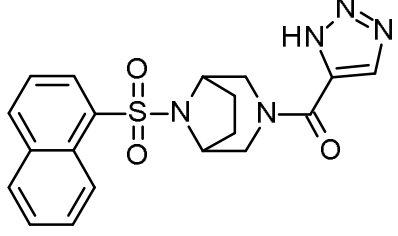
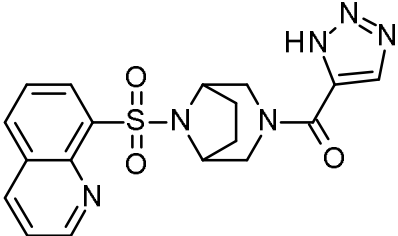
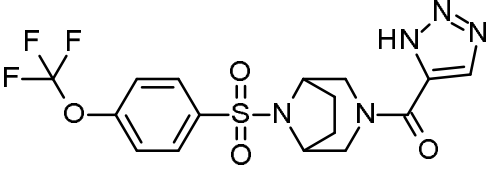
Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
32 Int 31	 {8-[(2-bromofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,232 (0,53), 1,620 (2,72), 1,644 (1,64), 1,703 (3,09), 1,730 (7,39), 1,754 (2,60), 1,983 (2,19), 2,075 (4,93), 2,323 (0,81), 2,327 (1,16), 2,332 (0,83), 2,518 (4,22), 2,523 (3,19), 2,665 (0,85), 2,669 (1,20), 2,673 (0,85), 2,976 (2,84), 3,007 (3,05), 3,392 (3,09), 3,425 (3,01), 4,284 (3,55), 4,355 (5,28), 4,389 (2,66), 4,487 (1,22), 4,515 (1,16), 7,567 (2,33), 7,572 (3,37), 7,586 (8,20), 7,591 (8,69), 7,597 (1,12), 7,604 (14,44), 7,610 (16,00), 7,623 (8,99), 7,628 (8,16), 7,642 (3,43), 7,646 (2,66), 7,890 (0,73), 7,896 (9,58), 7,900 (11,17), 7,908 (0,79), 7,913 (5,81), 7,915 (5,81), 7,919 (8,12), 8,096 (0,53), 8,107 (8,69), 8,112 (6,25), 8,114 (6,40), 8,120 (0,75), 8,126 (9,10), 8,131 (7,90), 8,140 (0,49), 8,314 (3,05).
33 Int 32	 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-[(3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 432 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,851 (0,43), 1,176 (0,79), 1,206 (3,76), 1,227 (6,47), 1,242 (4,88), 1,274 (1,12), 1,423 (1,23), 1,447 (3,11), 1,470 (1,84), 1,541 (1,91), 1,562 (2,82), 1,584 (1,08), 2,075 (4,05), 2,323 (1,44), 2,327 (2,09), 2,332 (1,41), 2,518 (7,37), 2,523 (5,60), 2,665 (1,52), 2,669 (2,13), 2,673 (1,48), 2,678 (0,65), 2,973 (3,25), 3,005 (3,32), 3,375 (3,83), 3,407 (3,43), 4,347 (6,18), 4,378 (3,86), 4,406 (3,68), 4,535 (1,23), 7,765 (16,00), 7,770 (5,74), 7,772 (5,13), 7,780 (10,47), 7,799 (2,56), 7,874 (9,86), 7,944 (0,69), 7,954 (5,60), 7,958 (7,48), 7,965 (3,72), 7,970 (5,06), 7,974 (4,55), 7,976 (4,73), 7,980 (4,01), 8,038 (0,76), 8,139 (0,43), 8,307 (2,71), 15,529 (0,51).
34 Int 33	 [8-[(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,130 (3,10), 1,147 (3,21), 1,622 (2,14), 1,650 (2,03), 1,710 (10,01), 1,983 (2,20), 2,323 (0,77), 2,327 (1,13), 2,332 (0,81), 2,518 (3,94), 2,523 (2,80), 2,665 (0,83), 2,669 (1,26), 2,673 (0,94), 2,910 (3,02), 2,943 (3,10), 3,239 (0,49), 3,354 (3,94), 4,358 (5,67), 4,385 (3,74), 4,422 (3,76), 4,516 (1,90), 4,546 (1,78), 7,995 (3,40), 7,999 (3,31), 8,017 (6,85), 8,020 (7,14), 8,054 (16,00), 8,076 (7,46), 8,256 (11,08), 8,261 (10,74), 8,311 (8,19).

(continuación)

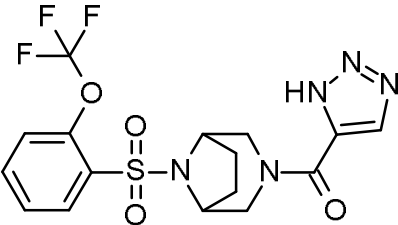
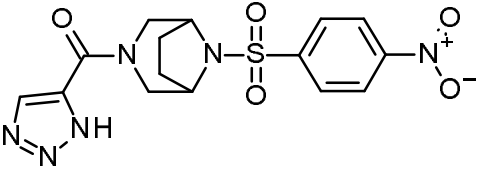
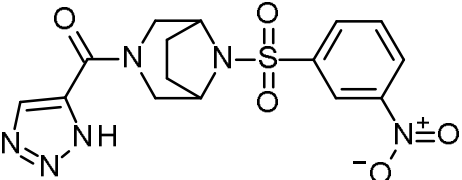
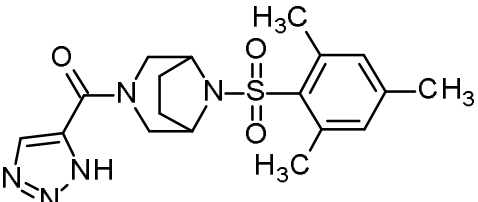
Ejemplo Intermedio	Estructura Nombre de IUPAC CL-EM	Datos de RMN
35 Int 34	 2-([3-(1H-1,2,3-triazol-5-ylcarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]sulfonyl)benzonitrilo CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,005 (0,44), 1,169 (0,64), 1,184 (0,88), 1,201 (0,81), 1,238 (2,92), 1,254 (1,49), 1,268 (1,12), 1,345 (2,44), 1,348 (2,44), 1,424 (0,47), 1,593 (14,27), 1,680 (2,17), 1,703 (3,29), 1,985 (3,32), 2,074 (13,69), 2,322 (1,49), 2,326 (2,10), 2,332 (1,46), 2,336 (0,68), 2,518 (6,88), 2,522 (4,81), 2,535 (0,75), 2,539 (1,53), 2,664 (1,53), 2,668 (2,00), 2,673 (1,49), 2,685 (0,61), 2,692 (1,59), 2,807 (0,41), 2,837 (0,41), 3,000 (4,00), 3,030 (4,03), 3,265 (0,41), 3,282 (0,51), 3,300 (1,12), 3,318 (0,54), 3,328 (0,64), 3,413 (4,51), 3,445 (4,68), 3,578 (0,78), 3,606 (0,81), 3,694 (0,71), 3,724 (0,75), 4,015 (0,68), 4,052 (0,61), 4,155 (0,41), 4,192 (0,44), 4,275 (0,92), 4,323 (5,66), 4,375 (9,36), 4,402 (4,98), 4,542 (0,98), 7,884 (5,15), 7,888 (5,39), 7,903 (13,25), 7,906 (13,66), 7,922 (13,12), 7,925 (11,97), 7,932 (10,61), 7,936 (11,46), 7,943 (1,46), 7,947 (2,71), 7,951 (13,08), 7,956 (14,37), 7,966 (1,15), 7,971 (6,51), 7,975 (5,42), 8,052 (1,53), 8,132 (0,78), 8,148 (1,73), 8,150 (1,90), 8,157 (13,90), 8,159 (13,12), 8,161 (11,80), 8,167 (14,07), 8,171 (16,00), 8,176 (14,03), 8,179 (11,66), 8,184 (10,88), 8,189 (11,53), 8,320 (0,61).
36 Int 35	 1H-1,2,3-triazol-5-yl[8-([4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 416 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,239 (1,00), 1,256 (2,51), 1,273 (3,57), 1,289 (2,61), 1,440 (0,85), 1,464 (2,07), 1,485 (1,23), 1,546 (0,79), 1,974 (1,43), 2,074 (16,00), 2,322 (0,60), 2,326 (0,80), 2,332 (0,57), 2,518 (2,64), 2,523 (1,84), 2,664 (0,60), 2,669 (0,83), 2,673 (0,60), 2,980 (1,98), 3,011 (1,98), 3,382 (1,91), 3,413 (1,79), 4,353 (3,63), 4,387 (4,71), 4,737 (0,43), 7,987 (8,02), 8,008 (10,70), 8,043 (0,52), 8,080 (1,13), 8,124 (7,69), 8,145 (5,57), 8,535 (0,82), 15,366 (0,65).
37 Int 36	 {8-([4-(4-hidroxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,70 min; EM (ESIpos): m/z = 364 [M+H]⁺	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,213 (2,75), 1,231 (5,23), 1,250 (3,61), 1,268 (1,28), 1,281 (0,72), 1,371 (1,08), 1,394 (2,58), 1,415 (1,42), 1,495 (1,58), 2,074 (3,20), 2,174 (0,43), 2,323 (0,67), 2,327 (0,95), 2,331 (0,70), 2,518 (3,95), 2,523 (2,61), 2,539 (2,53), 2,665 (0,68), 2,669 (0,95), 2,673 (0,70), 2,692 (2,05), 2,943 (2,68), 2,974 (2,75), 3,282 (0,67), 3,300 (0,85), 3,317 (0,75), 3,350 (2,90), 3,381 (3,16), 3,447 (1,10), 4,193 (2,90), 4,245 (3,06), 4,323 (2,66), 4,354 (2,58), 6,894 (15,38), 6,899 (4,63), 6,912 (5,13), 6,916 (16,00), 6,924 (1,78), 6,932 (0,65), 6,954 (0,45), 7,536 (0,42), 7,558 (0,43), 7,624 (0,48), 7,646 (0,50), 7,671 (1,83), 7,678 (15,20), 7,695 (4,58), 7,700 (13,69), 7,707 (1,47), 10,561 (4,60).

Se prepararon los siguientes ejemplos de manera análoga al ejemplo 1, Procedimiento 1.3 usando 3,8-

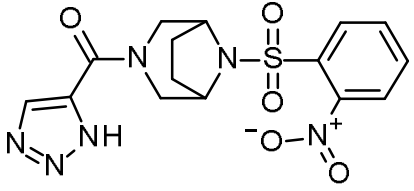
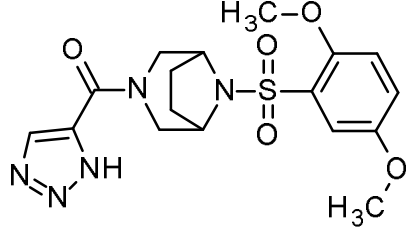
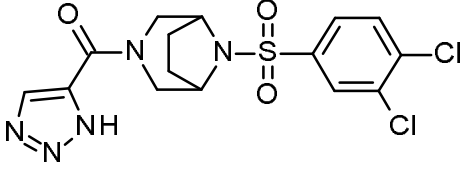
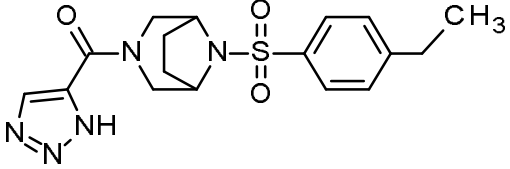
diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo:

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
38	 {8-[(4-bromofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H] ⁺
39	 [8-(naftalen-1-ilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 398 [M+H] ⁺
40	 [8-(quinolin-8-ilsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 399 [M+H] ⁺
41	 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,10 min; EM (ESIpos): m/z = 432 [M+H] ⁺

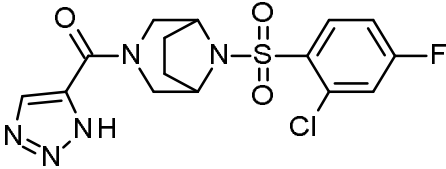
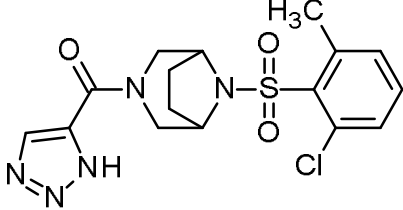
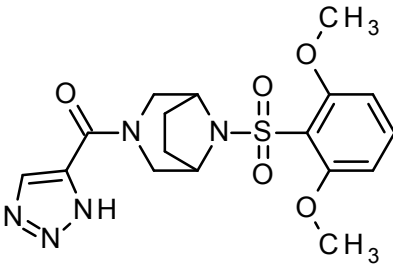
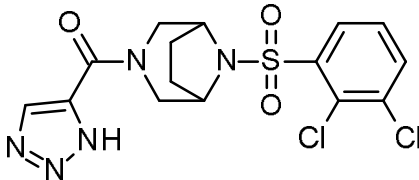
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
42	 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 432 [M+H] ⁺
43	 {8-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos): m/z = 393 [M+H] ⁺
44	 {8-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 393 [M+H] ⁺
45	 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 390 [M+H] ⁺

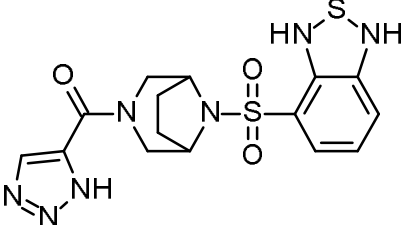
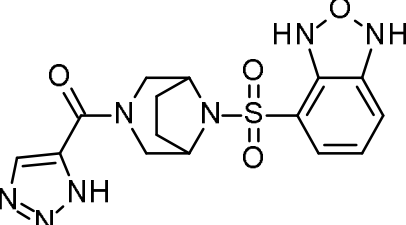
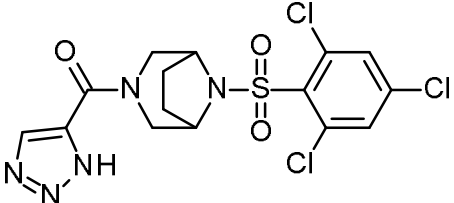
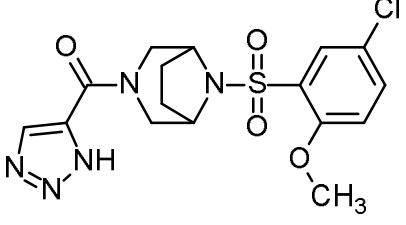
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
46	 {8-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 393 [M+H] ⁺
47	 {8-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,86 min; EM (ESIpos): m/z = 408 [M+H] ⁺
48	 {8-[(3,4-diclorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H] ⁺
49	 {8-[(4-etilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 376 [M+H] ⁺

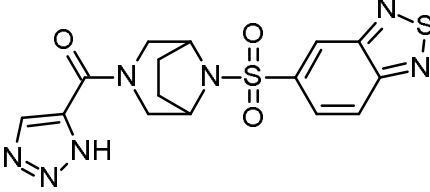
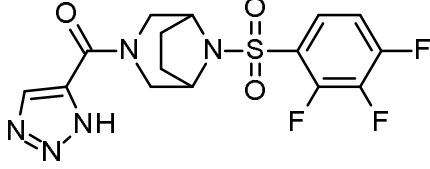
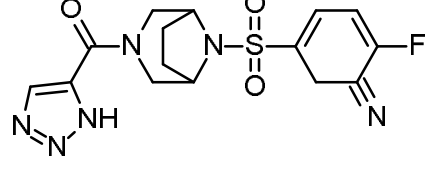
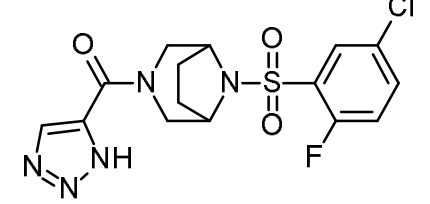
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
50	 {8-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H] ⁺
51	 {8-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 397 [M+H] ⁺
52	 {8-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,81 min; EM (ESIpos): m/z = 408 [M+H] ⁺
53	 {(1S)-8-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H] ⁺

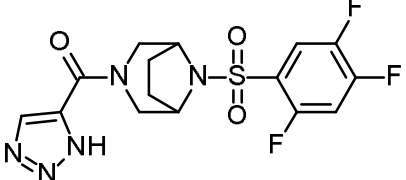
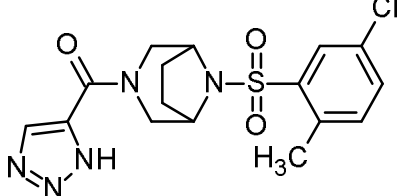
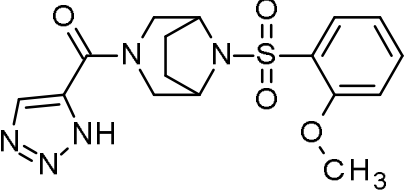
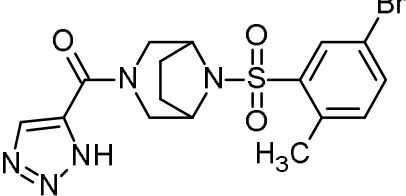
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
54	 [8-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 406 [M+H] ⁺
55	 [8-(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 390 [M+H] ⁺
56	 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 452 [M+H] ⁺
57	 {8-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 413 [M+H] ⁺

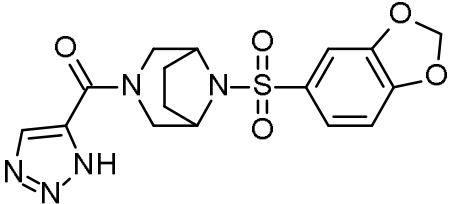
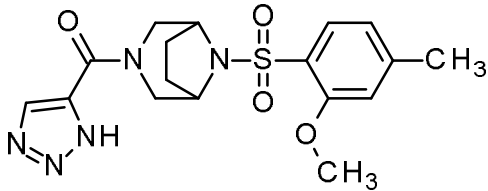
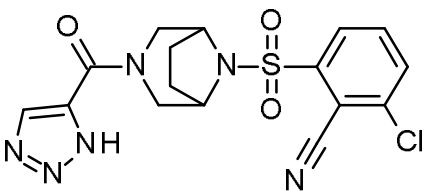
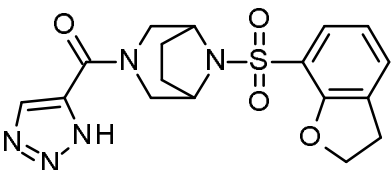
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
58	 [8-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 406 [M+H] ⁺
59	 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,3,4-trifluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 402 [M+H] ⁺
60	 2-flúor-5-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 391 [M+H] ⁺
61	 {8-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H] ⁺

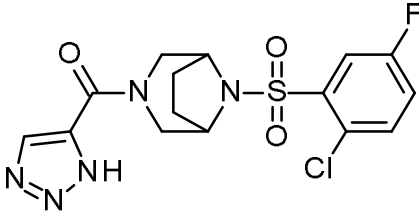
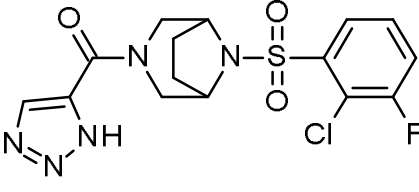
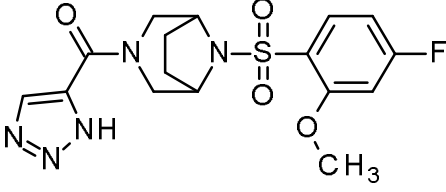
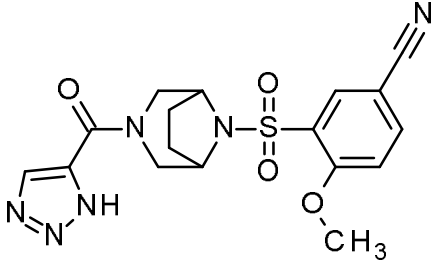
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
62	 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 402 [M+H] ⁺
63	 {8-[(5-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 397 [M+H] ⁺
64	 {8-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 378 [M+H] ⁺
65	 {8-[(5-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H] ⁺

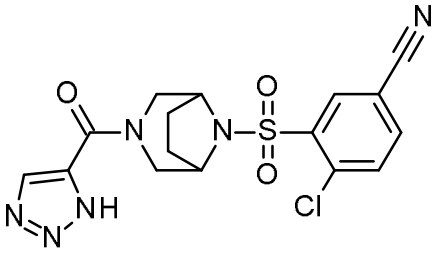
(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
66	 [8-(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl](1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 392 [M+H] ⁺
67	 {8-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}(1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 392 [M+H] ⁺
68	 2-cloro-6-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ylcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]sulfonyl}benzonitrilo	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 408 [M+H] ⁺
69	 [8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ylsulfonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl](1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 390 [M+H] ⁺

(continuación)

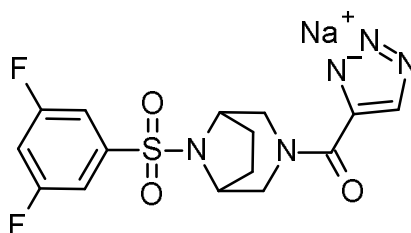
Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
70	 {8-[(2-cloro-5-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H] ⁺
71	 {8-[(2-cloro-3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H] ⁺
72	 {8-[(4-flúor-2-metoxifenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 396 [M+H] ⁺
73	 4-metoxi-3-[[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonyl]benzonitrilo	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,81 min; EM (ESIpos): m/z = 403 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura Nombre de IUPAC	Datos de CL-EM
74	 4-cloro-3-([3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)sulfonil]benzonitrilo	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 408 [M+H] ⁺

Ejemplo 75

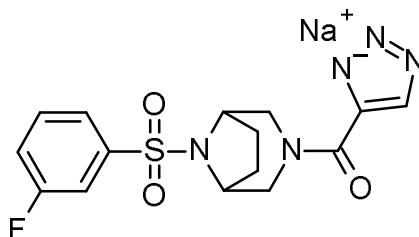
5-({8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico



- 5 A una solución en agitación de 6,16 g (16 mmol) de {8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona en 170 ml de MeOH y 70 ml de THF se le añadió una solución de metanolato sódico (16 mmol, 1 equiv., 30 % en MeOH) a TA. Después de agitar durante 2 h a TA, se añadieron 250 ml de éter dietílico para precipitar el producto. Después del enfriamiento y filtración, se secó el sólido al vacío para proporcionar 4,88 g (13 mmol, 87 %) del compuesto del título 5-({8-[(3,5-difluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico.

CL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M-Na⁺+H]⁺RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,088 (0,43), 1,255 (3,70), 1,426 (0,96), 1,623 (0,98), 2,361 (0,88), 2,634 (0,81), 2,838 (0,93), 3,172 (0,95), 3,373 (0,48), 4,349 (7,53), 5,654 (0,91), 7,582 (16,00), 7,655 (1,88), 7,660 (1,72), 7,673 (3,97), 7,677 (4,37), 7,690 (7,92), 7,699 (8,03).**Ejemplo 71**

5-({8-[(3-Fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico



Se hizo reaccionar una solución en agitación de 4,99 g (13,7 mmol) de {8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona de manera análoga al ejemplo 78 con metanolato sódico para proporcionar 4,89 g (12,5 mmol, 92 %) del compuesto del título 5-({8-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico.

CL-EM: Tr = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 365 [M-Na⁺+H]⁺

RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm]: -0,005 (1,50), 0,006 (1,47), 1,177 (0,54), 1,442 (3,45), 1,450 (3,48), 1,614 (2,20), 1,628 (3,21), 1,635 (3,51), 1,648 (1,93), 3,055 (1,86), 3,077 (1,92), 3,481 (0,45), 3,493 (0,93), 3,502 (1,89), 3,523 (1,92), 4,253 (2,38), 4,363 (2,38), 4,537 (1,86), 4,558 (2,10), 4,586 (2,10), 4,607 (1,77), 7,409 (1,86), 7,410 (2,05), 7,414 (2,17), 7,415 (2,18), 7,424 (4,26), 7,428 (4,51), 7,429 (4,41), 7,439 (2,31), 7,442 (2,45), 7,443 (2,31), 7,593 (3,06), 7,602 (3,24), 7,607 (5,51), 7,616 (5,57), 7,621 (3,33), 7,630 (3,16), 7,671 (3,28), 7,675 (4,38), 7,678 (3,52), 7,685 (3,35), 7,687 (4,35), 7,692 (3,33), 7,749 (5,52), 7,751 (6,36), 7,754 (5,22), 7,762 (4,66), 7,764 (5,38), 7,765 (5,31), 7,766 (4,19), 7,802 (15,79), 7,803 (16,00), 7,892 (1,93).

SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se ensayaron los ejemplos en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos son reportados como valores promedios o bien como valores medios, en los que

- el valor promedio, también referido como el valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividido por la cantidad de veces ensayado, y
- el valor medio representa el número del medio del grupo de valores cuando se posiciona en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, el valor medio es el valor del medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, el valor medio es la media aritmética de los dos valores del medio.

Se sintetizaron los ejemplos una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medios calculados usando conjuntos de datos obtenidos de los ensayos de una o más tandas sintéticas.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en los siguientes ensayos: Ensayo de actividad inhibidora de AKR1C3

La actividad inhibidora de AKR1C3 de las sustancias de la presente invención se midió en el ensayo de AKR1C3 descrito en los párrafos siguientes.

Esencialmente, la actividad enzimática se mide por cuantificación de la generación de Coumberol a partir de Coumberone (Halim y col. J. AM. CHEM. SOC. 2008, 130:14123-14128 y Yee y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103:13304 - 13309). En este ensayo, se determinó el aumento del Coumberol altamente fluorescente mediante reducción dependiente de NADPH- (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) del Coumberone no fluorescente mediante AKR1C3.

La enzima utilizada fue la AKR1C3 humana recombinante (miembro C3 de la familia 1 de aldo-ceto reductasa; GenBank Acceso No. NM_003739). Se expresó en *E. coli* como proteína de fusión GST (glutación S transferasa) y se purificó mediante cromatografía de afinidad glutación Sepharose. Se retiró la GST por digestión con trombina y posterior cromatografía de exclusión por tamaño (Dufort, I., Rheault, P., Huang, X.F., Soucy, P., y Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 100 veces concentrada de la sustancia de ensayo en DMSO en una placa de microtítulo de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2,5 µl de una solución de AKR1C3 en tampón de ensayo [tampón de fosfato de potasio 50 mM pH 7, DTT 1 mM, 0,0022 % (p/v) Pluronic F-127, BSA al 0,01 % (p/v) y cóctel inhibidor de proteasa (Cóctel Inhibidor de Proteasa libre de EDTA, completo de Roche)] y se incubó la mezcla durante 15 min para permitir la unión previa de las sustancias a la enzima con anterioridad a la reacción enzimática. Luego, se inició la reacción enzimática mediante la adición de 2,5 µl de una solución de NADPH (20 µM → concentración final en 5 µl de volumen de ensayo es 10 µM) y Coumberone (0,6 µM → concentración final en 5 µl de volumen de ensayo es 0,3 µM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante el tiempo de reacción de típicamente 90 min. La concentración de AKR1C3 y el tiempo de reacción se adaptaron a la actividad respectiva de la preparación enzimática y se ajustaron de tal modo que se llevó a cabo el ensayo en el rango lineal. Las concentraciones típicas de AKR1C3 estaban en la región de 1 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 2,5 µl de una solución de detención que consiste en 3 µM de EM-1404 como inhibidor (US 6.541.463) en HEPES 50 mM pH7.5 (3 µM de EM-1404 → concentración final en 7,5 µl de volumen de ensayo es 1 µM). Luego, se midió la fluorescencia del Coumberole a 520 nm (excitación a 380 nm) usando un instrumento de medición adecuado (Pherastar de BMG Labtechnologies). Se utilizó la intensidad de la fluorescencia como una medida de la cantidad de Coumberole formado y por ende de la actividad enzimática de AKR1C3. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). En general, las sustancias del ensayo se analizaron en la misma placa de microtítulo con 11 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 73 pM (20 µM, 5,7 µM, 1,6µM, 0,47 µM, 0,13 µM, 38 nM, 10,9 nM, 3,1 nM, 0,9 nM, 0,25 nM y 73 pM, se prepararon las series de dilución con anterioridad al ensayo al nivel de la solución 100 veces concentrada mediante diluciones seriadas 1:3 con 100 % DMSO) en duplicados para cada concentración, y se calcularon los valores CI₅₀ usando un ajuste de 4 parámetros.

Según lo descrito, se examinaron las sustancias farmacológicas reivindicadas para determinar su actividad inhibidora sobre la enzima AKR1C3 (véase la tabla 2). Para una parte importante del rango estructural reivindicado, estas

sustancias muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 in vitro con valores Cl_{50} inferiores a 10 nM y predominantemente incluso con valores Cl_{50} de alrededor de 1 nM.

Tabla 2: Actividad inhibidora de AKR1C3: valores Cl_{50} de los ejemplos

Ejemplo	Cl_{50} AKR1C3 humano [nM]	Ejemplo	Cl_{50} AKR1C3 humano [nM]
1	3,7	39	1,3
2	1,0	40	3,4
3	1,4	41	6,5
4	1,2	42	1,1
5	1,2	43	9,1
6	1,7	44	1,9
7	1,4	45	1,4
8	1,3	46	0,9
9	0,9	47	29,8
10	7,3	48	1,1
11	1,1	49	1,2
12	1,1	50	0,9
13	1,4	51	0,8
14	1,9	52	2,5
15	1,5	53	0,8
16	2,2	54	1,2
17	2,9	55	2,7
18	1,0	56	1,4
19	1,1	57	9,7
20	1,0	58	1,2
21	2,0	59	2,2
22	1,5	60	28,4
23	2,2	61	1,5
24	1,8	62	2,8
25	2,6	63	1,7
26	1,1	64	1,3
27	0,9	65	0,5
28	1,2	66	0,9
29	0,9	67	1,0
30	0,6	68	1,3
31	0,5	69	0,6
32	0,7	70	0,5

(continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ AKR1C3 humano [nM]	Ejemplo	Cl ₅₀ AKR1C3 humano [nM]
33	1,8	71	0,8
34	1,9	72	1,1
35	6,0	73	28,0
36	3,3	74	5,5
37	2,8	75	0,7
38	1,5	76	1,1

Se analizó el compuesto número 4 en la tabla 1 de WO 2007/111921 (ejemplo comparativo) en el mismo ensayo para determinar la actividad inhibidora de AKR1C3 de este compuesto. La Cl₅₀ del compuesto número 4 de la tabla 1 de WO 2007/111921 fue de 1810 nM.

Inhibición de la formación de testosterona a partir de androstendiona en adipocitos primarios humanos

Se diferenciaron preadipocitos primarios humanos de 2 donantes con un Índice de Masa Corporal (IMC) de 26 y 30, respectivamente en adipocitos maduros (ordenado por ZenBio, Placa de 12 pocillos Cat# SA-1012-2; Cat# SA-1012-3 Placa de 12 pocillos). Se incubaron los adipocitos en Medio Basal de Adipocitos (Fa. ZenBio, Cat# BM-1) + 1 % FCS + 2,5 µg/ml de Anfotericina B (Fa. Sigma, Cat# A2942) suplementado con 1 µM de androstendiona y 1µM, 10µM compuesto 76 o vehículo durante 48 h. La androstendiona sirvió como un sustrato para la formación en testosterona. Después de la incubación, se recolectaron los adipocitos y se determinaron las concentraciones de testosterona y androstendiona mediante CL/EM en el "Bioanalytical Service and research provider (proveedor de Servicio Bioanalítico e investigación) Pharm-Analyt". Se determina la inhibición de la conversión de androstendiona en testosterona mediante el compuesto 76 como la relación Testosterona/Androstendiona [%]. Eso muestra que la formación de testosterona a partir de androstendiona es inhibida en adipocitos primarios humanos por el compuesto 76 (véase la Figura 1).

Modelo de endometriosis de *Callithrix jacchus*

Se analizó la eficacia in vivo del compuesto 76 en un modelo de endometriosis de primates no humanos en monos marmoset.

Los monos Marmoset (*Callithrix jacchus*) son especies que no menstrúan en los cuales se indujo endometriosis mediante inyección de tejido endometrial en la cavidad peritoneal (Einspanier, Lieder et al, 2006). Se emplearon monos Marmoset comunes hembras de 6-12 años de edad con endometriosis establecida (peso corporal entre 358g y 520g) y se distribuyeron en 2 grupos, con un tamaño de n=5 animales por grupo. Con anterioridad al inicio real del tratamiento, los animales fueron sometidos a una laparotomía y fueron examinados para determinar la presencia de lesiones endometriósicas en la vejiga, en el útero y en los ovarios para medir cada área de lesión. La aleatorización de los animales en los dos grupos de tratamiento se realizó con respecto al estado de la lesión inicial en la primera laparotomía. La severidad de la endometriosis basada en el área de lesión total por cada animal se distribuyó de manera similar a través de los grupos.

Tanto para el grupo de tratamiento (5 mg/kg de compuesto 76) como para el grupo tratado con vehículo, se determinó la suma del área/ tamaño de la lesión total [cm²] por animal, con respecto al área de la lesión y el número de lesiones, y se definió como estado de pre-tratamiento. 6 Semanas después se inició el tratamiento. Los compuestos de ensayo fueron administrados por vía oral una vez al día en cápsulas (cápsulas PC caps®, Capsugel). Para adaptarse a la dosis pretendida, se preparó una trituración del compuesto activo con lactosa y se cargó la dosis exacta en las cápsulas individuales. Cada cápsula estaba recubierta separadamente con recubrimiento resistente a la salvia (Eudragit EPO; Evonik). Después de finalizar un período de tratamiento de 6 semanas, se llevó a cabo una segunda laparotomía y se determinó la cantidad y el tamaño de las lesiones en el útero, los ovarios y la vejiga con respecto al tamaño/ área de la lesión total y se definió con estado postratamiento.

El área/ tamaño total de la lesión pretratamiento y postratamiento se muestra en la figura 2A. En el grupo de vehículo el tamaño total de la lesión [cm²] aumentó durante el estudio, mientras que el tamaño total de la lesión se redujo considerablemente en todos los animales después de 6 semanas de tratamiento con 5 mg/kg de compuesto 76.

La reducción del tamaño total de la lesión después del tratamiento se visualiza como la relación del tamaño/ área total de la lesión postratamiento en comparación con pretratamiento en los dos grupos (grupo vehículo, 5 mg/kg grupo de ejemplo 76). Una relación de 1, corresponde a un tamaño de lesión estable. Las relaciones por arriba de 1 muestran un aumento del tamaño total de la lesión durante el transcurso del experimento, mientras que las relaciones por debajo

de 1 muestran una disminución del tamaño total de la lesión. Los resultados mostrados en la Figura 2A son reflejados en la Figura 2B: Todos los animales tratados con vehículo tienen relaciones por arriba de 1, mientras que todos los animales tratados con el compuesto 76 tienen relaciones que están por debajo de 1. La reducción media del tamaño total de la lesión en los animales tratados con el compuesto 76 en comparación con la base de referencia es del 68,9 %, mientras que existe un aumento del tamaño total de la lesión en comparación con la base de referencia en los animales tratados con vehículo.

Interferencia con la resistencia a la antraciclina en células cancerígenas mediante la inhibición de AKR1C3

Células de cáncer de pulmón A549 expresan AKR1C3. Las células A549 se colocan en placas 24 h antes del inicio del experimento. Después de 24 h, se reemplaza el medio con medio fresco, el cual contiene 1, 10, 50, 100, 200, 500, y 1000 nM de daunorubicina, doxorubicina y idarubicina, con o sin 1 μ M, 10 μ M, 30 μ M de compuesto 76. Se determina la viabilidad celular después de 72h de incubación en condiciones estándares (37 °C, 5 % CO₂). Se mide la viabilidad celular mediante MTT (bromuro de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio; Sigma-Aldrich) se agrega solución en PBS a las células hasta una concentración final de 1 mg/ml, y posteriormente se incuban las células en condiciones estándares durante 4h. Se aspira el medio y se lisan las células con sulfóxido de dimetilo en un agitador automático durante 15 min. Se mide la absorbancia a 570 nm y 690 nm usando un lector de microplacas.

Descripción de las figuras:

Figura 1: Conversión de 1 μ M de androstendiona en testosterona en adipocitos primarios humanos de un donante con un IMC de 26 (A) y un donante con un IMC de 30 (B) después de incubación con vehículo (columna blanca), 1 μ M de compuesto 76 (columna gris), o 10 μ M de compuesto 76 (columna negra). Se muestra la relación testosterona/androstendiona [%].

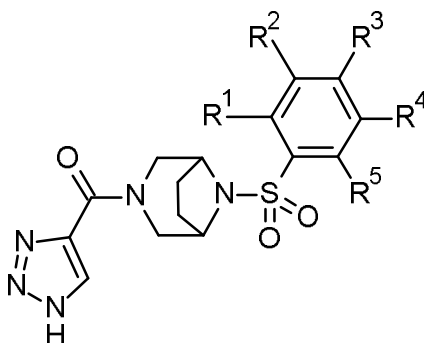
Figura 2:

(A) Se muestra el tamaño total de la lesión pretratamiento y postratamiento de marmosets individuales con endometriosis establecida (n=5) en vejiga, ovarios y en el útero del grupo tratado con vehículo (cuadro izquierdo) y del grupo tratado con el compuesto (5 mg/kg del ejemplo 76) (cuadro derecho).

(B) Se muestra la relación del tamaño total de la lesión pos-/pretratamiento en vejiga, ovarios y en el útero en monos marmosets con endometriosis establecida tratados con vehículo (cuadro a la izquierda) o 5 mg/kg de ejemplo 76 (cuadro a la derecha). La línea de puntos representa el estado al comienzo del estudio (primera laparotomía).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la cual:

- 5 R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;
 R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
 R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o hidroxilo;
 10 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
 R⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;

en la que R¹ y R² o R² y R³ están opcionalmente ligados entre sí de tal manera que en forma conjunta forman un metilendioxi, etilendioxi, etilenoxi, trimetilenoxi o un grupo seleccionado entre:



- 15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 20 R¹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;
 R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
 R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o hidroxilo;
 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro, ciano o SF₅;
 25 R⁵ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, nitro o ciano;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

- 30 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciano;
 R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano o SF₅;
 R³ representa hidrógeno;
 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano o SF₅;
 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciano;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que:

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R² representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o SF₅;
 R³ representa hidrógeno;
 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o SF₅;
 R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

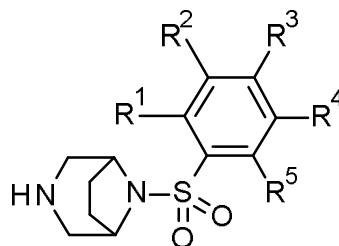
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en:

1 [8-(fenilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 2 1H-1,2,3-triazol-4-il[8-{[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 3 {8-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 4 {8-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 5 {8-[(3-clorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 6 {8-[(2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 7 {8-[(2-clorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 8 {8-[(3-pentafluoro-lambda⁶-sulfenil)fenil]sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 9 {8-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 10 {8-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 11 {8-[(5-clorotiofen-2-il)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 12 {8-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanona
 13 {8-[(3-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 14 {8-[(4-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 15 {8-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 16 {8-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 17 3-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]benzonitrilo
 18 {8-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 19 {8-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 20 {8-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 21 {8-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 22 {8-[(4-clorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 23 {8-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 24 {8-[(2,6-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 25 {8-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 26 {8-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 27 {8-[(3-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 28 {8-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 29 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 30 {8-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 31 {8-[(3-bromofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 32 {8-[(2-bromofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 33 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 34 {8-[(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 35 2-[(1H-1,2,3-triazol-5-il)carbonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil]benzonitrilo
 36 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 37 {8-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 38 {8-[(4-bromofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 39 [8-(naftalen-1-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 40 [8-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 41 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 42 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 43 {8-[(4-nitrofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 44 {8-[(3-nitrofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 45 1H-1,2,3-triazol-5-il[8-{(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanona
 46 {8-[(2-nitrofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 47 {8-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 48 {8-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 49 {8-[(4-etilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 50 {8-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 51 {8-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 52 {8-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 53 {(1S)-8-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 54 [8-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 55 [8-(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona

- 56 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,6-triclorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
 57 {8-[(5-cloro-2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 58 [8-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 59 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,3,4-trifluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
 60 2-flúor-5-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
 61 {8-[(5-cloro-2-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 62 1H-1,2,3-triazol-5-il{8-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}metanona
 63 {8-[(5-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 64 {8-[(2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 65 {8-[(5-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 66 [8-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 67 {8-[(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 68 2-cloro-6-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
 69 [8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilsulfonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il](1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 70 {8-[(2-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 71 {8-[(2-cloro-3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 72 {8-[(4-flúor-2-metoxifenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}(1H-1,2,3-triazol-5-il)metanona
 73 4-metoxi-3-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
 74 4-cloro-3-{[3-(1H-1,2,3-triazol-5-ilcarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]sulfonil}benzonitrilo
 75 5-{8-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico
 76 5-{8-[(3-fluorofenil)sulfonil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il}carbonil)-1,2,3-triazol-1-uro sódico

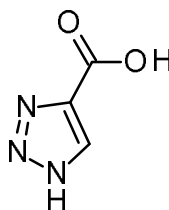
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (IV):



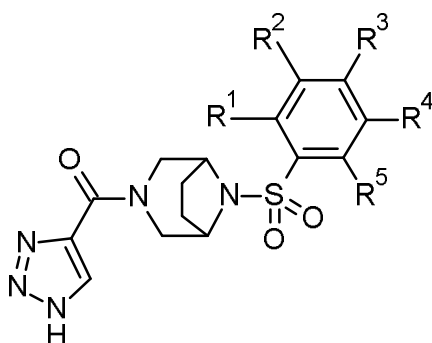
(IV),

en la cual R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, reaccione con un compuesto de fórmula (IX):



(IX),

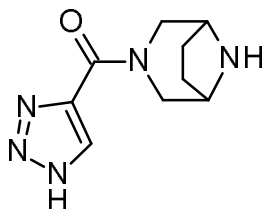
proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):



(I),

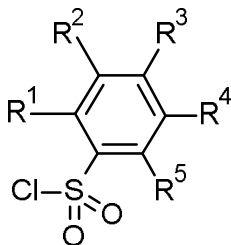
en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

- 5 7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (VII):



(VII),

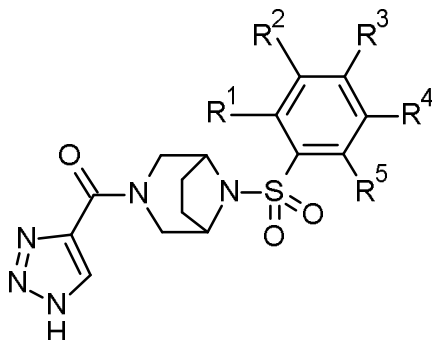
- 10 reaccione con un compuesto de fórmula general (VIII):



(VIII),

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

- 15 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):



(I),

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Una combinación farmacéutica que comprende:

- (a) uno o más primeros principios activos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y
- (b) uno o más principios activos adicionales.

11. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho principio activo adicional se selecciona del grupo que consiste en anti-andrógenos, inhibidores de CYP17A1, inhibidores de 5 alfa reductasa, antagonistas de GNRHa y GNRH, o agonistas de LHRH, por ejemplo Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida, Enzalutamida, ODM-201, abiraterona y metabolitos de abiraterona, finasterida, dutasterida, Leuprólido, Goserelina, Triptorelina, Histrelina, o Degarelix.

12. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho principio activo adicional es un agente quimioterapéutico que comprende un grupo oxo, el cual puede ser reducido mediante la actividad enzimática de AKR1C3, particularmente antraciclina.

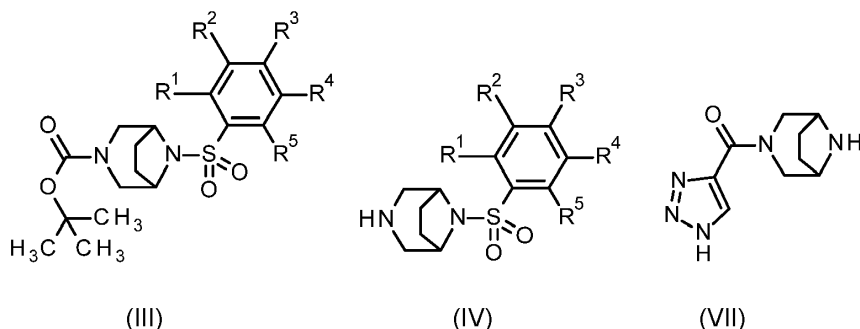
13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

14. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, 11, o 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

15. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una combinación de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad según la reivindicación 8 o 13,

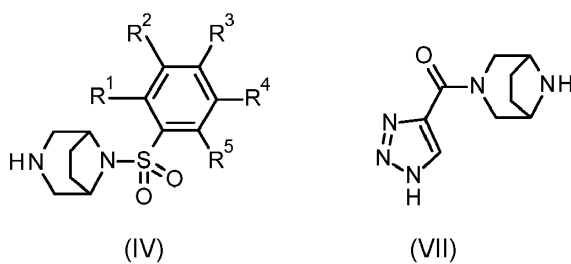
en el que la enfermedad es un trastorno ginecológico, un trastorno hiperproliferativo, un trastorno metabólico o un trastorno inflamatorio tal como el trastorno, afección o enfermedad ginecológica relacionada con endometriosis o relacionada con el síndrome de ovario poliquístico, dermatitis atópica, queloides, cáncer resistente a antraciclina o cáncer de próstata incluyendo el cáncer de próstata resistente a la castración.

16. Un compuesto de fórmula general (III), (IV) o (VII)



en las cuales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es diferente de hidrógeno.

17. Uso de un compuesto de fórmula general (IV) o (VII)



en las cuales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es diferente de hidrógeno para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 mediante el uso de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7.

5

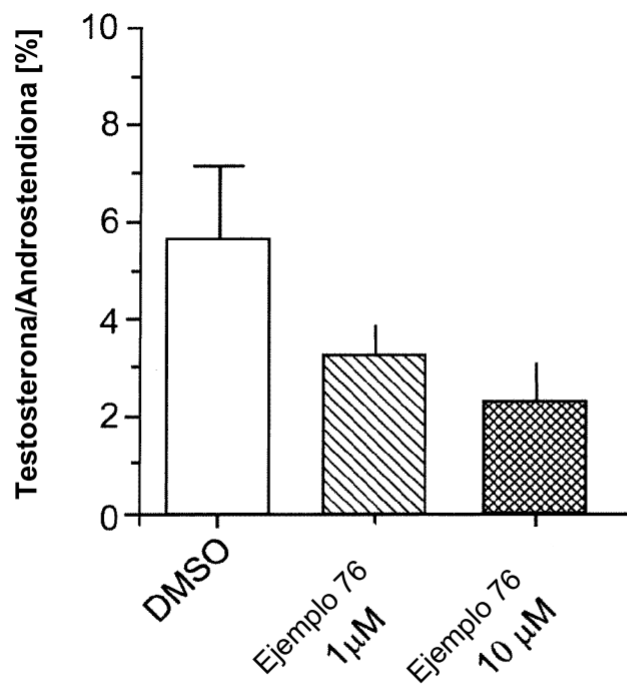


Fig. 1A

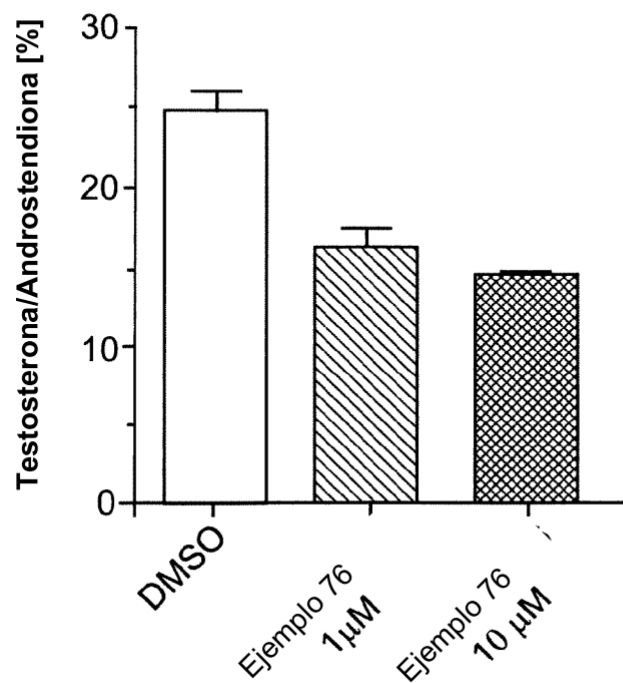


Fig. 1B

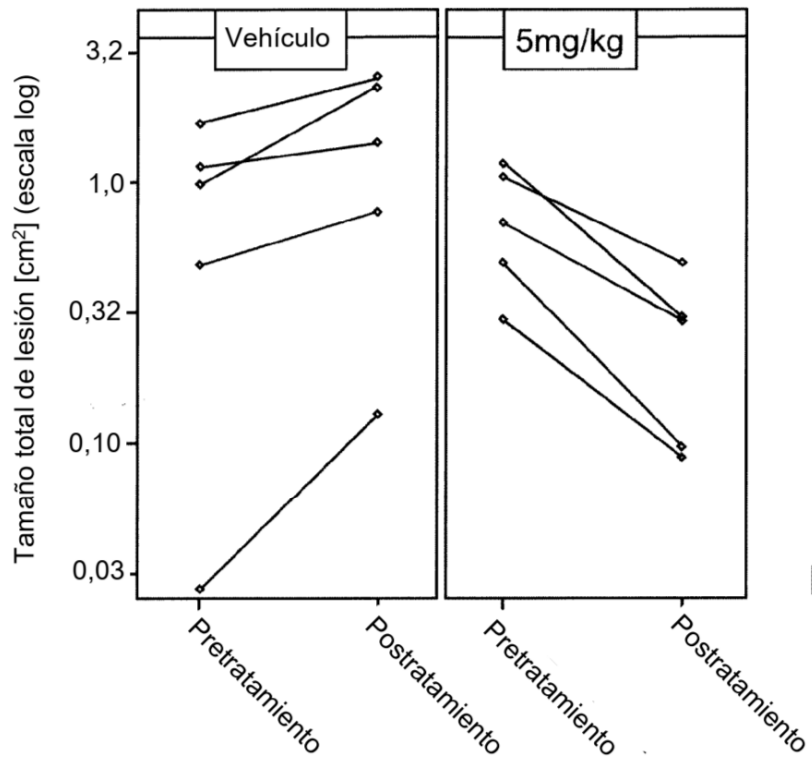


Fig. 2A

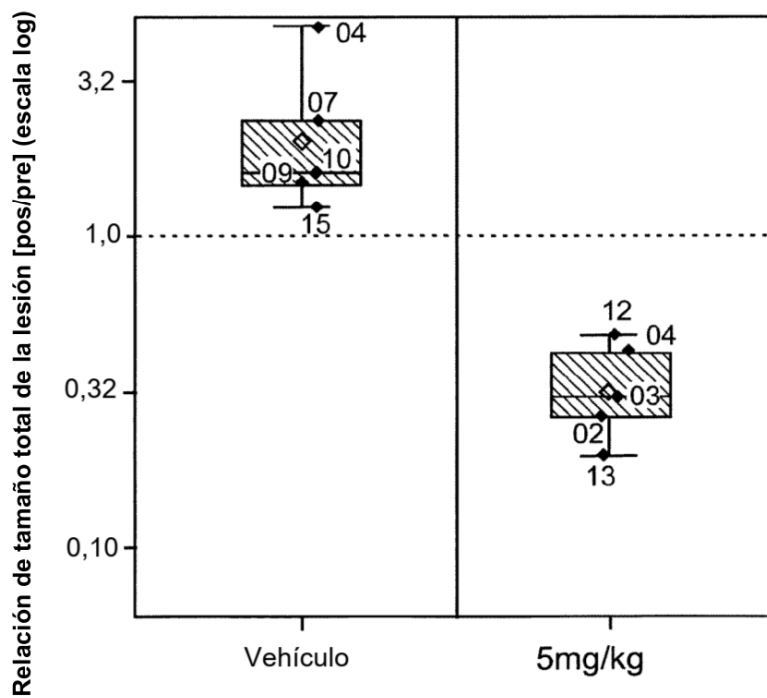


Fig. 2B