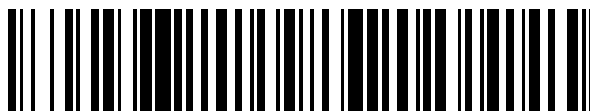


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 032**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 19193122 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3622956**

54 Título: **2-Azab Ciclos sustituidos y su uso como moduladores del receptor de orexina**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361780378 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**04.10.2023**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 950 032 T3

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

## DESCRIPCIÓN

2-Azabicclos sustituidos y su uso como moduladores del receptor de orexina

## 5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

**[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Nº 51/780.378, presentada el 13 de marzo de 2013, la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

## 10 CAMPO TÉCNICO

**[0002]** La presente invención se refiere a compuestos 2-azabicclicos sustituidos, composiciones farmacéuticas que los comprenden, métodos para fabricarlos y métodos para usarlos para la modulación del receptor de orexina para el tratamiento de estados patológicos, trastornos y afecciones mediado por la actividad del receptor de orexina.

## 15 ANTECEDENTES

**[0003]** La señalización de orexina/hipocretina está mediada por dos receptores y dos agonistas peptídicos. Los péptidos (orexina-A y orexina-B) son productos de escisión del mismo gen, pre-pro orexina. En el sistema nervioso central, las neuronas que producen pre-pro orexina se encuentran únicamente en el núcleo perifornical, el hipotálamo dorsal y el hipotálamo lateral (Peyron et al., 1998, J. Neurosci. 18: 9996-10015). Las células orexigénicas en estas regiones se proyectan a muchas áreas del cerebro, extendiéndose rostralmente a los bulbos olfatorios y caudalmente a la médula espinal (Van den Pol, 1999, J. Neurosci. 19: 3171-3182).

**[0004]** Las orexinas se unen a dos receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina-1 y orexina-2. Los receptores de orexina-1 y orexina-2 son siete receptores transmembrana acoplados a proteína G que comparten más del 64 % de identidad de secuencia de aminoácidos entre sí. Ambos receptores son generalmente excitatorios, siendo la respuesta celular común a la activación del receptor inducida por orexina aumentos en el calcio intracelular. La homología entre los ortólogos de especies es alta y no se conocen diferencias farmacológicas. Orexina-A y -B generalmente se consideran ligandos iguales para el receptor de orexina-2, pero se cree que la orexina-B es un ligando de 5 a 100 veces más débil que la orexina-A en el receptor de orexina-1 (Sakurai et al., 1998, Cell 92: 573-585, Ammoun et al., 2003, J. Pharmacol. Exp. Ther. 305: 507-514).

**[0005]** Muchas regiones del cerebro tienen una expresión bastante selectiva de los receptores de orexina-1 u orexina-2 (Marcus et al., 2001, J. Comp Neurology 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, FEBS Letters, 438, 71-75). Los receptores de orexina-1 son selectivos para el sistema límbico (núcleo del lecho de la estria terminal y la amígdala), la corteza cingulada y las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus. Por el contrario, el receptor de orexina-2 es casi el receptor de orexina exclusivo en las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar que desempeña un papel crítico en la promoción de la vigilia; en las neuronas paraventriculares y el núcleo parabraquial. En otras regiones cerebrales como el rafe dorsal, el área tegmental ventral o la corteza prefrontal ambos receptores se coexpresan.

**[0006]** La amplia distribución en el SNC de las células que producen orexina, así como de las células que expresan los receptores de orexina, sugiere la participación de la orexina en una serie de funciones fisiológicas, que incluyen la alimentación y el metabolismo, la regulación de la vigilia y el sueño, la activación simpática y la respuesta al estrés (de Lecea, 2012, Progress in Brain Research, 198, 15-24, Kukkonen, 2013, Am J. Physiol. Cell Physiol., 304, C2-C32). La orexina también juega un papel clave en la regulación de la motivación y la recompensa asociadas con la ingesta de alimentos y con las drogas de abuso (Mahler et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 79-121).

**[0007]** Varias líneas de evidencia indican que el sistema de orexina es un modulador importante de la excitación. Los roedores a los que se les administró orexina por vía intracerebroventricular pasan más tiempo despiertos (Piper et al., 2000, J. Neurosci. 12: 726-730). Los efectos sobre la excitación mediados por orexina se han relacionado con las proyecciones neuronales de orexina a las neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar (Yamanaka et al., 2002, Biochem. Biophys. Res. Comm. 290: 1237-1245). Los roedores cuyo gen pre-pro orexina ha sido desactivado, o cuyas neuronas orexigénicas han sido eliminadas, muestran ciclos alterados de sueño/vigilia similares a la narcolepsia (Chemelli et al., 1999, Cell 98: 437-451; Hara et al., 2001, Neuron 30: 345-354). Se ha demostrado que los modelos de perros con narcolepsia tienen receptores de orexina-2 mutantes o no funcionales (Lin et al., 1999, Cell 98: 365-376). La señalización de orexina como un objetivo para las terapias que promueven el sueño fue validada clínicamente por los resultados de niveles de orexina atenuados y pérdida de neuronas orexinérgicas en pacientes narcolépticos humanos (Mignot et al., 2001, Am. J. Hum. Genet. 68: 686-699; Minot & Thorsby, 2001, New England J. Med. 344: 6 92) o, en casos raros, a mutaciones en el gen de la orexina-2 (Peyron et al., 2000, Nature Med. 6: 991-997). Los trastornos del ciclo sueño-vigilia son, por lo tanto, objetivos probables para la actividad del modulador del receptor de orexina-2. Los ejemplos de trastornos del sueño y la vigilia que pueden tratarse con agonistas u otros moduladores que regulan al alza los procesos mediados por el receptor de orexina-2 incluyen narcolepsia, desfase horario (somnolencia) y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos como la depresión. Los ejemplos de trastornos que pueden tratarse con antagonistas u otros moduladores que regulan a la baja los procesos mediados por el receptor de orexina-2 incluyen insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario (despertar) y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos como manía,

esquizofrenia, síndromes de dolor y similares.

**[0008]** Se ha acumulado evidencia para demostrar una clara implicación de la señalización de orexina en vías de recompensa asociadas con la dependencia de drogas (Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121). Las neuronas orexinérgicas envían proyecciones al área tegmental ventral y otras regiones del cerebro involucradas en el procesamiento de recompensas. Los ligandos de orexina median recompensa el comportamiento, y la antagonización de estos efectos con un antagonista selectivo del receptor de orexina-1 en varios modelos preclínicos de adicción ha sugerido que estas acciones están mediadas por el receptor de orexina-1. Específicamente, un antagonista selectivo de la orexina-1 atenúa la preferencia de lugar condicionada por la morfina y el restablecimiento (Harris et al., 2005, *Nature*, 437, 556-559; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*, 26, 398-405; Harris et al. al., 2007, *Behav Brain Res*, 183, 43-51), el restablecimiento de la cocaína inducido por el estrés, la plasticidad sináptica y conductual inducida por la cocaína (Borgland et al., 2006, *Neuron*, 49, 589-601), y la ingesta y la señal y reincorporación de etanol inducida por estrés (Lawrence et al., 2006, *Br J Pharmacol*, 148, 752-759), además de atenuar la abstinencia precipitada de morfina (Sharf et al., 2008, *Biol Psychiatry*, 64, 175-183) y autoadministración de nicotina (Hollander et al., 2008, *Proc Natl Acad Sci EE. UU.*, 105, 19480-19485). Otro estudio reciente también ha sugerido un papel para OX2R (Shoblock et al., 2011, *Psychopharmacology*, 215, 191-203).

**[0009]** También está surgiendo el papel de la orexina en un comportamiento emocional más complejo (Johnson et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 133-161). Se han observado cambios en los niveles de orexina en pacientes con trastornos de pánico y estrés postraumático, así como cambios en la prevalencia de conductas de ansiedad en pacientes narcolépticos (Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, *General Hospital Psychiatry*, 32, 49-56; Strawn et al., 2010, *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1001-1007). La infusión de lactato o hipercapnia aguda, que provoca pánico en humanos y se utiliza como modelo animal de pánico, activa las neuronas de orexina en el hipotálamo perifornical. Esta activación se correlaciona con la ansiedad en la prueba de interacción social o prueba de campo abierto. El bloqueo de la señalización de orexina con siRNA o antagonistas selectivos del receptor de orexina-1 atenúa las respuestas similares al pánico al lactato (Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Johnson et al., 2012, *Neuropsychopharmacology*, 37, 1911, 1922).

**[0010]** Los niveles de orexina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son más bajos en pacientes deprimidos o suicidas, y el nivel de orexina se correlaciona inversamente con la gravedad de la enfermedad (Brundin et al., 2007, *European Neuropsychopharmacology*, 17, 573-579; Salomon et al., 2003, *Biol Psychiatry*, 54, 96-104). Se informó una correlación positiva entre el ARNm del receptor de orexina-1 en la amígdala y el comportamiento depresivo en la prueba de natación forzada en ratones (Arendt, 2013, *Behavioral Neuroscience*, 127, 86-94).

**[0011]** El sistema de orexina también interactúa con los sistemas de dopamina del cerebro. Las inyecciones intracerebroventriculares de orexina en ratones aumentan la actividad locomotora, el acicalamiento y la estereotipia; estos efectos conductuales se revierten mediante la administración de antagonistas del receptor de dopamina D2 (Nakamura et al., 2000, *Brain Res.* 873: 181-187). Por lo tanto, los moduladores de los receptores de orexina pueden ser útiles para tratar diversos trastornos neurológicos; por ejemplo, agonistas o reguladores al alza para tratar la catatonía, antagonistas o reguladores a la baja para tratar la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la ansiedad, el delirio y las demencias.

**[0012]** Se han encontrado orexinas y sus receptores tanto en el plexo mientérico como submucoso del sistema nervioso entérico, donde se ha demostrado que las orexinas aumentan la motilidad *in vitro* (Kirchgeßner & Liu, 1999, *Neuron* 24: 941-951) y estimulan secreción de ácido gástrico *in vitro* (Takahashi y col., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254: 623-627). Los efectos de la orexina en el intestino pueden ser impulsados por una proyección a través del nervio vago (van den Pol, 1999, *supra*), ya que la vagotomía o la atropina previenen el efecto de una inyección intracerebroventricular de orexina sobre la secreción de ácido gástrico (Takahashi et al., 1999, *supra*). Los antagonistas de los receptores de orexina u otros reguladores a la baja de los sistemas mediados por los receptores de orexina son, por lo tanto, tratamientos potenciales para las úlceras, el síndrome del intestino irritable, la diarrea y el reflujo gastroesofágico.

**[0013]** El peso corporal también puede verse afectado por la regulación del apetito y el metabolismo mediada por orexina. Algunos efectos de la orexina sobre el metabolismo y el apetito pueden estar mediados en el intestino, donde, como se mencionó, las orexinas alteran la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, es probable que los antagonistas de la orexina sean útiles en el tratamiento del sobrepeso o la obesidad y de afecciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, como resistencia a la insulina/diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y dolores articulares, varices y artrosis. Por el contrario, es probable que los agonistas de la orexina sean útiles en el tratamiento de la insuficiencia ponderal y trastornos relacionados, como hipotensión, bradicardia, amenorrea e infertilidad relacionada, y trastornos alimentarios como la anorexia y la bulimia.

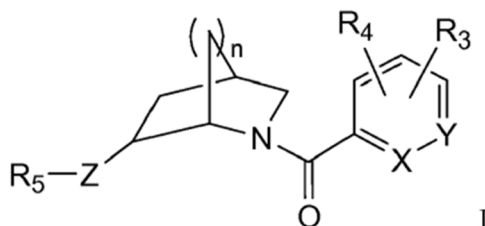
**[0014]** Se ha demostrado que las orexinas administradas por vía intracerebroventricular aumentan la presión arterial media y la frecuencia cardíaca en animales que se mueven libremente (despiertos) (Samson et al., 1999, *Brain Res.* 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, *Am. J. Physiol.* 277: R1780-R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen et al., 2000, *Am. J. Physiol.* 278: R92-R97), con resultados similares. Por lo tanto, los agonistas de los receptores de orexina pueden ser candidatos para el tratamiento de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca relacionada con la misma,

mientras que los antagonistas de los receptores de orexina pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, taquicardia y otras arritmias, angina de pecho e insuficiencia cardíaca aguda.

**[0015]** A partir de la discusión anterior, puede verse que la identificación de moduladores de receptores de orexina será de gran ventaja en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que están mediados por estos sistemas de receptores.

## RESUMEN

**[0016]** La presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula I:



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

**[0017]** También están dentro del alcance de la invención las composiciones para uso en la terapia comprenden los compuestos de la invención y también estas composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades específicas, tal como se ha definido en las reivindicaciones.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0018]**

**Figura 1** representa un programa de trazado de elipsoide térmico de Oak Ridge (ORTEP), que se muestra con un nivel de probabilidad del 40 %, de una forma de realización de la invención, ejemplo 13.

**Figura 2** representa un ORTEP, que se muestra con un nivel de probabilidad del 40 %, de una forma de realización de la invención, Ejemplo 14.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

**[0019]** La invención puede apreciarse más completamente con referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

**[0020]** El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas formas de realización, un grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas formas de realización, un grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz de los expertos ordinarios en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. Los grupos alquilo de la invención se pueden sustituir, por ejemplo, con átomos de halógeno. Un ejemplo de sustituyente es fluoro. Los grupos alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo.

**[0021]** Los grupos alquilo de la invención también pueden referirse a restos "cicloalquilo". Cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo y similares.



**[0022]** El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo con el resto de la molécula. En algunas formas de realización, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas formas de realización, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc.

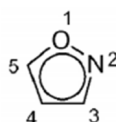
**[0023]** El término "anillo de arilo" representa "una estructura de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico. Los anillos de arilo pueden tener 6 o 10 átomos de carbono en el anillo.

**[0024]** El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

**[0025]** El término "anillo heteroarilo" representa una estructura de anillo aromático monocíclico o bicíclico que incluye átomos de carbono, así como hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de heteroarilo pueden incluir un total de 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo.

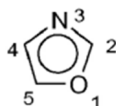
**[0026]** El término "isoxazolilo" representa el siguiente resto:

**[0027]** El término "isoxazolilo" representa el siguiente resto:



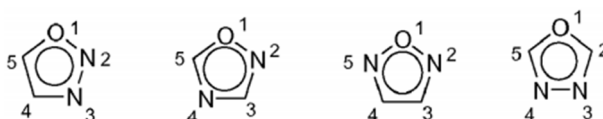
**[0028]** El resto isoxazolilo se puede unir a través de cualquiera de las posiciones 3, 4 o 5 átomos de carbón. Los grupos isoxazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

**[0029]** El término "oxazolilo" representa el siguiente resto:



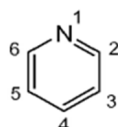
**[0030]** El resto oxazolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono.

**[0031]** El término "oxadiazolilo" representa un resto de 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol o 1,3,4-oxadiazol:



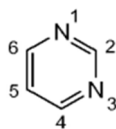
**[0032]** Los restos de oxadiazolilo se pueden unir a través de cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno. Dentro del alcance de la invención, los grupos "oxadiazolilo" pueden estar sustituidos con un grupo alquilo o halo, preferiblemente un grupo metilo.

**[0033]** El término "piridilo" representa el siguiente resto:



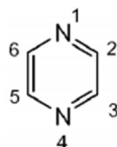
**[0034]** El resto piridilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 2,3, 4, 5 o 6.

**[0035]** El término "pirimidinilo" representa el resto siguiente:



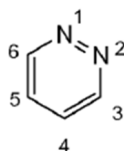
**[0036]** El resto pirimidinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 2, 4, 5 o 6. Dentro del alcance de la invención, los grupos "pirimidinilo" de la invención pueden estar sustituidos con halógeno, por ejemplo, flúor, o alquilo, por ejemplo, metilo.

**[0037]** El término "pirazinilo" representa el siguiente resto:



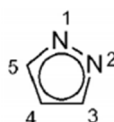
**[0038]** El resto pirazinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 2,3, 5 o 6.

**[0039]** El término "piridazinilo" representa el siguiente resto:



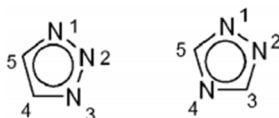
**[0040]** El resto piridazinilo puede estar unido a través de cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 3, 4, 5 o 6.

**[0041]** El término "pirazolilo" representa el resto siguiente:



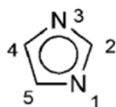
**[0042]** El resto pirazolilo puede estar unido a través de cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 1, 2, 3, 4 o 5. Los grupos pirazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

**[0043]** El término "triazolilo" representa un resto 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol:



**[0044]** Los restos triazolilo pueden unirse a través de cualquiera de sus átomos.

**[0045]** El término "imidazolilo" representa el resto siguiente:



**[0046]** El resto imidazolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 2, 4 o 5, o a través del átomo de nitrógeno N-1. Los grupos imidazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos, por

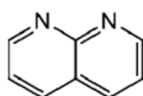
ejemplo, con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

**[0047]** El término "tiazolilo" representa el siguiente resto:



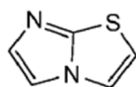
**[0048]** El resto tiazolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos tiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

**[0049]** El término "naftiridinilo" representa el siguiente resto:



**[0050]** El resto naftiridinilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos naftiridinilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo o grupos halo.

**[0051]** El término "imidazotiazolilo" representa el siguiente resto:



**[0052]** El resto imidazotiazolilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos imidazotiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

**[0053]** "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que figura en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.

**[0054]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen, además, sólo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

**[0055]** "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y, por lo demás, biológicamente adecuada para su administración a un sujeto, como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, transportador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

**[0056]** "Sujeto" incluye seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

5 **[0057]** "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el sujeto. En otra forma de realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej.,  
10 estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra forma de realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

**[0058]** En los métodos de tratamiento según la invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico según la invención a un sujeto que padece o se le diagnostica dicha enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para generar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos de rutina tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y tomando en consideración factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y la criterio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el rango de alrededor de 0,001 a alrededor de 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente alrededor de 0,05 a 100 mg/kg/día, o alrededor de 1 a 35 mg/kg/día en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

**[0059]** "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes pretenden abarcar compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto así lo indica. permisos De manera similar, la referencia a los intermedios ya sea que se reivindiquen o no, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

**[0060]** Como se usa en el presente documento, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede estar radiomarcada, es decir, contener uno o más isótopos radiactivos o no radiactivos, como, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$  o  $\text{D}$ ), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), nitrógeno-15 ( $^{15}\text{N}$ ), o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando estén presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser  $^2\text{H}/\text{D}$ , cualquier carbono puede ser  $^{13}\text{C}$  o cualquier nitrógeno puede ser  $^{15}\text{N}$ , y que la presencia y ubicación de dichos átomos puede determinarse dentro de la experiencia en la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, de que los compuestos resultantes puedan utilizarse para estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden usar en métodos de diagnóstico tales como tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles por su facilidad de incorporación y rápidos medios de detección. Además, se pueden preparar compuestos que se sustituyen con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , y serían útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

**[0061]** Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención, radiactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de la invención. En un aspecto, se proporcionan aquí análogos deuterados de compuestos de Fórmula I como se describe en la sección de Ejemplos. En una forma de realización, los análogos deuterados de los compuestos de Fórmula I comprenden átomos de deuterio unidos a una o más posiciones en el anillo 2-azabícliclo, tales como carbonos cabeza de puente o carbonos que no son cabeza de puente del anillo 2-azabícliclo, y preferiblemente comprenden uno o más átomos de deuterio unidos a carbonos que no son cabeza de puente del anillo 2-azabícliclo. También se contemplan dentro del alcance de las formas de realización descritas en el presente documento compuestos en los que un solo protón en los compuestos de Fórmula I se reemplaza con un deuterio, o 2 protones en los compuestos de Fórmula I se reemplazan con deuterio, o más de 2 protones en los compuestos de Fórmula I se sustituyen por deuterio. La deuteración de un compuesto de fórmula I también puede efectuarse en uno o más sustituyentes (tales como, por ejemplo, el anillo A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  o  $\text{R}^5$ ) presentes en el anillo 2-azabícliclo.

**[0062]** También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

**[0063]** Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro

asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria. (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

**[0064]** Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones  $\pi$  y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácidos o bases. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro del fenil nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

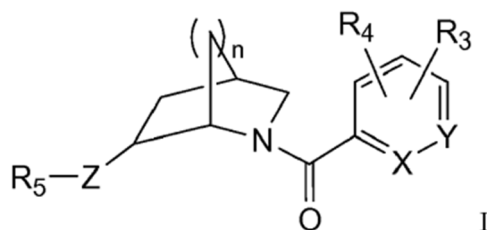
**[0065]** Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

**[0066]** Los compuestos de la invención también pueden existir como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se obstaculiza la rotación que conduce a diferentes conformaciones, lo que da como resultado que se supere una barrera de energía rotacional para convertir de un isómero conformacional a otro.

**[0067]** Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos se pueden producir como estereoisómeros (*R*) o (*S*) individuales o como mezclas de los mismos.

**[0068]** A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

**[0069]** La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que

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

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

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

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

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

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

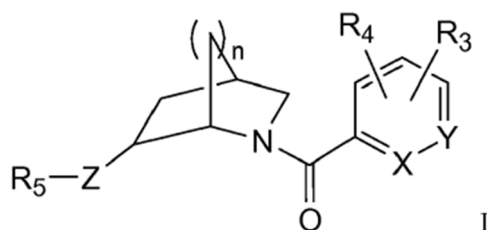
R<sub>4</sub> es H o alquilo;

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

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

n es 1 o 2.

**[0070]** En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que

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

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

R<sub>1</sub> es H, alcoxi, halo, triazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o pirazolilo;

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

Z es NH u O;

R<sub>3</sub> es H, alquilo, alcoxi, halo o triazolilo;

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

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

R<sub>5</sub> es piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, en el que el piridilo, pirazinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con halo o alquilo; y

n es 1 o 2.

**[0071]** Los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula I también están dentro del alcance de la invención. también están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de fórmula I. También dentro del alcance de la invención son variaciones isotópicas de compuestos de Fórmula I, tales como, por ejemplo, compuestos deuterados de Fórmula I.

**[0072]** En formas de realización preferidas, Z es NH. En otras formas de realización, Z es O. En aún otras formas de realización, Z es NH, N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, N-C(=O)CH<sub>3</sub>, o N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

**[0073]** En formas de realización preferidas, X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub>.

**[0074]** En otras formas de realización, X es CR<sub>1</sub> e Y es N.

**[0075]** En aún otras formas de realización, X es N e Y es CR<sub>2</sub>.

**[0076]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, donde X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es H. En otras formas de realización, R<sub>1</sub> es alcoxi, por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi o etoxi.

**[0077]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es halo, preferiblemente F, Cl o Br.

**[0078]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es triazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, prefiriéndose 1,2,3-triazolilo. En formas de realización preferidas, el 1,2,3-triazolilo se une a través del átomo de nitrógeno en la posición 2. En otras formas de realización, el 1,2,3-triazolilo se une a través del átomo de nitrógeno en la posición 1.

**[0079]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es pirimidinilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible.

**[0080]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es oxazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible.

**[0081]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es isoxazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible.

**[0082]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es oxadiazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que

se puede unir a través de cualquier átomo disponible. El grupo oxadiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, por ejemplo, metilo. En formas de realización ejemplares, el resto de oxadiazolilo sustituido es 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con metilo.

- 5 **[0083]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es piridilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. El grupo piridilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, por ejemplo, metilo o halo.
- 10 **[0084]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es imidazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. El grupo imidazolilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, por ejemplo, metilo o halo.
- 15 **[0085]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es fenilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. El grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, por ejemplo, metilo o halo.
- 20 **[0086]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es pirazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. El grupo pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo.
- 25 **[0087]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es tiazolilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible.
- 30 **[0088]** En aquellas formas de realización en las que X es CR<sub>1</sub>, por ejemplo, en las que X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es CR<sub>1</sub> e Y es N, R<sub>1</sub> es piridazinilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible.
- 35 **[0089]** En formas de realización preferidas en las que Y es CR<sub>2</sub>, por ejemplo, X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es N e Y es CR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> es H. En otras formas de realización, R<sub>2</sub> es alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.
- [0090]** En aquellas formas de realización en las que Y es CR<sub>2</sub>, por ejemplo, X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es N e Y es CR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> es alcoxi, por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> como metoxi o etoxi.
- 40 **[0091]** En aquellas formas de realización en las que Y es CR<sub>2</sub>, por ejemplo, X es CR<sub>1</sub> e Y es CR<sub>2</sub> o X es N e Y es CR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> es halo, preferiblemente uno de F, Cl o Br.
- [0092]** En formas de realización preferidas, R<sub>3</sub> es H. En otras formas de realización, R<sub>3</sub> es alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> como metilo.
- 45 **[0093]** En aún otras formas de realización, R<sub>3</sub> es alcoxi, por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> como metoxi o etoxi.
- [0094]** En aún otras formas de realización, R<sub>3</sub> es halo, preferiblemente F, Cl o Br.
- 50 **[0095]** En otras formas de realización, R<sub>3</sub> es triazolilo, prefiriéndose 1,2,3-triazolilo. En formas de realización preferidas, el 1,2,3-triazolilo se une a través del átomo de nitrógeno en la posición 2. En otras formas de realización, el 1,2,3-triazolilo se une a través del átomo de nitrógeno en la posición 1.
- [0096]** En formas de realización preferidas, R<sub>4</sub> es H. En otras formas de realización, R<sub>3</sub> es alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> como metilo.
- 55 **[0097]** En formas de realización alternativas, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo de 6 miembros.
- 60 **[0098]** En otras formas de realización, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5 miembros. Preferiblemente, el anillo de heteroarilo de 5 miembros incluye un átomo de nitrógeno.
- [0099]** En otras formas de realización, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 6 miembros. Preferiblemente, el anillo de heteroarilo de 6 miembros incluye un átomo de nitrógeno.
- 65 **[0100]** En algunas formas de realización de la invención, R<sub>5</sub> es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, alcoxi y halo, o del grupo que

consiste en alquilo y halo. En algunas formas de realización de la invención, R<sub>5</sub> es un anillo de heteroarilo. En algunas de tales formas de realización, R<sub>5</sub> es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, alcoxi y halo, o del grupo que consiste en alquilo y halo. En formas de realización preferidas, R<sub>5</sub> es piridilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con halo (preferiblemente F, Cl o Br) o alquilo. En algunas formas de realización, el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo alquilo sustituido preferido es trihaloalquilo tal como trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos incluyen difluorometilo o monofluorometilo. Preferiblemente, R<sub>5</sub> es piridilo sustituido en cualquier posición disponible con trifluorometilo.

**[0101]** En formas de realización preferidas, R<sub>5</sub> es pirazinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con halo (preferiblemente F, Cl o Br) o alquilo. En algunas formas de realización, el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo alquilo sustituido preferido es trihaloalquilo tal como trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos incluyen difluorometilo o monofluorometilo. Preferiblemente, R<sub>5</sub> es pirazinilo sustituido en cualquier posición disponible con trifluorometilo.

**[0102]** En formas de realización preferidas, R<sub>5</sub> es pirimidinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con halo (preferiblemente F, Cl o Br) o alquilo. En algunas formas de realización, el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo alquilo sustituido preferido es trihaloalquilo tal como trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos incluyen difluorometilo o monofluorometilo. Preferiblemente, R<sub>5</sub> es pirimidinilo sustituido en cualquier posición disponible con trifluorometilo.

**[0103]** En otras formas de realización, R<sub>5</sub> es benzoxazolilo que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con halo (preferiblemente F, Cl o Br) o alquilo. En algunas formas de realización, el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo alquilo sustituido preferido es trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos incluyen difluorometilo o monofluorometilo. Preferiblemente, R<sub>5</sub> es benzoxazolilo, piridazinilo o naftiridinilo sustituido en cualquier posición disponible con trifluorometilo.

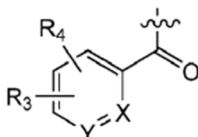
**[0104]** En otras formas de realización, R<sub>5</sub> es piridazinilo que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con halo (preferiblemente F, Cl o Br) o alquilo. En algunas formas de realización, el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo alquilo sustituido preferido es trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos incluyen difluorometilo o monofluorometilo. Preferiblemente, R<sub>5</sub> es benzoxazolilo, piridazinilo o naftiridinilo sustituido en cualquier posición disponible con trifluorometilo.

**[0105]** En otras formas de realización, R<sub>5</sub> es naftiridinilo que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con halo (preferiblemente F, Cl o Br) o alquilo. En algunas formas de realización, el alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Un grupo alquilo sustituido preferido es trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos incluyen difluorometilo o monofluorometilo. Preferiblemente, R<sub>5</sub> es benzoxazolilo, piridazinilo o naftiridinilo sustituido en cualquier posición disponible con trifluorometilo.

**[0106]** En formas de realización preferidas, n es 1. En otras formas de realización, n es 2.

**[0107]** En algunas formas de realización de Fórmula I, R<sub>1</sub> es H y R<sub>3</sub> es como se definió anteriormente para la Fórmula I, preferiblemente R<sub>3</sub> es triazolilo, oxazolilo, piridilo o pirimidinilo. En otras formas de realización de Fórmula I, R<sub>3</sub> es H y R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente para la Fórmula I, preferiblemente R<sub>1</sub> es triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo o pirimidinilo.

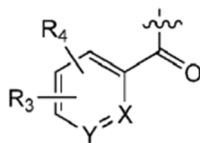
**[0108]** En algunas formas de realización de Fórmula I, el grupo



es un grupo piridilo, preferiblemente X es N, R<sub>3</sub> es un anillo seleccionado de triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo; preferiblemente triazolilo o piridilo o pirimidinilo; R<sub>4</sub> es H o alquilo, preferiblemente metilo; Z es NH u O, preferiblemente O; preferiblemente NH, R<sub>5</sub> es un heteroarilo, preferiblemente piridilo o pirazinilo. En algunas de tales formas de realización, R<sub>3</sub> es un anillo en la posición orto con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, y R<sub>4</sub> está en la posición orto, meta o para en relación con el grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R<sub>4</sub> está en la posición meta adyacente a R<sub>3</sub>. En algunas otras formas de realización de este tipo, R<sub>3</sub> es un anillo en la posición orto con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, y R<sub>4</sub> está en la posición orto, meta o para con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R<sub>4</sub> está en la posición meta no adyacente a R<sub>3</sub>. R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

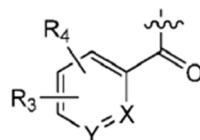
**[0109]** En algunas formas de realización de Fórmula I, el grupo





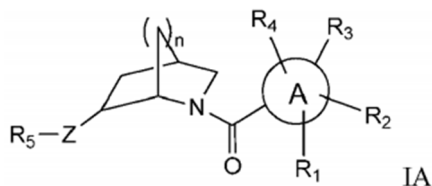
es un grupo piridilo, preferiblemente Y es N, R<sub>1</sub> es un anillo seleccionado de triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo; preferiblemente triazolilo o piridilo o pirimidinilo; R<sub>4</sub> es H o alquilo, preferiblemente metilo; Z es NH u O, preferiblemente O; preferiblemente NH, R<sub>5</sub> es un heteroarilo, preferiblemente piridilo o pirazinilo. En algunas de tales formas de realización, R<sub>1</sub> es un anillo en la posición orto con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, y R<sub>4</sub> está en la posición orto, meta o para en relación con el grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R<sub>4</sub> está en la posición meta adyacente a R<sub>1</sub>. En algunas otras formas de realización de este tipo, R<sub>1</sub> es un anillo en la posición orto con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, y R<sub>4</sub> está en la posición orto, meta o para con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R<sub>4</sub> está en la posición meta no adyacente a R<sub>1</sub>. R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

**[0110]** En algunas formas de realización de Fórmula I, el grupo



es un grupo fenilo, R<sub>3</sub> es un anillo seleccionado de triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo; preferiblemente triazolilo o piridilo o pirimidinilo en la posición orto; R<sub>4</sub> es H o alquilo, preferiblemente metilo; Z es NH u O, preferiblemente O; preferiblemente NH, R<sub>5</sub> es un heteroarilo, preferiblemente piridilo o pirazinilo. En algunas de tales formas de realización, R<sub>3</sub> es un anillo en la posición orto con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, y R<sub>4</sub> está en la posición orto, meta o para en relación con el grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R<sub>4</sub> está en la posición meta adyacente a R<sub>3</sub>. En algunas otras formas de realización de este tipo, R<sub>3</sub> es un anillo en la posición orto con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, y R<sub>4</sub> está en la posición orto, meta o para con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R<sub>4</sub> está en la posición meta no adyacente a R<sub>3</sub>. R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

**[0111]** También se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula IA:



en la que

el anillo A es un anillo de heteroarilo seleccionado entre furanilo, tiazolilo, imidazotiazolilo y pirazinilo;  
 R<sub>1</sub> es H, alcoxi, halo, triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo, en el que triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo;  
 R<sub>2</sub> es H, alquilo, alcoxi o halo;  
 Z es NH, N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, N-C(=O)CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> u O;  
 R<sub>3</sub> es H, alquilo, alcoxi, halo, triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o pirazolilo, en el que triazolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, fenilo o el pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo;  
 R<sub>4</sub> es H o alquilo;  
 o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros;  
 R<sub>5</sub> es piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, naftiridinilo o pirimidinilo, donde el piridilo, pirazinilo, benzoxazolilo, piridazinilo, naftiridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados entre halo, alcoxi, hidroximetilo y alquilo; y  
 n es 1 o 2.

**[0112]** Los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula IA también están dentro del alcance de la invención. También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula IA, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de Fórmula IA. También están dentro del alcance de la invención variaciones isotópicas de compuestos de Fórmula IA, tales como, por ejemplo, compuestos deuterados de Fórmula IA.

**[0113]** En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo de furanilo. En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo de tiazolilo. En algunas formas de realización, el anillo A es un anillo de imidazotiazolilo. En otras formas de realización, el anillo A es un anillo de pirazinilo.

**[0114]** Todas las formas de realización descritas para la Fórmula I anterior, con respecto a las variables  $R_1$ ,  $R_2$ , Z,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y n, también se aplican a la Fórmula IA, y se contemplan expresamente en este documento.

**[0115]** La invención se refiere a métodos de uso de los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor de orexina. Estos métodos se logran administrando al sujeto un compuesto de la invención. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la actividad del receptor de orexina-1. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la actividad del receptor de orexina-1 sobre la actividad del receptor de orexina-2.

**[0116]** Las enfermedades, los trastornos y las condiciones mediadas por la actividad del receptor de orexina incluyen trastornos del ciclo sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, sueño perturbado, trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos, manía, depresión, depresión maníaca, esquizofrenia, síndromes de dolor, fibromialgia, dolor neuropático, catatonia, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, ansiedad, delirio, demencia, sobrepeso, obesidad o afecciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, dificultad para respirar, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, venas varicosas, osteoartritis, hipertensión, taquicardia, arritmias, angina de pecho, insuficiencia cardíaca aguda, úlceras, síndrome del intestino irritable, diarrea reflujo gastroesofágico, trastornos del estado de ánimo, estrés postraumático trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.

**[0117]** Los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.

**[0118]** En un aspecto, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo. Los ejemplos no limitativos de trastornos del estado de ánimo incluyen trastornos del estado de ánimo relacionados con la ansiedad, depresión, trastornos del estado de ánimo relacionados con el pánico, trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés y similares. En otro aspecto, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias (p. ej., abuso de morfina, abuso de cocaína, abuso de alcohol y similares). Se entenderá que ciertos trastornos tales como, por ejemplo, depresión y/o esquizofrenia y/o abuso de sustancias y/o deterioro cognitivo también tienen elementos de ansiedad y/o pánico y/o estrés asociados con ellos y el tratamiento de tales condiciones y/o combinaciones de condiciones también se contemplan dentro del alcance de las formas de realización presentadas en este documento. En algunas formas de realización, ventajosamente, los compuestos de la invención tratan un trastorno del estado de ánimo (p. ej., ansiedad) con una sedación concomitante reducida y/o con un efecto reducido sobre el sueño (p. ej., efectos de despertar atenuados). En una forma de realización, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la depresión ansiosa. En otra forma de realización, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento del pánico, la esquizofrenia y el abuso de sustancias.

**[0119]** Los trastornos del sueño incluyen, pero no se limitan a, trastornos de transición sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, sueño alterado y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos (p. ej., manías, depresiones, depresión maníaca, esquizofrenia y síndromes de dolor (p. ej., fibromialgia, neuropático)

**[0120]** Los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, sobrepeso u obesidad y afecciones relacionadas con el sobrepeso u obesidad, tales como resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, venas varicosas y osteoartritis

**[0121]** Los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, catatonia, ansiedad, delirio y demencias

**[0122]** En los métodos de tratamiento según la invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico según la invención a un sujeto que sufre padecer o ser diagnosticado con tal enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para generar generalmente

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

**[0123]** Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, el trastorno o el estado del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede suspenderse. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

**[0124]** Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales pueden coadministrarse por separado con un compuesto de la invención o incluirse con dicho agente en una composición farmacéutica según la invención. En una forma de realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de orexina, como otro modulador de orexina o un compuesto activo contra otro objetivo asociado con la afección particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (p. ej., al incluir en la combinación un compuesto que potencie la potencia o la eficacia de un agente activo según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente activo según la invención.

**[0125]** Los compuestos de la invención se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0126]** Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención mediante una vía de administración adecuada, por ejemplo, vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o mediante inhalación.

**[0127]** La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

**[0128]** Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos se pueden formular para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diario. Por ejemplo, una dosificación diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g diarios puede lograrse administrando una, dos, tres o cuatro veces al día.

**[0129]** Los comprimidos orales pueden incluir un compuesto según la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato sódico de almidón, la celulosa microcristalina y el ácido alginico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

**[0130]** Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite como el aceite de cacahuete o el aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

[0131] Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

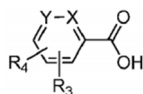
[0132] Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluidas las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis, como viales de los que se puede extraer la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrada que se puede utilizar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden oscilar entre aproximadamente 1 y 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que oscila entre varios minutos y varios días.

[0133] Para la administración tópica, los compuestos se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco por vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

[0134] Los compuestos de la invención se pueden administrar alternativamente en los métodos de esta invención por inhalación, por vía nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

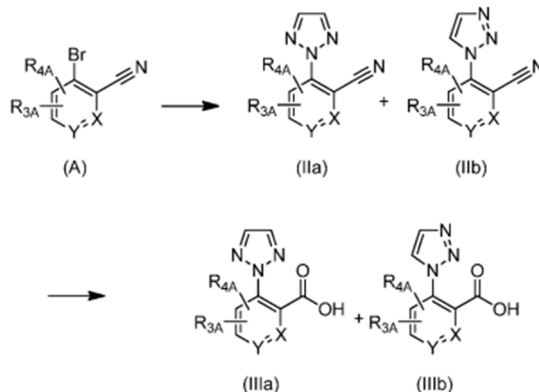
[0135] Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de este documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes deseados finalmente se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según corresponda con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones se pueden realizar entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente, y preferiblemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura normal de reflujo del disolvente.

[0136] La síntesis de ejemplos de intermedios que tienen la estructura



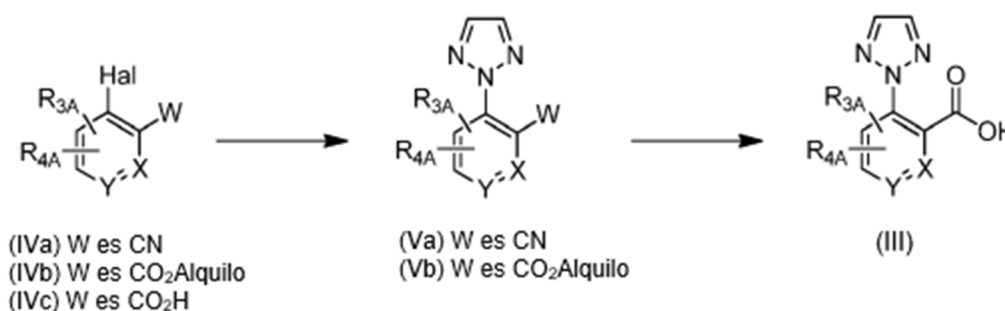
se describe en los Esquemas 1-6 a continuación y en la sección de Ejemplos a continuación (Intermedios A-1 a A-59).

Esquema 1



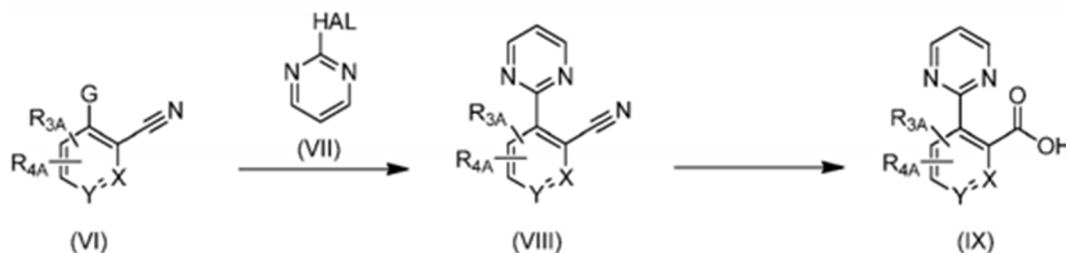
[0137] Los compuestos intermedios de fórmula (IIIa) y (IIIb) se pueden preparar como se describe en el Esquema 1 a partir de compuestos comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente de fórmula (A) donde  $R_{3A}$ ,  $R_{4A}$  son -H, halo, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alcoxi  $C_{1-4}$  o  $R_{3A}$  y  $R_{4A}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros y X e Y son como se definen en la fórmula (I) como antes. Los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb), se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A), con 1,2,3-triazol comercialmente disponible, en presencia de  $K_2CO_3$  en DMF o dioxano, a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C. Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) en presencia de una base como NaOH en un disolvente como EtOH a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C. Un experto en la técnica reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol, lo que explica la formación de (IIIa) y (IIIb).

Esquema 2



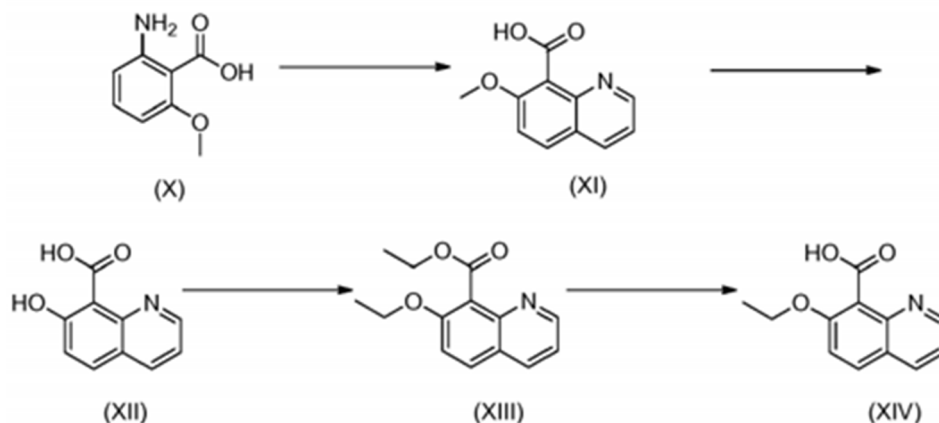
[0138] Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar como se describe en el Esquema 2 a partir de compuestos de fórmula (IV<sub>a-c</sub>) comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente. Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IVa), (IVb) y (IVc) donde Hal es -Br, o -I; W es CO<sub>2</sub> H, CO<sub>2</sub>Alquilo, o CN y  $R_{3A}$  y  $R_{4A}$  son -H, halo, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alcoxi  $C_{1-4}$  o  $R_{3A}$  y  $R_{4A}$  junto con los átomos a los que están unidos formando un anillo de arilo de 6 miembros o de heteroarilo de 6 miembros, y X e Y son como se definen en la Fórmula I anterior, con 1,2,3-triazol comercialmente disponible, en presencia de, por ejemplo, yoduro de cobre (I),  $Cs_2CO_3$  y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina en, por ejemplo, DMF o dioxano, a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C. Los compuestos de fórmula (IVc) se pueden convertir en los correspondientes ésteres (Vb) mediante tratamiento, por ejemplo, con yoduro de alquilo en presencia de una base como  $K_2CO_3$  en un disolvente como DMF. Los compuestos de fórmula (III) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Va) y (Vb) en presencia de una base como NaOH en un disolvente como EtOH a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C. Un experto en la técnica reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol, por lo que los compuestos de fórmula (Va), (Vb) y (III) también pueden existir como la variante vinculada N1 (no se muestra la estructura). Se entenderá que el heterociclo en (Va) y (Vb) no se limita a triazol y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.

Esquema 3



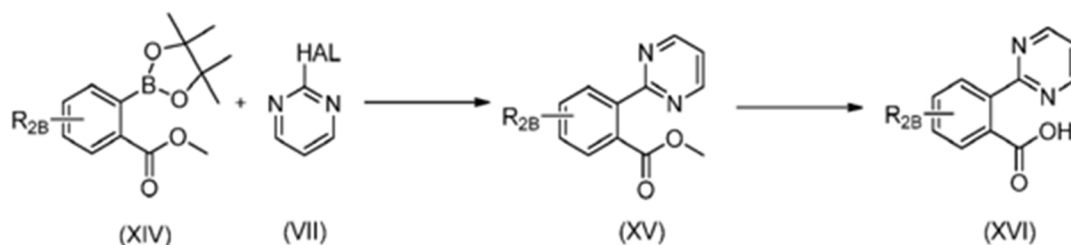
[0139] Los compuestos intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar como se describe en el Esquema 3 a partir de compuestos comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente de fórmula (VI) donde  $R_{3A}$ ,  $R_{4A}$  son -H, halo, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alcoxi  $C_{1-4}$  o  $R_{3A}$  y  $R_{4A}$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo de 6 miembros o de heteroarilo de 6 miembros, y X e Y son como se definen en la fórmula (I) como se indicó anteriormente, G es  $SnBu_3$ , o 4,4,5,5 tetrametil-1,2-dioxaborolano, y HAL es Cl, o Br, preferiblemente Br. Los compuestos de fórmula (VIII) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con (VII) comercialmente disponible en presencia de un catalizador tal como dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferrocenopaladio y una base como  $Na_2CO_3$  en un disolvente como 2-MeTHF o THF a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 90 °C. Los compuestos de fórmula (IX) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base como NaOH en un disolvente como MeOH a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C o ácidos como  $H_2SO_4$  en disolventes como  $H_2O$  a temperaturas que oscilan entre unos 80 °C y unos 100 °C. Se entenderá que el heterociclo en (VII) no se limita a la pirimidina y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.

Esquema 4

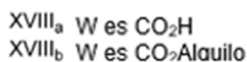


[0140] El compuesto intermedio de fórmula (XIV) se puede preparar como se describe en el Esquema 4 a partir del compuesto disponible comercialmente (X). El compuesto (XI) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (X) con acroleína comercialmente disponible en un disolvente tal como 1,4 dioxano a temperaturas de aproximadamente 200 °C, por ejemplo, en un reactor de microondas. El compuesto (XII) se puede preparar a partir del compuesto (XI) mediante tratamiento con un ácido tal como HBr en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 90 °C. El compuesto (XIII) se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto (XII) con, por ejemplo, yodoetano comercialmente disponible y una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente como DMF a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 65 °C. El compuesto (XIV) se obtiene tratando el compuesto (XIII) con una base como NaOH en un disolvente como MeOH a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C.

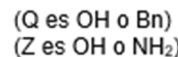
Esquema 5



[0141] Los compuestos intermedios de fórmula (XVI) se preparan como se describe en el Esquema 5 a partir de compuestos comercialmente disponibles o accesibles sintéticamente de fórmula (XIV) donde R<sub>2B</sub> es -H, -alquilo C<sub>1-4</sub> o -alcoxi C<sub>1-4</sub>, o R<sub>2B</sub> es -H, halo, -alquilo C<sub>1-4</sub> o -alcoxi C<sub>1-4</sub>, y HAL es halo, preferiblemente Cl o Br. Los compuestos de fórmula (XV) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con (VII) comercialmente disponible en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> y una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un solvente tal como 2-MeTHF a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 150 °C. Los compuestos de fórmula (XVI) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) en presencia de una base como NaOH en un disolvente como MeOH a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C. Se entenderá que el heterociclo en (VII) no se limita a la pirimidina y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.



### Esquema 7



19

(XXVII) se obtiene a partir de (XXVa) a través de una secuencia de hidroborcación/oxidación de la olefina para instalar el grupo hidroxilo; seguido de, por ejemplo, una hidrogenólisis mediada por paladio en un solo recipiente opcional y un "intercambio" de PG (es decir, metilbencilo a Boc); y la posterior oxidación del grupo hidroxilo utilizando un oxidante como IBX, SO<sub>3</sub>-piridina, condiciones de Swern [(COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N] y similares, en un disolvente como EtOAc, DMSO, DCM y similares, a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C). En una forma de realización preferida, un compuesto de fórmula (XXVa) donde PG es metilbencilo, se trata, por ejemplo, con BH<sub>3</sub> seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y NaOH para instalar el grupo hidroxilo y, por ejemplo, un solo recipiente La hidrogenólisis mediada por paladio utilizando hidrógeno gaseoso (1 atm), Pd/C y Boc<sub>2</sub>O, en EtOH a temperatura ambiente (23 °C) intercambia el metilbencilo por un grupo Boc. El intermedio protegido con Boc se oxida con, por ejemplo, IBX a reflujo tal como, por ejemplo, EtOAc para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII). El compuesto (XXVb) también podría someterse al mismo conjunto de transformaciones que el compuesto (XXVa) para obtener el enantiómero opuesto correspondiente (no se muestra la estructura).

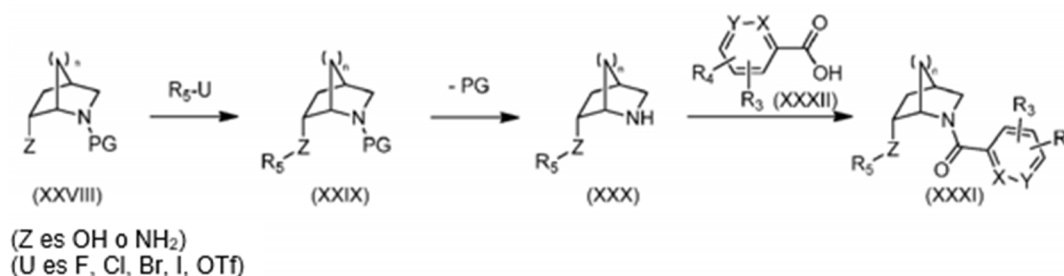
**[0144]** Un compuesto de fórmula (XXVIII) donde Z es OH, se obtiene por reducción ([R]) de la cetona en un compuesto de fórmula (XXVII), con un agente reductor como L-Selectride, NaBH<sub>4</sub> y el similar, en un disolvente tal como THF, MeOH y similares a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -78 °C y la temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C). Alternativamente, la forma racémica de un compuesto de fórmula (XXVIII) se puede obtener a partir de la reducción de (R/S)-terc-butil 6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato comercialmente disponible como se describe en R. Nencka et al. Tetrahedron 2012, 68, 1286-1298.

**[0145]** Se puede preparar una ruta alternativa para un compuesto de fórmula (XXVII) a partir de (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (XXVI) comercialmente disponible. Se obtiene un compuesto de fórmula (XXV) a partir del tratamiento del compuesto (XXVI) con un agente reductor tal como LiAlH<sub>4</sub> y similares, seguido de la protección de la amina libre con un grupo protector adecuado. Se obtiene un compuesto de fórmula (XXVII) a partir de un compuesto de fórmula (XXV) mediante una secuencia de hidroborcación/oxidación de la olefina para instalar el grupo hidroxilo; seguido de oxidación del grupo hidroxilo utilizando un oxidante como IBX, SO<sub>3</sub>-piridina, condiciones de Swern [(COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N] y similares, en un disolvente como EtOAc, DMSO, DCM y similares a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C); y, opcionalmente, una hidrogenólisis mediada por paladio en un solo recipiente y un "intercambio" de PG (es decir, Bn a Boc). En una forma de realización preferida, un compuesto de fórmula (XXV) donde PG es Bn se somete a las condiciones descritas en F. Carroll et al. J. de Med. Chem 1992, 35, 2184-2191, seguido de intercambio de PG (Bn a Boc) para obtener un compuesto de fórmula (XXVII) donde PG es Boc.

**[0146]** Un compuesto de fórmula (XXVIII) donde Z es NH<sub>2</sub>, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH<sub>2</sub>-Q, donde Q es OH o Bn, seguido de reducción de la correspondiente oxima o imina con un agente reductor adecuado como NaBH<sub>4</sub> (con o sin un aditivo de sal metálica como NiCl<sub>2</sub> y similares), Raney Ni (H<sub>2</sub> atm), Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, y similares en un solvente como MeOH y similares. En una forma de realización particular, el intermedio de oxima de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH<sub>2</sub>-Q, donde Q es OH, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con clorhidrato de hidroxilamina comercialmente disponible y trietilamina en EtOH a temperaturas que van desde la temperatura ambiente (alrededor de 23 °C) hasta el reflujo. El intermedio de oxima se reduce con NaBH<sub>4</sub> en combinación con NiCl<sub>2</sub> en MeOH para dar un compuesto de fórmula (XXVIII) donde Z es NH<sub>2</sub>. Alternativamente, el intermedio de imina de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con una amina NH<sub>2</sub>-Q, donde Q es Bn, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con bencilamina comercialmente disponible. La reducción *in situ* del intermedio de imina con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y similares, seguida de desbencilación, por ejemplo, bajo hidrogenólisis mediada por paladio, proporciona un compuesto de fórmula (XXVIII) donde Z es NH<sub>2</sub>.

**[0147]** En referencia al Esquema 7, la síntesis de compuestos en los que n es 2 se describe en la sección de Ejemplos, por ejemplo, en los Intermedios C-1 - C-11, y en los Ejemplos 248 - 283.

Esquema 8



**[0148]** De acuerdo con el Esquema 8, un compuesto de fórmula (XXIX), donde Z es O o NH, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XXVIII), mediante una reacción S<sub>N</sub>Ar o reacción de acoplamiento cruzado mediada por metal con un compuesto R<sub>5</sub>-U; donde R<sub>5</sub>-U es un compuesto de heteroarilo sustituido con halógeno adecuado comercialmente



disponible o accesible sintéticamente, donde  $R_5$  se define en la fórmula (I) como antes y W es F, Cl, Br, I u OTf. Un compuesto de fórmula (XXIX) donde Z es O, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XXVIII), donde Z es OH, por acoplamiento  $S_NAr$  con un compuesto  $R_5-W$  como se describe anteriormente, en presencia de una base, tal como NaH,  $K_2CO_3$  y similares, en un disolvente tal como DMF a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente (alrededor de 23°C) y alrededor de 90°C. En una modalidad preferida la base es NaH y el solvente es DMF. Un compuesto de fórmula (XXIX), donde Z es NH, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XXVIII), donde Z es  $NH_2$ , mediante acoplamiento cruzado mediado por un metal con un compuesto  $R_5-W$  como se describe anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina como BINAP y similares, una base como NaOtBu y similares, en un solvente como tolueno, DME y DMF, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente (alrededor de 23 °C) a unos 100 °C. En una forma de realización preferida, el catalizador de paladio es  $Pd(OAc)_2$ , el ligando es BINAP, la base es NaOtBu y el disolvente es tolueno. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXIX) donde Z es NH, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XXVIII), donde Z es  $NH_2$ , por acoplamiento de  $S_NAr$  con un compuesto  $R_5-W$  como se describe anteriormente, en presencia de una base, como NaH,  $K_2CO_3$  en un disolvente como DMF a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) y aproximadamente 90 °C. En una forma de realización preferida, la base es  $K_2CO_3$  y el disolvente es DMF. La eliminación de PG (donde PG es Boc, Bn, metilbencilo y similares) en los compuestos de fórmula (XXIX) se logra utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica para dar compuestos de fórmula (XXX). En una forma de realización preferida, donde PG es Boc en un compuesto de fórmula (XXIX) y Z es O o NH, se trata, por ejemplo, con HCl en dioxano para producir un compuesto de fórmula (XXX).

**[0149]** Se obtiene un compuesto de fórmula (XXXI) a partir de un compuesto de fórmula (XXX), por reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXXII), en condiciones de formación de enlaces amida. Los compuestos de fórmula (XXXII), donde X, Y,  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen en la fórmula (I), están disponibles comercialmente, como se describe, o ácidos carboxílicos o sales de ácido arilo o heteroarilo apropiadamente sustituidos accesibles sintéticamente. Un compuesto de fórmula (XXX), ya sea como base libre o como sal ácida, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXII) en presencia de un agente deshidratante como HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT,  $T_3P$ ; una base adecuadamente seleccionada tal como DIPEA, TEA; en un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, como tolueno, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI). En una forma de realización particularmente preferida, se obtiene un compuesto de fórmula (XXXI) utilizando, por ejemplo, el agente deshidratante HATU, la base DIPEA y el disolvente DMF; o el deshidratante  $T_3P$ , la base  $Et_3N$  y la mezcla de disolventes DCM/DMF. Alternativamente, un experto en la técnica puede transformar un compuesto de fórmula (XXXII) en el correspondiente cloruro de ácido o un éster activado antes de la formación de amida con un compuesto de fórmula (XXX).

**[0150]** En referencia al Esquema 8, la síntesis de compuestos en los que n es 2 se describe en la sección de Ejemplos, por ejemplo, en los Intermedios C-1 - C-11, y en los Ejemplos 248-283.

**[0151]** En un grupo de formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 1-84 con estructuras y nombres como se establece en la sección de Ejemplos. En otro grupo de formas de realización, aquí se proporciona un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 1-4, 7-92, 94-204, 206, 208-660 con estructuras y nombres como se establece en la sección de Ejemplos a continuación. En otra forma de realización, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 85-92, 94-204, 206, 208-660 con estructuras y nombres como se establece en la sección de Ejemplos a continuación. En un grupo de formas de realización, aquí se proporciona un compuesto de Fórmula IA seleccionado de los Ejemplos 5, 6, 93, 205 y 207 que tiene las estructuras y los nombres que se establecen en la sección de Ejemplos a continuación. En un grupo de formas de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula IA que tiene estructuras y nombres como se establece en la Tabla 2 a continuación.

## EJEMPLOS

**[0152]**

### Abreviaturas:

Término	Acrónimo
Ácido acético	HOAc
Acetonitrilo	ACN
Aparente	ap
Acuoso	ac
Atmósfera	atm
Hexafluorofosfato de 2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio	HATU
Bencilo	Bn
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	BINAP
[1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)	$PdCl_2$ (dtbpf)
Amplio	br
<i>terc</i> -butilcarbamoilo	boc/Boc

(Continuación)

<b>Término</b>	<b>Acrónimo</b>
diclorometano	DCM
diisopropiletilamina	DIPEA
1,2-dimetoxietano	DME
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF
Dimetilsulfóxido	DMSO
Doblete	d
Ionización por electropulverización	ESI
Exceso enantiomérico	ee
Etanol	EtOH
Acetato de etilo	EtOAc o EA
Gramos	g
hercios	Hz
Cromatografía líquida de alta presión	HPLC
Horas	h
Cromatografía líquida y espectrometría de masas.	CLEM
Espectrometría de masas	EM
relación masa a carga	m/z
metanol	MeOH
microlitro	μL
miligramos	mg
Mililitro	mL
milimoles	mmol
Minuto	min
Molar	M
multiplete	m
Normal	N
Resonancia magnética nuclear	RMN
paladio sobre carbono	Pd/C
hidróxido de paladio sobre carbono	Pd(OH) <sub>2</sub> /C
Partes por millón	ppm
Fenilo	Ph
Anhídrido propilfosfónico	T <sub>3</sub> P
Tiempo de retención	Tr
Temperatura ambiente	ta
Cuarteto	q
Singlete	s
Cromatografía de fluidos supercríticos	SFC
Temperatura	T
Cromatografía de capa fina	TLC
Veces	X
Trietilamina	TEA
Ácido trifluoroacético	ATF
Triplete	t

Química:

**[0153]** Para obtener los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

**[0154]** A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) en atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secan", generalmente se secan sobre un agente desecante como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub>. Cuando se "concentraban" mezclas, soluciones y extractos, normalmente se concentraban en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones en condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un instrumento Biotage Initiator o CEM Discover.

**[0155]** Cuando los compuestos se "purificaron mediante cromatografía en gel de sílice", la cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal se realizó en gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) utilizando cartuchos preempaquetados, eluyendo con los disolventes indicados.

**[0156]** Cuando los compuestos se purificaron mediante el "Método Shimadzu X", el método empleado fue uno de los siguientes: La cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR) preparativa de fase inversa se realizó en un CLAR Shimadzu LC-8A Series con una columna Inertsil ODS-3 (3 µm, 30 x 100 mm, T = 45 °C), la fase móvil de ACN al 5 % en H<sub>2</sub>O (ambas con TFA al 0,05 %) se mantuvo durante 1 min, luego un gradiente de ACN al 5-99 % durante 6 min, luego

o  
La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) preparativa de fase inversa se realizó en un CLAR Shimadzu LC-8A Series con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100 mm), fase móvil de 5 % de ACN en H<sub>2</sub>O (ambos con TFA al 0,05 %) se mantuvo durante 1 min, luego un gradiente de ACN al 5-99 % durante 14 min, luego se mantuvo a ACN al 99 % durante 10 min, con un caudal de 80 mL/min.

**[0157]** Cuando los compuestos se purificaron mediante el "Método de preparación X de Agilent", el método empleado fue: La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) preparativa de fase inversa se realizó en un CLAR de la serie Agilent 1100 con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 30 x 100 mm), la fase móvil de ACN al 5 % en NH<sub>4</sub>OH<sub>20</sub>mM se mantuvo durante 2 min, luego un gradiente de ACN al 5-99 % durante 15 min, luego se mantuvo a ACN al 99 % durante 5 min, con un caudal de 40 ml/min.

o  
Se realizó una cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) de fase inversa preparativa en un CLAR Agilent serie 1100 con una columna XBridge C18 OBD (5 mm, 50 x 100 mm), la fase móvil de 5 % de ACN en 20 mM de NH<sub>4</sub>OH se mantuvo durante 2 min, luego un gradiente de 5-99 % ACN durante 15 min, luego se mantuvo en 99 % ACN durante 5 min, con una velocidad de flujo de 80 ml/min.

**[0158]** Cuando los compuestos se purificaron por "Gilson Prep Method X", el método empleado fue: se realizó una cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR) preparativa de fase inversa en un Gilson CLAR con una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 50 mm), fase móvil de 5-99 % de ACN en NH<sub>4</sub>OH<sub>20</sub>mM durante 10 min y luego se mantiene a 99 ACN durante 2 min, a un caudal de 80 ml/min.

**[0159]** Los espectros de masas (EM) se obtuvieron en un MSD Agilent serie 1100 usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

**[0160]** Cuando se emplean ácidos para el acoplamiento de enlaces amida, el ácido libre o la sal ácida pueden usarse indistintamente.

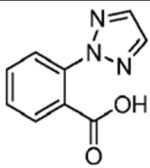
**[0161]** Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de <sup>1</sup>H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración). Las definiciones de multiplicidad son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = amplio. Para los compuestos que están presentes como una mezcla de rotámeros, la relación se representa de modo que el total sea 1, por ejemplo, 0,80:0,20. Alternativamente, los datos de <sup>1</sup>H RMN pueden informarse solo para el rotámero principal como se indica, o los datos pueden informarse para uno o más rotámeros de modo que el total sea inferior a 1. Se entenderá que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho el protón puede o no ser visible en un espectro de RMN dependiendo de la elección del solvente usado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

**[0162]** Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name Version 10.01 (Química avanzada).

**[0163]** Los compuestos designados (R/S) son compuestos racémicos en los que la estereoquímica relativa es como se muestra.

**[0164]** Los ejemplos 63-65, 68-72, 75, 78-79, 81-82, 84, 164-165, 303-419, 421-660 son adecuados para la preparación utilizando métodos análogos a los métodos descritos en los esquemas sintéticos y en la sección Ejemplos.

#### INTERMEDIOS

Inter-medio	Nombre	Estructura	Referencia
A-1	Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 2

(Continuación)

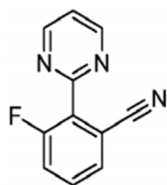
Inter-medio	Nombre	Estructura	Referencia
A-2	Ácido 3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 50
A-3	Ácido 6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 70
A-4	Ácido 6-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotínico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 71
A-5	Ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 54
A-6	Ácido 2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 14
A-7	Ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 13
A-8	Ácido 3-etoxi-6-metilpicolínico		WO 2010/063663 Descripción 39
A-9	Ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoico		Disponible comercialmente, CAS 167626-65-5
A-10	Ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 1

(Continuación)

Inter-medio	Nombre	Estructura	Referencia
A-11	Ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 12
A-12	Ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 4
A-13	Ácido 2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado de forma análoga al AX intermedio usando ácido 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico
A-14	Ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 433283-22-8
A-15	Ácido 4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 88
A-16	Ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 5
A-17	Ácido 6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 77628-51-4
A-18	Ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico		Disponible comercialmente, CAS 106428-05-1

Síntesis de 3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzonitrilo (Intermedio en la síntesis del intermedio A-2)

[0165]

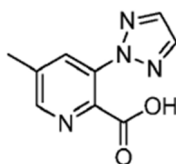


5

10 **[0166]** A una solución de 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (4,98 g, 19,1 mmol) y 2-bromopirimidina (3,85 g, 23 mmol) en THF (96 mL) se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 g, 57,4 mmol) seguido de agua (43 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (374 mg, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una mezcla de EtOAc y agua. El acuoso se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. El compuesto del título se precipitó disolviendo el residuo en una cantidad mínima de EtOAc y luego agregando hexanos. El sólido se filtró, se lavó con hexanos y se secó para dar el compuesto del título (2,46 g, 64 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>, 199,1; m/z encontrado 200,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,02 - 8,91 (m, 2H), 7,65 (dt, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H).

20 Intermedio A-19: Ácido 5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolínico.

**[0167]**



25

30

Paso A: 5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolinonitrilo. A ácido 3-bromo-5-metilpicolínico (1,5 g, 7,6 mmol) en DMF (19 mL) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,4 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (440 µL, 7,6 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-60 % en hexanos) dio el compuesto del título (490 mg, 35 %, 1H), 7,98 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) y 5-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)picolinonitrilo (387 mg, 27 %).

35

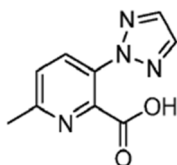
Paso B: (5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolinato de sodio). A una solución del compuesto del título del Paso A (489 mg, 2,6 mmol) en EtOH (7 mL) se le añadió NaOH 4 N (660 µL, 2,6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un sólido blanco que se usó sin más purificación en los pasos posteriores. MS (ESI) masa calc. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 204,1; m/z encontrado 205,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

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

45

**[0168]**



50

55

Paso A: 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolinonitrilo. A 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (2,2 g, 11 mmol) en DMF (28 mL) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g, 12 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (650 µL, 11 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 36 h, se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100 % en hexanos) dio el compuesto del título (1 g, 48 %).

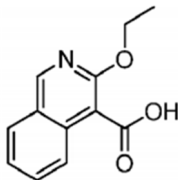
60

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

65

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

[0169]



Paso A: 3-hidroxiisoquinolina-4-carboxilato de etilo. A una suspensión de 3-aminoisoquinolina-4-carboxilato de etilo (583 mg, 2,70 mmol) en 6,8 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5N enfriada a 0 °C se le añadió nitrito de sodio (223 mg, 3,24 mmol, disuelto en 1 mL de agua). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h y luego se añadió NaOH (ac) 1 N hasta pH=7. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título del Paso A que se usó sin más purificación en el siguiente paso (583 mg, 99 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ , 217,1; m/z encontrado 218,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

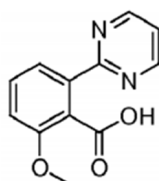
Paso B: 3-etoxiisoquinolina-4-carboxilato de etilo. Al compuesto del título del Paso A (583 mg, 2,68 mmol) en THF (13 mL) se le añadió trifenilfosfina (1,06 g, 4,03 mmol), etanol (0,24 mL, 4,03 mmol) y DIAD (0,79 mL, 4,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se evaporó el disolvente. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título del Paso B (498 mg, 76 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , 245,1; m/z encontrado 246,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo)  $\delta$  8,97 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 6H).

Paso C: Ácido 3-etoxiisoquinolin-4-carboxílico. Al compuesto del título del Paso B (492 mg, 2 mmol) disuelto en MeOH (15 mL) se le añadió  $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$  2M (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h y luego se añadió  $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$  4 M (2 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h. Se evaporó MeOH y la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó con la adición de  $\text{HCl}_{(\text{ac})}$  6N. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó para dar el compuesto del título (285 mg, 65 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ , 217,1; m/z encontrado 218,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 4,50 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

Inter-medio	Nombre	Estructura	Referencia
A-22	Ácido 3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 82
A-23	Ácido 4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico		Preparado según WO2011/050198 Intermedio 87

Intermedio A-24: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)benzoico

[0170]

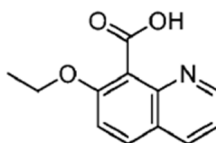


Paso A: 2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo. En un vial para microondas se disolvió 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (CAS 1146214-77-8) (500 mg, 1,71 mmol) y 2-bromopirimidina (344 mg, 2,05 mmol) en THF (8,5 ml). Luego se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3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

Paso B: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)benzoico. A una solución del compuesto del título del Paso A (265 mg, 1,09 mmol) en THF (4 mL) se le añadió NaOH 2 M (2 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para eliminar el THF. A continuación, se añadió HCl 1 M (acuoso) y la fase acuosa se extrajo con DCM/2,2,2-trifluoroetanol 10:1 (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para dar el intermedio A- 24, que se usó sin más purificación en los pasos posteriores. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 230,1; m/z encontrado 231,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,63 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

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

[0171]



Paso A: Ácido 7-metoxiquinolina-8-carboxílico. En lotes separados (1 g) se calentó en un reactor de microondas una mezcla de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (11 g, 66 mmol) y acroleína (4,8 mL, 72 mmol) en 1,4-dioxano (66 mL) durante 20 min a 200 °C. Después de combinar las reacciones, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para dar el compuesto del título (2,8 g, 20 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, 203,1; m/z encontrado 204,0 [M+H]<sup>+</sup>.

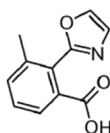
Paso B: Ácido 7-hidroxiquinolina-8-carboxílico. El compuesto del título del Paso A (2,9 g, 14,1 mmol) en HBr (14 mL) se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró, se lavó con PhCH<sub>3</sub> y se usó sin más purificación en los pasos posteriores.

Paso C: 7-etoxiquinolina-8-carboxilato de etilo. Al compuesto del título del Paso B (800 mg, 3,9 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 g, 10,4 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió yodoetano (560 mL, 6,9 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, 245,1; m/z encontrado 246,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso D: Ácido 7-etoxiquinolina-8-carboxílico. Al compuesto del título del Paso C (1,3 g, 5,4 mmol) en THF (22 mL) y H<sub>2</sub>O (11 mL) se le añadió hidrato de LiOH (675 mg, 16,5 mmol) y MeOH. La mezcla se calentó a 67 °C durante 12 h. Se añadió hidrato de LiOH adicional (675 mg, 16,5 mmol) y se continuó calentando a 70 °C durante 1 día. Se añadió hidrato de LiOH adicional (1,4 g, 33 mmol) y se continuó calentando a 75 °C durante 1 día. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó a pH=3 con HCl 1 N (acuoso) y se concentró. La purificación mediante CLAR preparatoria dio el compuesto del título (1 g, 84 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>, 217,1; m/z encontrado 218,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio A-27: Ácido 3-metil-2-(oxazol-2-il)benzoico

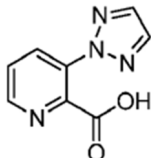
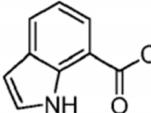
[0172]





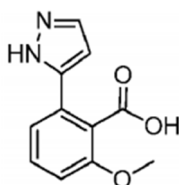
Paso A: 3-metil-2-(oxazol-2-il)benzoato de etilo. En un vial de microondas se disolvió 2-yodo-3-metilbenzoato de etilo (627 mg, 2,16 mmol) y 2-(tributylestannil)oxazol (0,54 ml, 0,07 mmol) en DME (2,59 ml). la solución fue se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y luego se añadieron CuI (21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

Paso B: Ácido 3-metil-2-(oxazol-2-il)benzoico. Al compuesto del título del paso A (166 mg, 0,72 mmol) se le añadió MeOH (7,2 ml) y NaOH 1 M (ac) (7,2 ml). Se evaporó el MeOH y luego se añadió HCl 1 M (acuoso). A la solución se añadió DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título (145 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

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

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

[0173]

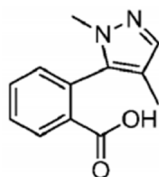


Paso A: 2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-il)benzoato de etilo. En un vial de microondas se disolvió 2-bromo-6-metoxibenzoato de etilo (500 mg, 1,54 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (330 mg, 1,70 mmol) en DME (10 mL) y agua (2 mL). A continuación, se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (259 mg, 3,09 mmol) seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (89 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora en el microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc y DCM. La solución bruta se concentró al vacío y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 33 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 246,3; m/z encontrado 247,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 3H).

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

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

[0174]



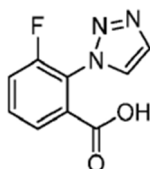
Paso A: 2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo. Preparado de manera análoga al intermedio A-30 paso A para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para  $C_{13}H_{14}N_2O_2$ , 230,1; m/z encontrado 231,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,04 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

Paso B: Ácido 2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)benzoico. A una solución del compuesto del título del Paso A (680 mg, 2,95 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió LiOH 4 M (4 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se eliminó MeOH y se agregó HCl hasta pH=2. Sólidos blancos precipitaron de la mezcla de reacción y el precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se recogió para dar el intermedio A-31, que se usó sin purificación adicional en los pasos posteriores. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{12}N_2O_2$ , 216,1; m/z encontrado 217,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,87 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

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

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

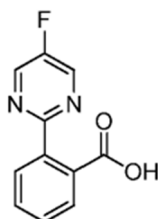
[0175]



[0176] A ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico (4,5 g, 16,9 mmol) disuelto en dioxano (33,8 mL) y  $H_2O$  (0,09 mL) se añadió  $Cs_2CO_3$  (11,02 g, 33,8 mmol), CuI (161 mg, 0,85 mmol), 2H-1,2,3-triazol (1,96 mL, 33,8 mmol) y trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,53 mL, 3,38 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc. A continuación, la capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron. De este concentrado precipitó un sólido para proporcionar el intermedio A-33 (285 mg, 8 %). MS (ESI) masa calculada para  $C_9H_6FN_3O_2$ , 207,0; m/z encontrado 208,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,46 - 6,40 (m, 2H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H).

Intermedio A-34: Ácido 2-(5-fluoropirimidin-2-il)benzoico.

[0177]



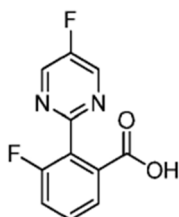
Paso A: 5-fluoro-2-yodopirimidina. A una solución de 2-cloro-5-fluoropirimidina (4 mL, 32 mmol) en propionitrilo (33 mL) se le añadió clorotrimetilsilano (12 mL, 97 mmol) y yoduro de sodio (15 g, 97 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 150 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla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

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

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

Intermedio A-35: Ácido 3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)benzoico.

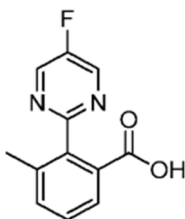
[0178]



[0179] Preparado de forma análoga al Intermedio A-34, sustituyendo el ácido 2-cianofenilborónico por ácido (2-ciano-6-fluorofenil)borónico (CAS 656235-44-8). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 236,0; m/z encontrado 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio A-36: Ácido 2-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilbenzoico

[0180]



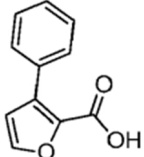
Paso A: 2-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo. Una solución de 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (CAS 887234-98-2) (3 g, 11 mmol) en Se desgasificó THF (30 ml) con N<sub>2</sub>. A continuación, se añadieron 2-cloro-5-fluoropirimidina (1,6 ml, 13,04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

Paso B: Ácido 2-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilbenzoico. A una solución del compuesto del título del Paso A (1,46 g, 5,93 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOH 1 M (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente y el crudo se diluyó con agua hasta pH = 10. La capa acuosa

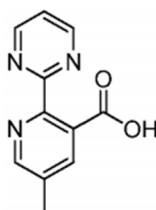
se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó adicionalmente con HCl 12 M (aq) hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (1,19 g, 83 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 232,1; m/z encontrado 233,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Inter-medio	Nombre	Estructura	Referencia
A-37	Ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico		Disponible comercialmente, CAS 400892-62-8
A-38	Ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico		Preparado de forma análoga a WO2011/050200 Intermedio 47, Ejemplo 160
A-39	2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotínico		Disponible comercialmente, CAS 1369497-44-8
A-40	Ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)picolínico		2012/089606 Intermedio D40.
A-41	Ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)picolínico		WO 2010/122151 Intermedio D28
A-42	Ácido 3-(pirimidin-2-il)picolínico		WO 2010/122151 Intermedio D105
A-43	Ácido 3-fenilpirazina-2-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 2881-85-8
A-44	Ácido 1H-indazol-7-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS 677304-69-7

(Continuación)

Inter-medio	Nombre	Estructura	Referencia
A-45	Ácido 3-fenilfurano-2-carboxílico		Disponible comercialmente, CAS169772-63-8

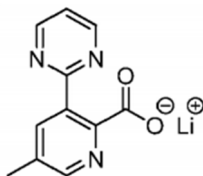
Intermedio A-46: Ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)nicotínico.

**[0181]**

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

Paso B: Ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)nicotínico. A una solución del compuesto del título del paso A (466 mg, 2,03 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH 10 M (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el solvente y el crudo se diluyó con agua y se acidificó con HCl 6 M (ac) hasta pH = 3. La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con 20 % de iPrOH en CHCl<sub>3</sub> (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (432 mg, 99 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,90 (br. s, 2H), 8,64 (br. s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (br. s, 1H), 2,51 (s, 3H).

Intermedio A-47: 5-metil-3-(pirimidin-2-il) picolinato de litio.

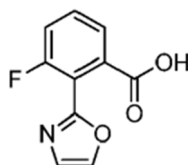
**[0182]**

Paso A: 5-metil-3-(pirimidin-2-il)picolinato de metilo. Preparado de manera análoga al intermedio A-46, paso A sustituyendo el 2-cloro-5-metilnicotinato de metilo con 3-bromo-5-metilpicolinato de metilo. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 229,1; m/z encontrado 230,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso B: 5-metil-3-(pirimidin-2-il)picolinato de litio. A una solución del compuesto del título del paso A (592 mg, 2,58 mmol) en THF (5 mL) se le añadió LiOH 4 M (0,8 mL) y agua (1,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se eliminó el solvente y la mezcla de reacción cruda se colocó al vacío durante la noche para dar el compuesto del título (591 mg), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,39 (br. s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

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

[0183]



Paso A: 2-bromo-N-(2,2-dimetoxietil)-6-fluorobenzamida. A una solución de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (2 g, 9,1 mmol) en DMF (27 mL) se añadió HBTU (5,20 g, 13,7 mmol) y DIPEA (4,7 mL, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió 2,2-dimetoxietilamina (1,3 mL, 11,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en hexanos) dio el compuesto del título (2,3 g, 82 %).

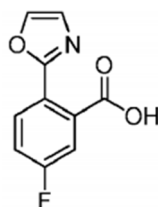
Paso B: 2-(2-bromo-6-fluorofenil)oxazol. A  $\text{P}_2\text{O}_5$  (6,4 g, 22,6 mmol) se le añadió ácido metanosulfónico (52 mL, 801 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió el compuesto del título del paso A (2,3 g, 7,54 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 140 °C durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sobre hielo. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en hexanos) dio el compuesto del título (1,5 g, 82 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}$ , 240,95; m/z encontrado 242,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso C: 3-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoato de metilo. Una solución del compuesto del título del paso B (2,18 g, 8,99 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (40 mg, 0,18 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (199 mg, 0,36 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,7 mL, 27 mmol) en MeOH/1,4-dioxano 1:1 (36 mL) se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 15 min. A continuación, la mezcla se agitó a 95 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-12 % en hexanos) dio el compuesto del título (1,7 g, 83 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3$ , 221,1; m/z encontrado 222,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso D: Ácido 3-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoico. A una solución del compuesto del título del paso C (1,65 g, 7,46 mmol) en MeOH (22 mL) se le añadió  $\text{NaOH}$  2 M (7,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con  $\text{HCl}$  1 M (acuoso) y los disolventes se evaporaron al vacío. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (905 mg, 58 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FNO}_3$ , 207,0; m/z encontrado 208,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . PF = 182 °C.

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

[0184]

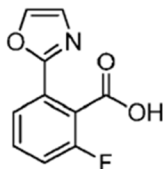


Paso A: 5-fluoro-2-(oxazol-2-il)benzoato de metilo. A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (1,1 g, 4,8 mmol) y 2-(tri-n-butilestannil)oxazol (1,3 mL, 6,2 mmol) en tolueno (14 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (550 mg, 0,476 mmol), y la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de EtOAc en hexanos, seguido de una segunda columna de 0-10 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (553 mg, 52 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3$ , 221,1; m/z encontrado 222,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

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

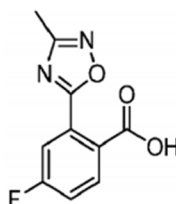
[0185]



[0186] Preparado de manera análoga al intermedio 48, sustituyendo el ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico con ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico. MS (ESI) masa calc. para  $C_{10}H_6FNO_3$ , 207,0; m/z encontrado 208,0  $[M+H]^+$ .

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

[0187]



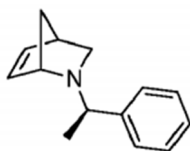
Paso A: 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. A una solución de cloruro de bromo-5-fluorobenzoílo (2,17 g, 9,13 mmol) en THF (18 ml) se añadió DIPEA (1,7 ml, 10 mmol). A continuación, se añadió en porciones acetamida oxima (676 mg, 9,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) dio el compuesto del título (2,35 g, 57 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_9H_6BrFN_2O$ , 255,96; m/z encontrado 257,0  $[M+H]^+$ .

Paso B: Ácido 4-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico. Preparado de manera análoga al intermedio 48, pasos C y D, para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para  $C_{10}H_7FN_2O_3$ , 222,0; m/z encontrado 223,0  $[M+H]^+$ .

**Enantiopuro Ruta A (2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol):**

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

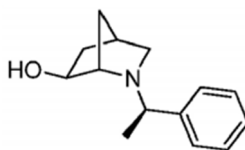
[0188]



[0189] El intermedio B-1 se preparó de acuerdo con el procedimiento de C. Chiu et al. [Synthetic Communications 1996, 26, 577-584] con la sustitución de (+)- $\alpha$ -metil-bencilamina por (-)- $\alpha$ -metil-bencilamina y ácido D-dibenzoiltartárico por ácido L-dibenzoiltartárico. MS (ESI) masa calc. para  $C_{14}H_{17}N$ , 199,1; m/z encontrado 200,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,11 (dd,  $J$  = 5,7, 2,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,05 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 2,89 (dd,  $J$  = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 4H).

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

[0190]



5

10

15

20

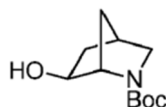
**[0191]** Se sintetizó el intermedio B-2 según el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Med. Chem 1992, 35, 2184-2191] sobre un sustrato similar. Se añadió gota a gota una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  -THF (1 M  $\text{BH}_3$  -THF en THF, 359,3 ml, 359,3 mmol) a través de un embudo de adición a una solución agitada del intermedio B-1 (35,8 g, 179,6 mmol) en THF (359 ml) a 0 °C. Tras la adición completa de  $\text{BH}_3$ -THF, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación, el exceso de  $\text{BH}_3$  se inactivó con una solución de THF- $\text{H}_2\text{O}$ . Se agregó una solución de NaOH 3 M (132 ml) seguido de la adición gota a gota de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 % p/p en  $\text{H}_2\text{O}$ , 140 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 1,5 h. A continuación, la mezcla bifásica se enfrió a temperatura ambiente y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17 g) en una porción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se volvió a disolver en DCM. La mezcla de reacción bruta se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite claro, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (5-10 % de MeOH (con 10 % de  $\text{NH}_3$  2 M) en DCM) para dar el intermedio B-2 como un aceite transparente (20,2 g, 93,0 mmol, 52 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 217,2; m/z encontrado 218,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 4,03 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,25 (dd,  $J$  = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 1,82 (ddd,  $J$  = 13,1, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,27 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H).

25

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

**[0192]**

30



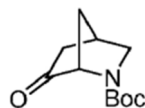
35

40

**[0193]** A una solución del intermedio B-2 (500 mg, 2,3 mmol) en EtOH (11,5 ml) se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (603 mg, 2,76 mmol) y Degussa húmedo con Pd/C al 10 % en peso (490 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  (globo) a temperatura ambiente durante 22 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta un aceite claro para dar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , 213,1; m/z encontrado 158,1  $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,80 (dd,  $J$  = 28,1, 9,2 Hz, 1H), 2,18 - 1,37 (m, 14H).

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

45

**[0194]**

50

55

60

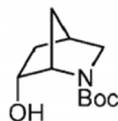
**[0195]** A una solución del intermedio B-3 (7 g, 33 mmol) en EtOAc (219 ml) se añadió IBX (24,5 g, 39,4 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a 80 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró hasta obtener un sólido blanco. La mezcla de reacción cruda se volvió a disolver en EtOAc y se lavó una vez con una solución acuosa al 5 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio B-4 como un sólido amarillo claro (6,12 g, 28,9 mmol, 88 %), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ , 211,1; m/z encontrado 156,1  $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  4,32 - 4,04 (m, 1H), 3,45 (ddd,  $J$  = 9,6, 3,1, 1,8 Hz, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,21 (ddd,  $J$  = 18,0, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

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

65

**[0196]**





5

10

15

**[0197]** Se añadió una solución 1 M de L-Selectride (1 M en THF, 19,8 ml, 19,8 mmol) a una solución del intermedio B-4 (1,67 g, 7,91 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió una solución de NaOH 3 M (8,4 ml) seguida de una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % p/p en H<sub>2</sub>O, 4,3 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla bifásica se concentró al vacío para eliminar el THF y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-90 % en hexanos), para dar el intermedio B-2 como un sólido blanco (1,16 g, 5,44 mmol, 67 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 213,1; m/z encontrado 158,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 4,38 - 4,10 (m, 2H), 3,36 (br. s, 1H), 3,09 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 2,54 - 1,38 (m, 14H), 1,16 - 1,00 (m, 1H).

20

**[0198]** El intermedio B-5 también se puede preparar a partir de (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona comercialmente disponible. El procedimiento es el siguiente:

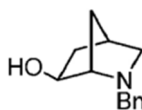
#### Enantiopuro Ruta B (2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol):

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

25

**[0199]**

30



35

40

45

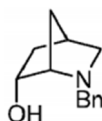
**[0200]** A un matraz de fondo redondo que contiene (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona comercialmente disponible (2,0 g, 18,3 mmol), en THF (100 ml) a 0 °C se añadió una solución de LiAlH<sub>4</sub> 4 (1 M en THF, 40,3 ml, 40,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O (15 ml). Se añadieron Celite y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con THF. Se añadieron al filtrado bromuro de bencilo (2,4 ml, 20,2 mmol) y una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 g en 30 ml de H<sub>2</sub>O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar (1S,4R)-2-bencil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno crudo como un amarillo aceite, que se hidrobórró directamente según el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Med. Chem 1992, 35, 2184-2191]. El alcohol bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15 % de MeOH (con 5 % de NH<sub>4</sub>OH) en DCM) para dar el intermedio B-6 como un aceite transparente (2,66 g, 13,1 mmol, 71 % en 3 pasos). MS (ESI) masa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,06 (br. s, 1H), 2,51 (dt, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 1H).

50

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

**[0201]**

55



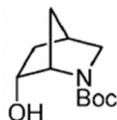
60

65

**[0202]** El intermedio B-7 se preparó a partir del intermedio B-6 según el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Med. Chem 1992, 35, 2184-2191]. MS (ESI) masa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO, 203,1; m/z encontrado 204,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,37 - 7,22 (m, 5H), 4,56 (s, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,80 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,99 (dt, J = 13,3, 2,9 Hz, 1H).

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

[0203]

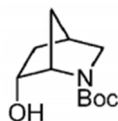


[0204] A una solución del intermedio B-7 (3,41 g, 16,8 mmol) en EtOH (168 ml) se le añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5,49 g, 25,2 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 20 % en peso (2,36 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  (globo) a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite transparente, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-60 % en hexanos), para dar el intermedio B-5 como un sólido blanco (3,1 g, 1,5 mmol, 87 %).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -11,2$  (c 0,0065, MeOH). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , 213,1; m/z encontrado 158,1  $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  4,39 - 4,12 (m, 2H), 3,35 (br. s, 1H), 3,08 (dd,  $J=9,4, 1,4$  Hz, 1H), 2,56 - 1,39 (m, 14H), 1,15-0,99 (m, 1H).

**Ruta racémica (2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-ol):**

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

[0205]

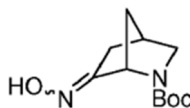


[0206] El intermedio B-8 se preparó a partir de 6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (R/S)-terc-butilo siguiendo el procedimiento de R. Nencka et. al. [Tetrahedron 2012, 68, 1286-1298]. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , 213,1; m/z encontrado 158,1  $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  4,39 - 4,08 (m, 2H), 3,36 (br.s, 1H), 3,10 (dd,  $J=9,6, 1,4$  Hz, 1H), 2,56-1,41 (m, 14H), 1,17 - 1,01 (m, 1H).

**Ruta enantiopura (2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-amina):**

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

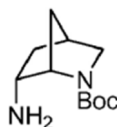
[0207]



[0208] A un matraz que contenía el Intermedio B-4 (1,0 g, 4,7 mmol) disuelto en EtOH (20 mL) se añadió  $\text{NEt}_3$  (2,0 ml, 14,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (789 mg, 2,40 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados luego se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio B-9 como un sólido blanquecino (1,018 g) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ , 226,1; m/z encontrado 171,1  $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,71 y 7,41 (2s, 1H), 4,62 y 4,48 (2s, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

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

[0209]



5

10

15

20

[0210] Una mezcla de  $\text{NiCl}_2$  (1,15 g, 8,84 mmol) y el intermedio B-9 (1,0 g, 4,4 mmol) en MeOH (30 ml) se enfrió a  $-35^\circ\text{C}$  y se añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (3,34 g, 88,4 mmol) a la mezcla de reacción durante 30 min. Al completar adición de  $\text{NaBH}_4$ , la mezcla de reacción se agitó durante 25 min adicionales y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se concentró a presión reducida hasta obtener un residuo de color marrón oscuro, que se volvió a disolver en una mezcla de DCM y una solución acuosa de NaOH al 15 %, y la capa acuosa se extrajo con DCM. (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio B-10 (209 mg). A continuación, se añadió solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  5 N a la capa acuosa junto con DCM, NaCl y Celite y, después de varios minutos de agitación, la mezcla se filtró para eliminar los sólidos. A continuación, el filtrado se transfirió a un embudo de decantación, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y concentraron para proporcionar el intermedio B-10 adicional (582 mg) que se combinó con la fracción anterior para proporcionar el intermedio B-10 (791 mg) como un aceite marrón que se usó sin más. purificación. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ , 212,2; m/z encontrado 213,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  4,13 - 3,92 (m, 1H), 3,41 - 3,27 (m, 2H), 2,99 (dd,  $J=24,3, 9,6$  Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,47 (s, 10H), 1,22 - 1,07 (m, 2H), 0,85 - 0,74 (m, 1H).

**Ruta A (2-azabicyclo[2.2,1]heptan-6-ol y 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-amina):**

25

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

**[0211]**

30



35

40

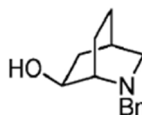
[0212] El intermedio C-1 se preparó de acuerdo con el procedimiento de S. Larsen et al. [J. Soc. Chem. Soc. 1985, 107, 1768-1769]. A una solución de fenilmetanamina (3,92 g, 27,3 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) se le añadió formaldehído acuoso (2,03 ml, 27,3 mmol, 37 % en peso en  $\text{H}_2\text{O}$ ). Después de 2 minutos, se añadió 1,3-ciclohexadieno (2 ml, 21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a  $55^\circ\text{C}$  durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2X). La capa orgánica se descartó y la capa acuosa se alcalinizó con KOH sólido y luego se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El concentrado se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (DCM al 100 % a MeOH al 100 % (con  $\text{NH}_3$  2 M al 10 %) en DCM) para dar el intermedio C-1 como un aceite marrón que contenía impurezas menores. Se usó el intermedio C-1 sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$ , 199,1; m/z encontrado 200,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45

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

**[0213]**

50



55

60

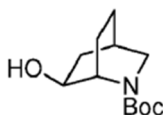
65

[0214] El intermedio C-2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Med. Chem 1992, 35, 2184-2191] sobre un sustrato similar. Se añadió gota a gota una solución 1 M de  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1 M  $\text{BH}_3\text{-THF}$  en THF, 1,11 L, 1,11 mol) a través de un embudo de adición a una solución agitada del intermedio C-1 (37 g, 186 mmol) en THF (250 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Tras la adición completa de  $\text{BH}_3\text{-THF}$ , la mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 h. A continuación, el exceso de  $\text{BH}_3$  se inactivó con una solución de THF- $\text{H}_2\text{O}$ . Se agregó una solución de NaOH 4 M (100 mL) seguida de la adición gota a gota de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 % p/p en  $\text{H}_2\text{O}$ , 100 mL), y la mezcla de reacción se calentó a  $40^\circ\text{C}$  y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla bifásica se enfrió a temperatura ambiente y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en porciones. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el THF. Se añadió NaCl sólido a la fase acuosa restante y la mezcla bruta se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo anaranjado, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos seguido de 10 % de MeOH (con  $\text{NH}_3$  2 M al 10 %) en DCM) para dar el intermedio C-2 como un aceite amarillo (20,7 g, 95,3 mmol, 51 %), que contenía impurezas menores. Se usó

el intermedio C-2 sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{14}H_{19}NO$ , 217,2; m/z encontrado 218,2  $[M+H]^+$ .

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

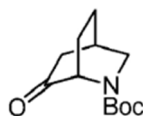
**[0215]**



**[0216]** A una solución del intermedio C- 2 (20,7 g, 95,3 mmol) en EtOH (477 ml) se añadió  $Boc_2O$  (27,1 g, 124 mmol) y Degussa húmedo con Pd/C al 10 % en peso (5 g, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de  $H_2$  (globo) a temperatura ambiente durante 48 h. El análisis de la mezcla de reacción cruda mostró que la mayor parte de la mezcla era la amina desprotegida, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-6-ol. Se añadió un equivalente adicional de  $Boc_2O$  (27,1 g, 124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta un aceite amarillo para dar el intermedio C-3, que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{21}NO_3$ , 227,2; m/z encontrado 172,2  $[M+2H-tBu]^+$ .

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

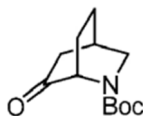
**[0217]**



A una solución del intermedio C-3 (21,6 g, 95,0 mmol) en Se añadió EtOAc (380 ml) IBX (31,9 g, 114 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a 80 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró. La mezcla de reacción cruda se volvió a disolver en EtOAc y se lavó una vez con una solución acuosa al 5 % de  $Na_2CO_3$ . La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo marrón. El concentrado se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-35 % en hexanos), para dar el intermedio C-4A como un sólido amarillo. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{19}NO_3$ , 225,1; m/z encontrado 170,1  $[M+2H-tBu]^+$ . CLAR analítica usando una columna XBridge C18 (5  $\mu m$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 2 min y luego mantener a 100 % ACN durante 2 min, a un caudal de 2,5 mL/min (Temperatura = 45 °C). Rt = 1,91 min a 280 nm.

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

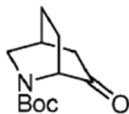
**[0218]**



**[0219]** El compuesto del título se obtuvo como un solo enantiómero por purificación Chiral SFC del Intermedio C-4A realizado usando una columna Chiralpak IC (5  $\mu m$ , 250 x 20 mm), fase móvil de 20 % iPrOH: 80 %  $CO_2$ , y un caudal de 80 mL/min (Temperatura = 35 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 250 nm. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítico utilizando una columna Chiralpak IC (5  $\mu m$ , 150 x 4,6 mm), fase móvil de 20 % iPrOH+ (0,3 % iPrNH<sub>2</sub>): 80 %  $CO_2$ , y un caudal de 3 mL/min durante 7 minutos (Temperatura = 35 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 250 nm. Enantiopureza 100 %, que eluye en un pico (tiempo de retención de 1,56 min). MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{19}NO_3$ , 225,1; m/z encontrado 170,1  $[M+2H-tBu]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  4,42 - 4,15 (m, 1H), 3,62 - 3,34 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 3H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

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

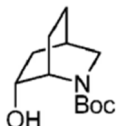
[0220]



**[0221]** El compuesto del título se obtuvo como un Enantiómero único por purificación Chiral SFC del intermedio C-4A realizada usando una columna Chiralpak IC (5  $\mu$ m, 250 x 20 mm), fase móvil de 20 % de iPrOH: 80 % de CO<sub>2</sub> y un caudal de 80 mL/min (Temperatura = 35 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 250 nm. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítico utilizando una columna Chiralpak IC (5  $\mu$ m, 150 x 4,6 mm), fase móvil de 20 % iPrOH+ (0,3 % iPrNH<sub>2</sub>): 80 % CO<sub>2</sub>, y un caudal de 3 mL/min durante 7 minutos (Temperatura = 35°C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 250 nm. Enantiopureza 100 %, que eluye en un pico (tiempo de retención de 2,18 min). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 225,1; m/z encontrado 170,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  4,41 - 4,13 (m, 1H), 3,57 - 3,31 (m, 2H), 2,46 -2,31 (m, 3H), 2,22 -2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

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

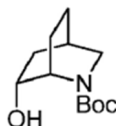
[0222]



**[0223]** Una solución 1 M de L-Selectride (1 M en THF, 1,7 mL, 1,7 mmol) a una solución del intermedio C-4A (150 mg, 0,666 mmol) en THF seco (3 mL) a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió una solución de NaOH 3 M (0,71 ml) seguida de una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % p/p en H<sub>2</sub>O, 0,37 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla bifásica se concentró al vacío para eliminar el THF y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite, que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100 % en hexanos), para dar el intermedio C-5A como un líquido blanco. sólido (114 mg, 0,502 mmol, 75 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,38 - 3,20 (m, 2H), 2,09 -2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 3H), 1,46 (d, J= 4,9 Hz, 9H), 1,43 - 1,37 (m, 1H).

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

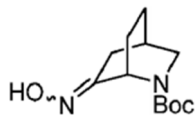
[0224]



**[0225]** El intermedio C-5B se preparó de forma análoga al intermedio C-5A sustituyendo el Intermedio C-4A racémico por el Intermedio C-4B enantiopuro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 227,2; m/z encontrado 172,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>.

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

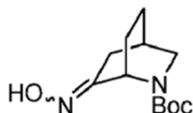
[0226]



**[0227]** A un matraz que contenía el Intermedio C-4A (324 mg, 1,44 mmol) disuelto en EtOH (5 mL) se le añadió  $\text{NEt}_3$  (1 ml, 7,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (300 mg, 4,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados luego se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio C-6A como un sólido púrpura claro (351 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ , 240,2; m/z encontrado 184,1  $[\text{M}+2\text{H}-t\text{Bu}]^+$ .

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

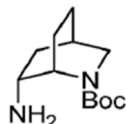
**[0228]**



**[0229]** El intermedio C-6B se preparó de forma análoga al intermedio C-6A sustituyendo el Intermedio C-4A racémico por el Intermedio C-4B enantiopuro. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ , 240,2; m/z encontrado 241,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

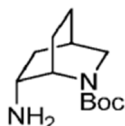
**[0230]**



**[0231]** Una mezcla de  $\text{NiCl}_2$  (373 mg, 2,88 mmol) y el intermedio C-6A (346 mg) en MeOH (12 ml) se enfrió a -35 °C y se añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (1,09 g, 28,8 mmol) a la mezcla de reacción. Tras la adición completa de  $\text{NaBH}_4$ , la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió Celite y la mezcla de reacción bruta se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción bruta se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida hasta obtener un residuo marrón oscuro, que se volvió a disolver en una mezcla de DCM y solución acuosa de NaOH al 15 %. La capa acuosa se extrajo con DCM (3X). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de Celite, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio C-7A (308 mg) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ , 226,2; m/z encontrado 227,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

**[0232]**

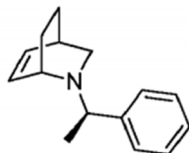


**[0233]** El intermedio C-7B se preparó de forma análoga al intermedio C-7A sustituyendo el Intermedio C-6A racémico por el Intermedio C-6B enantiopuro. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ , 226,2; m/z encontrado 227,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Rutas alternativas (2-azabicyclo[2.2,1]heptan-6-ol):**

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

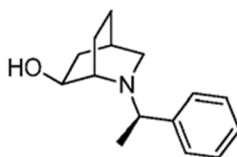
[0234]



[0235] El intermedio C-8 se preparó de acuerdo con el procedimiento de C. Chiu et al. [Synthetic Communications 1996, 26, 577-584] sobre un sustrato similar. A una solución de H<sub>2</sub>O (5,4 ml) y HCl 12 M (5 ml) se añadió (+)- $\alpha$ -metilbencilamina (6,95 ml, 54,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se agregaron formaldehído acuoso (4,06 ml, 54,6 mmol, 37 % en peso en H<sub>2</sub>O) y 1,3-ciclohexadieno (4 ml, 42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O y la mezcla de reacción bruta se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2X). La fase acuosa se alcalinizó con KOH, se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2X), se saturó con NaCl sólido y se extrajo una vez más con Et<sub>2</sub>O. Los orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para dar un aceite naranja, que se purificó más por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH (con 10 % de NH<sub>3</sub> 2 M) en DCM) para dar el intermedio C-8 como un aceite amarillo anaranjado (ca. 3:1 dr). El intermedio C-8 se llevó adelante como una mezcla de diastereoisómeros. MS (ESI) masa calc. para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N, 213,2; m/z encontrado 214,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

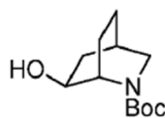
[0236]



[0237] El intermedio C-9 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de F. Carroll et al. [J. Med. Chem 1992, 35, 2184-2191] sobre un sustrato similar. Se añadió gota a gota una solución 1 M de BH<sub>3</sub>-THF (1 M BH<sub>3</sub>-THF en THF, 68 ml, 68 mmol) a través de un embudo de adición a una solución agitada del intermedio C-8 (2,88 g, 13,5 mmol) en THF (42 ml) a 0 °C. Tras la adición completa de BH<sub>3</sub>-THF, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación, el exceso de BH<sub>3</sub> se extinguió con una solución de THF-H<sub>2</sub>O. Se agregó una solución de NaOH 4 M (8 ml) seguida de la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % p/p en H<sub>2</sub>O, 8 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla bifásica se enfrió a temperatura ambiente y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en una porción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se volvió a disolver en DCM. La mezcla de reacción bruta se lavó con H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el concentrado se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH (con 10 % de NH<sub>3</sub> 2 M) en DCM) para dar intermedio C-9 como una espuma marrón anaranjada (1,35 g, 5,84 mmol, 43 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO, 231,2; m/z encontrado 232,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

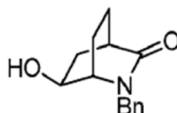
[0238]



[0239] El Intermedio C-10 se preparó de manera análoga al Intermedio C-3 sustituyendo el Intermedio C-2 racémico por el Intermedio C-9 esclémico. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 227,2; m/z encontrado 172,2 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. El intermedio C-10 se puede llevar al intermedio C-4A, que se puede obtener como un solo enantiómero (intermedio C-4B o C-4C) mediante la purificación quiral SFC como se describe anteriormente.

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

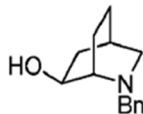
[0240]



[0241] El intermedio C-11 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento en US3674793. Una mezcla de éster metílico del ácido 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (268,0 g, 1,72 mol) y bencilamina (170,0 g, 1,58 mol) en etanol (1,3 l) se calentó a reflujo durante 20 h y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo oleoso se agitó a 200 °C durante 2 h para separar por destilación los subproductos de bajo punto de ebullición. El aceite resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución de hidróxido de sodio (51,0 g, 1,27 mol) en metanol (1,0 L) y se calentó a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de salmuera (1,5 L) y agua (750 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo oleoso se trituró con éter diisopropílico (400 ml) para dar el intermedio C-11 (190,0 g, 0,82 mol, 48 %) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, 231,1; m/z encontrado 232,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43 - 7,12 (m, 5H), 4,99 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 1,79 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,16 (m, 2H).

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

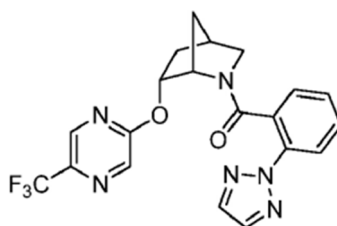
[0242]



[0243] A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (54,4 g, 1,43 mol) en THF (180 ml) bajo argón a 0 °C se añadió gota a gota una solución del intermedio C-11 (170,0 g, 716,4 mmol) como una solución en THF (720 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se calentó cuidadosamente a 60 °C y se agitó durante 2 h. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se diluyó con éter dietílico (540 ml). A esta suspensión se añadió sulfato sódico decahidratado (450 g) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró con hexano (100 ml) para dar el intermedio C-2 (130,2 g, 0,60 mol, 84 %) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO, 217,2; m/z encontrado 218,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 4,50 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,71 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J= 14,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 1,94 (t, J= 11,1 Hz, 1H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,52 - 1,37 (m, 2H), 1,32 - 1,15 (m, 1H). El intermedio C-2 se puede llevar al intermedio C-4A, que se puede obtener como un solo enantiómero (intermedio C-4B o C-4C) mediante la purificación quiral SFC como se describe anteriormente.

Ejemplo 1: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

[0244]



Paso A: 6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptano-2-carboxilato de (R/S)-terc-butilo. Al intermedio B-8 (100 mg, 0,469 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (28 mg, 0,70 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,087 ml, 0,70 mmol)



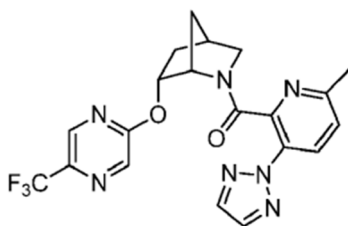
y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de calentar a 90 °C durante 3,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) dio el compuesto del título (151 mg, 0,420 mmol, 90 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 359,1; m/z encontrado 304,1 [M+2H-tBu] + <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,27 - 8,24 y 8,16 - 8,12 (2m, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,85 - 1,04 (m, 12H).

Paso B: (R/S)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (151 mg, 0,42 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml). Después de 3,25 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 259,1; m/z encontrado 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (43 mg) y al intermedio A-1 (24 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (0,4 ml, 2,32 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol). Una vez completada la reacción, se llevó a cabo la purificación utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (9 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 430,1; m/z encontrado 431,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80:0,20), rotámero principal notificado) δ 8,25 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 3H), 7,32 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,97 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 2: (R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

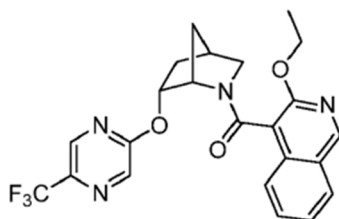
[0245]



[0246] Preparado de forma análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 445,1; m/z encontrado 446,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78:0,22), rotámero principal notificado) δ 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 3H).

Ejemplo 3: (R/S)-(3-etoxiisquinolin-4-il)((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

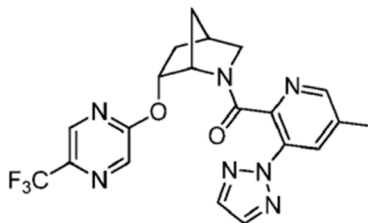
[0247]



[0248] Preparado de forma análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-21. MS (ESI) masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 458,2; m/z encontrado 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado) δ 8,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,39 (m, 3H), 3,87 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 4H).

Ejemplo 4: (R/S)-5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

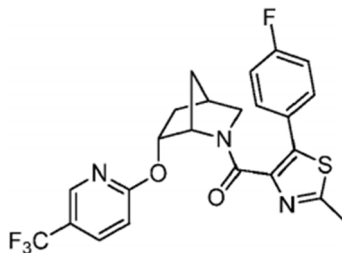
[0249]



[0250] Preparado de forma análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para  $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ , 445,1; m/z encontrado 446,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,34 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 5,10 (dt,  $J$  = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 3,71 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J$  = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 3H).

Ejemplo 5: (R/S)-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona.

[0251]



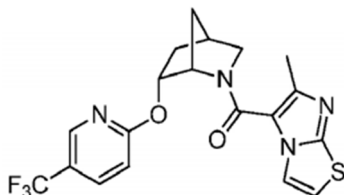
Paso A: 6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptano-2-carboxilato de (R/S)-terc-butilo. Al intermedio B-8 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (5 ml) se le añadió NaH (56 mg, 1,41 mmol, dispersión al 60 % en 48 aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (340 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de calentar a 80 °C durante 5,75 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con  $H_2O$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) dio el compuesto del título (300 mg, 0,84 mmol, 89 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$ , 358,2; m/z encontrado 359,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,47 - 8,37 (m, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 1H), 5,45 - 5,29 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,80 - 1,09 (serie de m, 12H).

Paso B: (R/S)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (300 mg, 0,84 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml). Después de 7 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (243 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (R/S)-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y el intermedio A-14 (24 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol). Una vez completada, la reacción se diluyó con  $H_2O$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (40,3 mg). MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_4N_3O_2S$ , 477,1 m/z encontró 478,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 5,03 (dt,  $J$  = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,53 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 6: (R/S)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

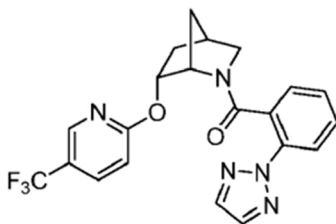
[0252]



[0253] Preparado de forma análoga al Ejemplo 5 sustituyendo el intermedio A-14 con el intermedio A-17. MS (ESI) masa calc. para  $C_{49}H_{17}F_3N_4O_2S$ , 422,1; m/z encontrado 423,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,08 (br.s, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 6,68 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 6,53 - 6,41 (m, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 1H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 3,87 - 3,65 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (d,  $J$  = 10,5 Hz, 1H), 1,49 (dt,  $J$  = 13,6, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 7: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

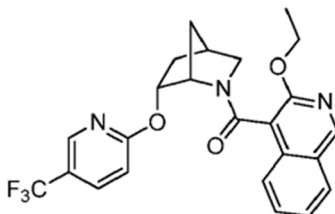
[0254]



[0255] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-1. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ , 429,2; m/z encontrado 430,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal informado)  $\delta$  8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,03 (dd,  $J$  = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 5,00 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,61 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 8: (R/S)-(3-etoxiisquinolin-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-ilo)metanona

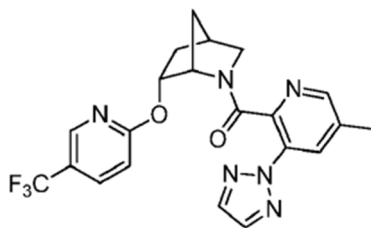
[0256]



[0257] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-21 y purificación adicional usando Shimadzu Prep Method X. MS (ESI) masa calc. para  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ , 457,2; m/z encontrado 458,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo)  $\delta$  8,71 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m enterrado, 1H), 7,10 (dd,  $J$  = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,11 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (dt,  $J$  = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,86 (dt,  $J$  = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,58 (dd,  $J$  = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 1H), 1,50 (dt,  $J$  = 13,7, 3,8 Hz, 1H), 1,44 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 9: (R/S)-(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona

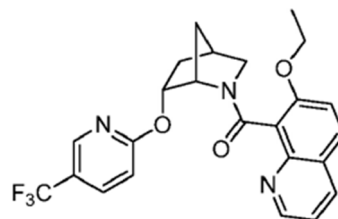
[0258]



[0259] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado 445,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt,  $J$  = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,68 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J$  = 11,0, 1,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 3H).

Ejemplo 10: (R/S)-(7-etoxiquinolin-8-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicclo[2,2,1]heptan-2-ilo)metanona

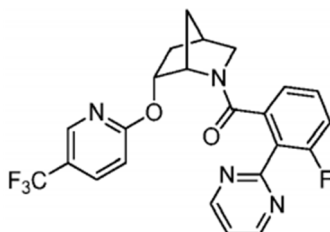
[0260]



[0261] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-25. MS (ESI) masa calc. para  $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$ , 457,2; m/z encontrado 458,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,49 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 11: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicclo[2.2,1]heptan-2-ilo)metanona

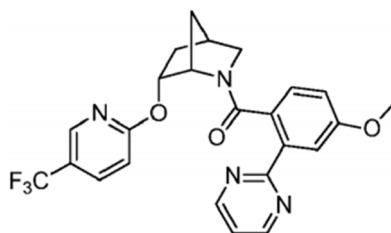
[0262]



[0263] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado 459,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82:0,18), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,79 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt,  $J$  = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt,  $J$  = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 1H).

Ejemplo 12: (R/S)-(4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicclo[2.2,1]heptan-2-ilo)metanona

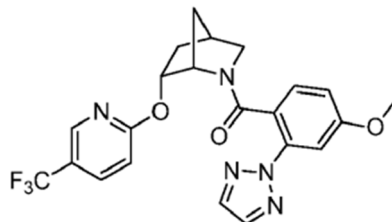
[0264]



[0265] Al compuesto del título del ejemplo 5 paso B (20 mg) y el intermedio A-15 (15 mg, 0,066 mmol) se le añadió DCM (0,8 ml) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol). A continuación, se añadió gota a gota T<sub>3</sub>P (0,11 ml, 0,18 mmol, solución al 50 % en DMF) y la mezcla se calentó a 45 °C. Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (9,3 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 470,2; m/z encontrado 471,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82:0,18), rotámero principal notificado) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 13: (R/S)-4-metoxi-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0266]

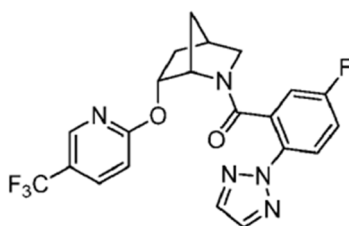


[0267] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-5. MS (ESI) masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 459,1; m/z encontrado 460,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

[0268] En la Figura 1 se representa un ORTEP del Ejemplo 13.

Ejemplo 14: (R/S)-(5-fluoro-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0269]



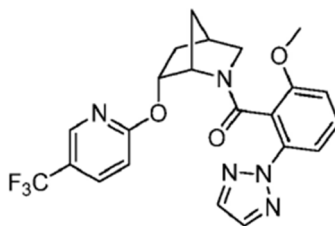
[0270] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>,

447,1; m/z encontrado 448,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 4H), 7,00 (ddd, J = 9,0, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,02 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,27 (m, 1H).

[0271] En la Figura 2 se representa un ORTEP del Ejemplo 14.

Ejemplo 15: (R/S)-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

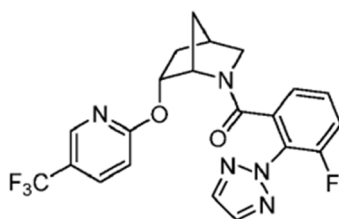
[0272]



[0273] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-13. MS (ESI) masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 459,2; m/z encontrado 460,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado) δ 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 16: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

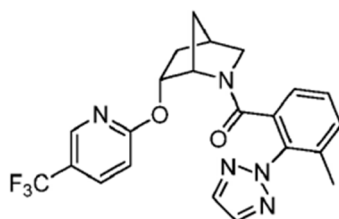
[0274]



[0275] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-16. MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,1; m/z encontrado 448,1[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86:0,14), rotámero principal notificado) δ 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,16 (ddd, J = 9,9, 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 1H).

Ejemplo 17: (R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

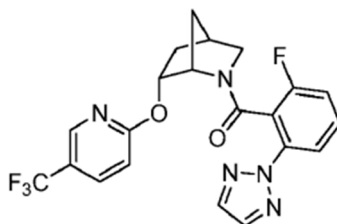
[0276]



[0277] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-22. MS (ESI) masa calc. para  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ , 443,2 m/z encontrado 444,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 5,09 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 4H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 18: (R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

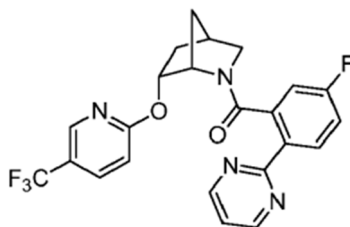
[0278]



[0279] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1; m/z encontrado 448,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 4H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 6,61 (td,  $J = 8,4, 1,0$  Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,03 - 4,00 (m, 1H), 3,65 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J = 10,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 19: (R/S)-(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

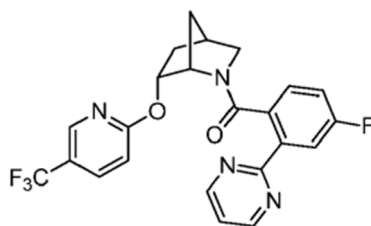
[0280]



[0281] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-7. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1 m/z encontró 459,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,77 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,22 (dd,  $J = 8,8, 5,6$  Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,82 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 6,98 (ddd,  $J = 8,8, 7,9, 2,7$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 5,03 (dt,  $J = 10,1, 3,4$  Hz, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,66 (dt,  $J = 10,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J = 10,8, 1,5$  Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 20: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0282]

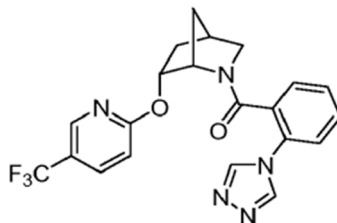


[0283] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1 m/z encontró 459,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros

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

Ejemplo 21: (R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

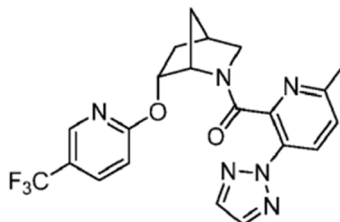
[0284]



[0285] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ , 429,1 m/z encontrado 430,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,84:0,16), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,44 (s, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 3,90 (br.s, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,52 - 1,33 (m, 2H), 1,05 - 0,86 (m, 1H).

Ejemplo 22: (R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

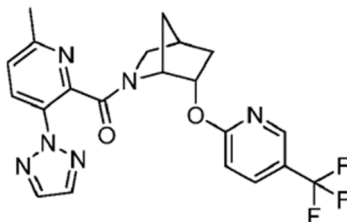
[0286]



[0287] Preparado de manera análoga al Ejemplo 5 usando el intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado 445,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82:0,18), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,68 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J$  = 10,9, 1,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 23: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0288]



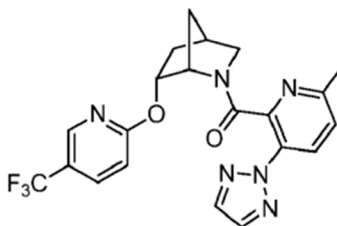
[0289] El compuesto del título, configuración absoluta confirmada por el Ejemplo 25, se obtuvo como un solo enantiómero por purificación Chiral SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna Chiralpak IC (5 $\mu$ m 250 x 21 mm), fase móvil de EtOH al 20 %: CO<sub>2</sub> al 80 % y un caudal de 40 mL/min (Temperatura = 40 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 270 nm. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítico utilizando una columna Chiralpak IC



(5  $\mu$ m 250 x 4,6 mm), fase móvil de EtOH al 20 %: CO<sub>2</sub> al 80 %, y un caudal de 2 mL/min durante 45 minutos (Temperatura = 40 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 270 nm. (enantiopureza >98 %) que eluye como dos picos con un pico secundario inicial seguido de un segundo pico principal (debido a los rotámeros), 6,77 min y 23,40 min de tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. Los datos de <sup>1</sup>H RMN están de acuerdo con el Ejemplo 22.

Ejemplo 24: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

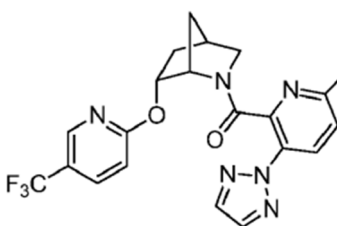
[0290]



[0291] El compuesto del título, configuración absoluta confirmada por el Ejemplo 25, se obtuvo como un enantiómero único mediante la purificación Chiral SFC del Ejemplo 22 realizada utilizando una columna Chiralpak IC (5  $\mu$ m 250 x 21 mm), fase móvil de 20 % de EtOH: 80 % de CO<sub>2</sub> y un caudal de 40 mL/min (Temperatura = 40 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 270 nm. La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítico utilizando una columna Chiralpak IC (5  $\mu$ m 250 x 4,6 mm), fase móvil de EtOH al 20 %: CO<sub>2</sub> al 80 %, y un caudal de 2 mL/min durante 45 minutos (Temperatura = 40 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 270 nm. (pureza enantiopica >98 %) que eluye como dos picos con un pico secundario inicial seguido de un segundo pico principal (debido a los rotámeros), 7,75 min y 11,79 min de tiempo de retención). MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. Los datos de <sup>1</sup>H RMN están de acuerdo con el Ejemplo 22.

Ejemplo 25: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0292]



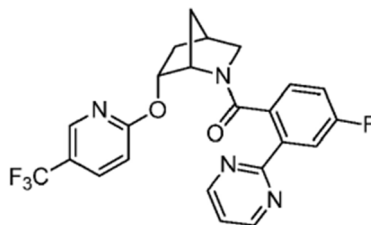
Paso A: (1S,4R,6R)-terc- 6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de butilo. Al intermedio B-5 (422 mg, 1,98 mmol) disuelto en DMF (8 ml) se le añadió NaH (119 mg, 2,97 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (718 mg, 3,96 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C. Después de calentar a 80 °C durante 4,75 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en hexanos) dio el compuesto del título (622 mg, 1,74 mmol, 88 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 358,2; m/z encontrado 359,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,75:0,25))  $\delta$  8,44 - 8,37 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 0,75H), 7,73 - 7,66 (m, 0,25 H), 6,82 - 6,77 (m, 0,75 H), 6,73 - 6,68 (m, 0,25 H), 5,44 - 5,37 (m, 0,25 H), 5,34 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 0,75 H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 9,6, 1,3 Hz, 0,75H), 3,13 (d, J = 9,5 Hz, 0,25H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,23 (m, 3H), 1,12 (s, 7H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano  $\cdot$  xHCl. Al compuesto del título del paso A (622 mg, 1,74 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (507 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona Al compuesto del título del paso B (100 mg) y al intermedio A-20 (84 mg, 0,37 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (0,3 mL, 1,74 mmol) y HATU (142 mg, 0,37 mmol). Una vez completada, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (112 mg). La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítico utilizando una columna Chiralpak IC (5µm 250 x 4,6 mm), fase móvil de EtOH al 20 %: CO<sub>2</sub> al 80 %, y un caudal de 2 mL/min durante 45 minutos (Temperatura = 40 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 270 nm. (100 % enantiómero único) que eluye como dos picos con un pico secundario inicial seguido de un segundo pico principal (debido a los rotámeros), tiempo de retención de 7,69 min y 11,90 min). MS (ESI) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. Los datos de <sup>1</sup>H RMN están de acuerdo con el Ejemplo 22.

Ejemplo 26: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

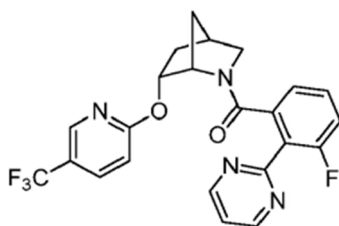
[0293]



[0294] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1 m/z encontrado 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,59 (ddd, J = 8,5, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 27: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

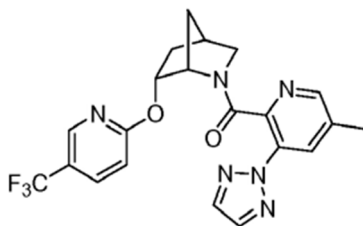
[0295]



[0296] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1 m/z encontrado 459,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 3H), 5,06 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,45 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,86 (m, 1H).

Ejemplo 28: (5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0297]



5

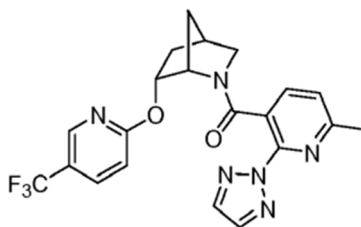
10 **[0298]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2 m/z encontrado 445,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86:0,14), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt,  $J$  = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 3,69 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 4H), 1,58 - 1,46 (m, 3H).

15

Ejemplo 29: (6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

20 **[0299]**

20



25

30

35

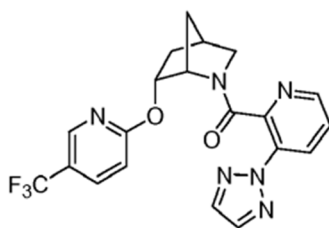
**[0300]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-3. MS (ESI) masa calculada.  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2 m/z encontrado 445,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83:0,17), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,82 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 1H), 3,62 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 30: (3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

40

**[0301]**

45



50

55

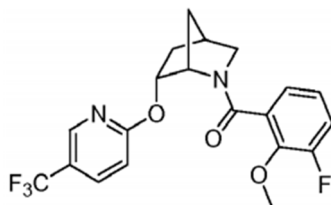
**[0302]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-28. MS (ESI) masa calculada.  $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ , 430,1 m/z encontrado 431,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80:0,20), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,17 (dd,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 3H), 7,72 (dd,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J$  = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 6,86 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (dt,  $J$  = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,47 (dd,  $J$  = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 3H).

60

Ejemplo 31: (3-fluoro-2-metoxifenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0303]**

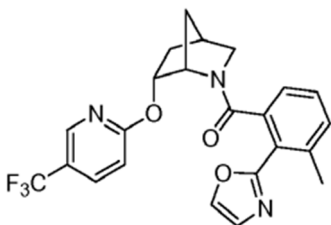
65



**[0304]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-18. MS (ESI) masa calculada.  $C_{20}H_{18}F_4N_2O_3$ , 410,1 m/z encontrado 411,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83:0,17), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 6,92 (ddd,  $J = 11,5, 8,1, 1,7$  Hz, 1H), 6,79 (d, 8,7 Hz, 1H), 6,67 - 6,49 (m, 2H), 5,07 (dt,  $J = 10,1, 3,2$  Hz, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,90 (d,  $J = 1,7$  Hz, 3H), 3,69 (dt,  $J = 11,1, 3,3$  Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J = 11,1, 1,5$  Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,44 (dt,  $J = 13,5, 3,6$  Hz, 1H).

Ejemplo 32: (3-metil-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

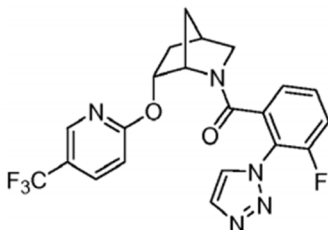
**[0305]**



**[0306]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-27. MS (ESI) masa calculada.  $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$ , 443,1 m/z encontrado 444,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 3H), 5,04 (dt,  $J = 10,2, 3,2$  Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,49 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 33: (3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

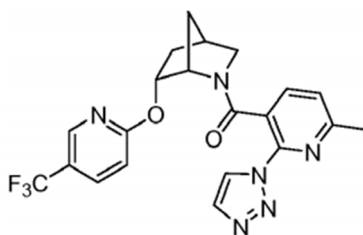
**[0307]**



**[0308]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 25, sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-33. MS (ESI) masa calculada.  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1 m/z encontrado 448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,76:0,24), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 5,14 (dt,  $J = 9,9, 3,2$  Hz, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 34: (6-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

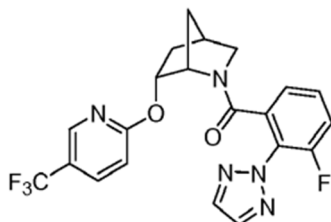
**[0309]**



5

10 **[0310]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-4. MS (ESI) masa  
calculada.  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2 m/z encontrado 445,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente  
como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,44 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H),  
7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,28 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,05 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H),  
15 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,73 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J = 10,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 -  
2,21 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 35: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

20 **[0311]**

25

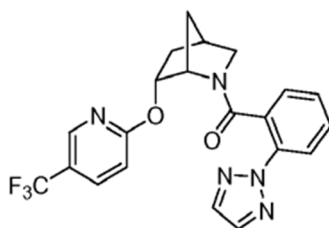
30

35

**[0312]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-16. MS (ESI) masa  
calculada.  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1 m/z encontrado 448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente  
como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,80 (dd,  $J$   
= 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (ddd,  $J = 9,9, 8,2, 1,6$  Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m,  
1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m,  
1H).

40 Ejemplo 36: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

40

**[0313]**

45

50

55 **[0314]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-1. MS (ESI) masa  
calculada.  $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ , 429,1 m/z encontrado 430,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente  
como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 4H), 7,36  
- 7,28 (m, 1H), 7,02 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 4,99 (dt,  $J = 10,2, 3,3$  Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,61  
(dt,  $J = 10,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J = 10,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,47 - 1,23 (m, 3H).

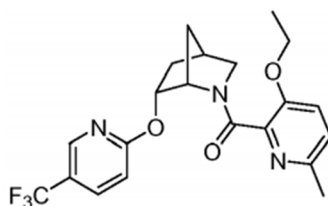
60

Ejemplo 37: (3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0315]**

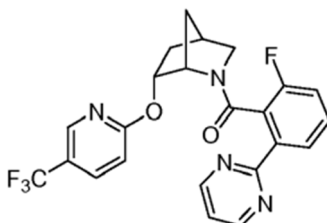
65

5



10 **[0316]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-8. MS (ESI) masa  
calculada.  $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ , 421,2 m/z encontrado 422,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente  
como una mezcla de rotámeros (0,83:0,17), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 6,92  
(d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,00 (dt,  $J$  = 10,2,3,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 3,72 (dt,  $J$   
15 = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,51 (dd,  $J$  = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,70  
(m, 1H), 1,48 (dt,  $J$  = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 3H).

Ejemplo 38: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

20 **[0317]**

25

30

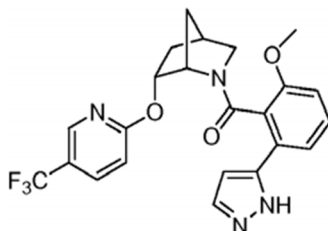
**[0318]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25, sustituyendo el intermedio A-20 por el intermedio A-6 y sustituyendo  
la purificación por Agilent Prep Method X mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15-80 %). (con 10 % de MeOH)  
en hexanos). MS (ESI) masa calculada.  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  
35 cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78:0,22), rotámero principal informado)  $\delta$  8,81 (d,  $J$   
= 4,9 Hz, 2H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,77 (dd,  $J$  = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (t,  $J$  = 4,8  
Hz, 1H), 6,91 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 4,97 (dt,  $J$  = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,68 (dt,  $J$  = 10,9,  
3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 1H).

40 Ejemplo 39: (2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

45 **[0319]**

50

55



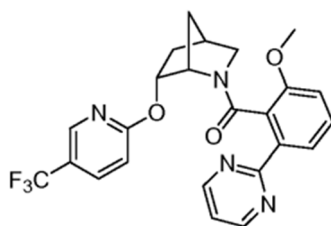
60

**[0320]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-30. MS (ESI) masa  
calculada.  $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$ , 458,2; m/z encontrado 459,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente  
como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,57  
(m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,53 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H),  
4,84 (dt,  $J$  = 10,2,3,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 4H), 3,34 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H),  
1,55 - 1,22 (m, 3H).

Ejemplo 40: (2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

65

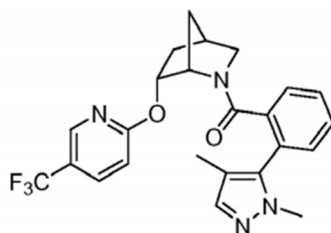
**[0321]**



**[0322]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-24. MS (ESI) masa calculada.  $C_{24}H_{23}F_3N_4O_3$ , 470,2; m/z encontrado 471,1  $[M+H]^+$ . CLAR analítica con una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de ACN al 10-100 % en  $NH_4OH_{20}mM$  durante 2 min y luego mantener el ACN al 100 % durante 2 min, con un caudal de 2,5 ml /min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 2,01 y 2,24 min (rotámetros principales) a 254 nm.

Ejemplo 41: (2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

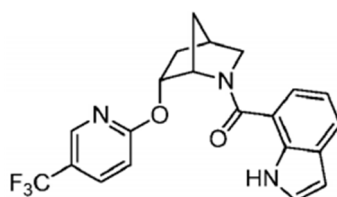
**[0323]**



**[0324]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-31. MS (ESI) masa calculada.  $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$ , 456,2; m/z encontrado 457,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámetros (0,74:0,26), rotámetro principal notificado)  $\delta$  7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (dd,  $J$  = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J$  = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 42: (1H-indol-7-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

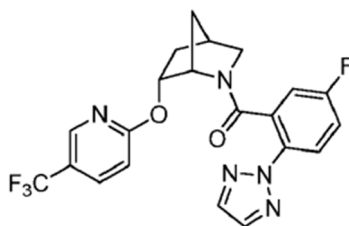
**[0325]**



**[0326]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25, sustituyendo el intermedio A-20 por el intermedio A-29 y sustituyendo la purificación por Agilent Prep Method X mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % (con MeOH al 10 %) en hexanos). MS (ESI) masa calculada.  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_2$ , 401,1; m/z encontrado 402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (s, 1H), 7,92 (br. s, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 5,06 (dt,  $J$  = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 4,67 (br. s, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,73 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 1,30 (dt,  $J$  = 13,4, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 43: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

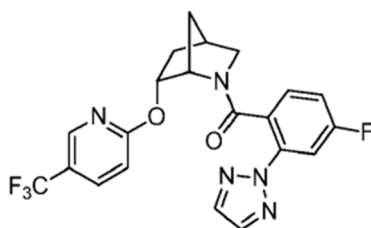
**[0327]**



**[0328]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,2; m/z encontrado 448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,82 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J$  = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,01 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,58 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 44: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

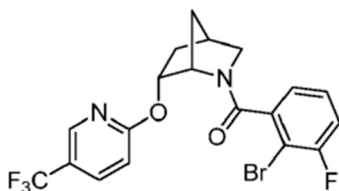
**[0329]**



**[0330]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-12. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,2; m/z encontrado 448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd,  $J$  = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 6,82 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,52 (td,  $J$  = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,63 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J$  = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 45: (2-bromo-3-fluorofenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0331]**

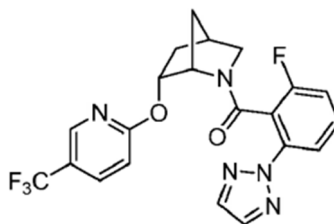


**[0332]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-32. MS (ESI) masa calc. para  $C_{19}H_{15}BrF_4N_5O_2$ , 458,0; m/z encontrado 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82:0,18), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,78 (dd,  $J$  = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (td,  $J$  = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,73 (br. s, 1H), 6,63 (br. s, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,23 (br. s, 1H), 3,73 (dt,  $J$  = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J$  = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,46 (dt,  $J$  = 13,6, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 46: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0333]**

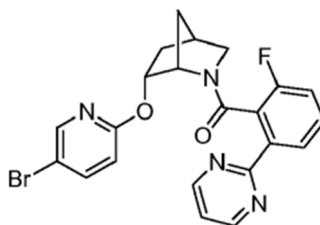




**[0334]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,2; m/z encontrado 448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,89 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (td,  $J$  = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (dt,  $J$  = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,64 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 47: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)fenil)metanona

**[0335]**



Paso A: (1S,4R,6R)-terc-butyl 6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,474 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1,0 ml) y luego se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (0,078 ml, 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar a 70 °C durante 3,25 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con  $H_2O$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en hexanos) dio el compuesto del título (149 mg, 0,40 mmol, 85 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}BrN_2O_3$ , 368,1; m/z encontrado 369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, el compuesto está presente como una mezcla de rotámeros (0,75:0,25))  $\delta$  8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 0,75H), 7,58 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 0,25H), 6,63 (dd,  $J$  = 8,8, 0,7 Hz, 0,75H), 6,57 - 6,52 (m, 0,25H), 5,29 (dt,  $J$  = 9,8, 3,0 Hz, 0,25H), 5,22 (dt,  $J$  = 10,1, 3,2 Hz, 0,75H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 3,19 (dd,  $J$  = 9,5, 1,3 Hz, 0,75H), 3,15 - 3,09 (m, 0,25H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,43 (s, 2H), 1,41 - 1,23 (m, 1H), 1,16 (s, 7H).

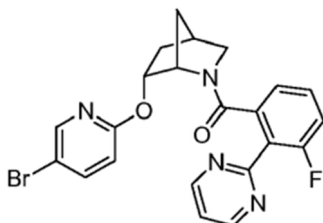
Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (149 mg, 0,404 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml). Después de 3,25 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (128 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{13}BrN_2O$ , 268,0; m/z encontrado 269,0  $[M+H]^+$ .

Paso C: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)fenil)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y el intermedio A-6 (24 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (0,25 ml, 1,45 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol). Una vez completada, la reacción se diluyó con  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI) masa calculada.  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado 469,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79:0,21), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,80 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,08 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 4,86 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,65 (dt,  $J$  = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J$  = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 1H).

Ejemplo 48: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-

il)fenil)metanona

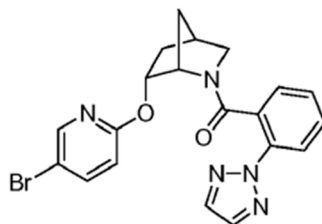
[0336]



[0337] Preparado de manera análoga al Ejemplo 47, sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-2. MS (ESI) masa calculada.  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado 469,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (dd,  $J$  = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,91 (dd,  $J$  = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,40 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 1H), 1,31 (dt,  $J$  = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 1H).

Ejemplo 49: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

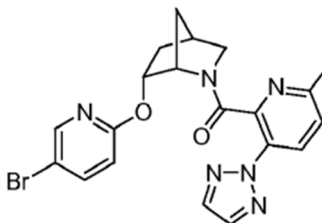
[0338]



[0339] Preparado de forma análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-1. MS (ESI) masa calculada.  $C_{20}H_{18}BrN_5O_2$ , 439,1; m/z encontrado 440,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,85 (dd,  $J$  = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,75 (dd,  $J$  = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,05 (dd,  $J$  = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (td,  $J$  = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,59 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J$  = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 50: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona

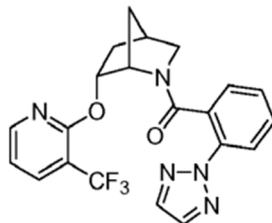
[0340]



[0341] Preparado de forma análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-20. MS (ESI) masa calculada.  $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$ , 454,1; m/z encontrado 455,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85: 0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,03 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (dd,  $J$  = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J$  = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,82 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,65 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 51: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0342]



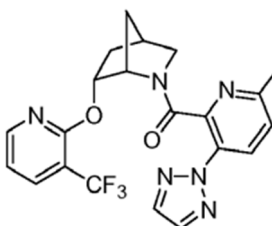
Paso A: 6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,474 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron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

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (86 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (76,5 mg) como un sólido blanco y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (25 mg) y al intermedio A-1 (18 mg, 0,093 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió DIPEA (75 µL, 0,44 mmol) y HATU (36 mg, 0,093 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) dio el compuesto del título (29 mg). MS (ESI) masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 429,1; m/z encontrado 430,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,76:0,24), rotámero principal notificado) δ 7,93 - 7,82 (m, 4H), 7,81 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,75 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 52: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0343]

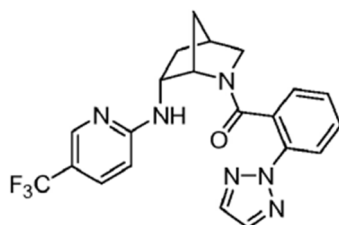


[0344] Preparado de forma análoga al Ejemplo 51 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-20. MS (ESI) masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado 445,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,72:0,28), rotámero principal notificado) δ 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 4H),

7,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 4,97 (dt,  $J = 10,4, 3,3$  Hz, 1H), 4,31 (br. s, 1H), 3,70 (dt,  $J = 10,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,42 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,58 - 1,15 (m, 3H).

Ejemplo 53: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

#### [0345]



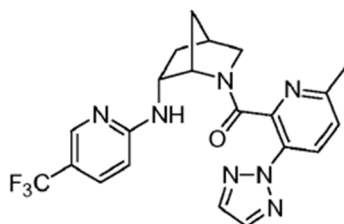
Paso A: 6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía tolueno desgasificado (9 mL) se le añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (24 mg, 0,035 mmol) y BINAP racémico (22 mg, 0,035 mmol) a temperatura ambiente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

Paso B: Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina  $\cdot x\text{HCl}$ . Al compuesto del título del paso A (198 mg, 0,554 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (14 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (183 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3$ , 257,1; m/z encontrado 258,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y al intermedio A-1 (19 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (94 mL, 0,55 mmol) y HATU (38 mg, 0,10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc/hexanos 4:1 (3 x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25-100 % (con MeOH al 10 %) en hexanos) dio el compuesto del título (20 mg). MS (ESI) masa calculada.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ , 428,2; m/z encontrado 429,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , el compuesto se presenta como una mezcla de rotámeros, se informó sobre los principales rotámeros)  $\delta$  8,10 (s, 2H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (td,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,56 (m, 2H), 3,96 (br. s, 1H), 3,64 (br. s, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 1,23 - 1,03 (m, 2H), \*1 H enterrado bajo el pico de DMSO- $d_6$ .

Ejemplo 54: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

#### [0346]

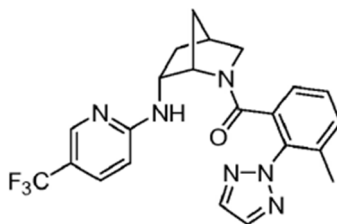


[0347] Preparado de manera análoga al Ejemplo 53, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-20 y sustituyendo

la purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calc.  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado 444,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 5,92 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 55: (3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

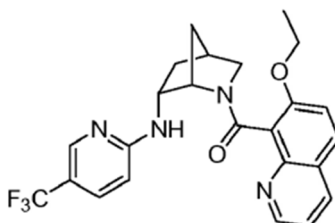
**[0348]**



**[0349]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 por el intermedio A-22 y sustituyendo la purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Método X. MS (ESI) masa calc.  $C_{22}H_{20}F_3N_6O$ , 442,2; m/z encontrado 443,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,85 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 56: (7-etoxiquinolin-8-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

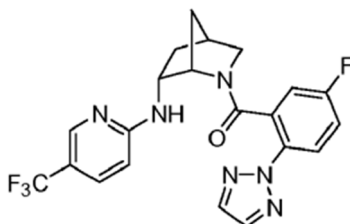
**[0350]**



**[0351]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53, sustituyendo el intermedio A-1 por el intermedio A-25 y sustituyendo la purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. MS (ESI) masa calculada.  $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$ , 456,2; m/z encontrado 457,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,45 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 57: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0352]**

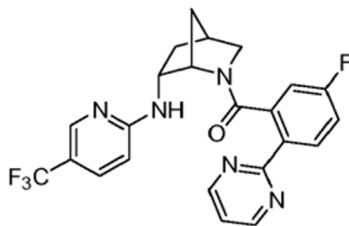


**[0353]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10. MS (ESI) masa

calculada.  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado 447,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,95 (s, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (dd,  $J = 9,0, 4,7$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,78 - 6,67 (m, 1H), 6,67 - 6,47 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,85 (br. s, 1H), 3,42 (dt,  $J = 11,1, 3,2$  Hz, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).

Ejemplo 58: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

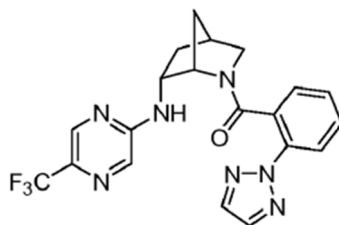
#### [0354]



[0355] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 por el intermedio A-7 y sustituyendo la purificación por cromatografía en gel de sílice con Agilent Prep Method X. Masa MS (ESI) calc.  $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ , 457,2; m/z encontrado 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , el compuesto se presenta como una mezcla de rotámeros (0,90:0,10), se informó sobre los principales rotámeros)  $\delta$  8,87 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,03 (dd,  $J = 8,8, 5,6$  Hz, 1H), 7,88 (br. s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,04 (td,  $J = 8,6, 2,8$  Hz, 1H), 6,70 - 6,53 (m, 2H), 3,96 (br. s, 1H), 3,73 (br. s, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,37 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 1,21 - 0,99 (m, 3H). \*1 H enterrado bajo el pico de DMSO- $d_6$ .

Ejemplo 59: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

#### [0356]



Paso A: 6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-10 (44 mg) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (45 mg, 0,25 mmol) disueltos en DMF (2 mL) se añadió  $K_2CO_3$  (43 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se calienta a 70°C. Después de calentar a 70 °C durante 3,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con  $H_2O$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-45 % en hexanos) dio el compuesto del título (31 mg, 0,087 mmol, 42 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}F_2N_4O_2$ , 358,2; m/z encontrado 303,1  $[M+2H-tBu]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,38 - 8,25 (m, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 1H), 6,25 - 6,12 y 5,57 - 5,44 (2m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 1,95 - 0,80 (m, 12H).

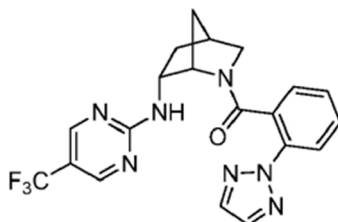
Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (31 mg, 0,087 mmol) en EtOAc (0,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL). Después de 1,5 h, se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (2 mL). Después de 1,25 h adicionales, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (31 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{13}F_3N_4$ , 258,1; m/z encontrado 259,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (29 mg) y al intermedio A-1 (18 mg, 0,096 mmol) en DMF (2,0 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (37 mg, 0,096 mmol). Una vez completada, la reacción se diluyó con  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del

concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (8 mg). MS (ESI) masa calculada.  $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ , 429,2; m/z encontrado 430,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,27 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 60: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0357]



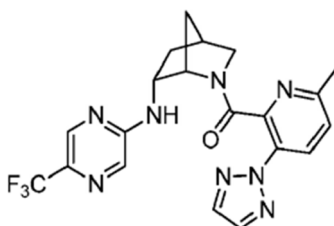
Paso A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contenía el intermedio B-10 (218 mg, 1,03 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (225 mg, 1,23 mmol) y  $Et_3N$  (0,21 mL, 1,54 mmol). mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $H_2O$ . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (263 mg, 0,734 mmol, 71 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ ; 358,2; m/z encontrado 303,1  $[M+2H-tBu]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,54-8,36 (m, 2H), 6,18 - 6,09 y 5,82-5,71 (dos m, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (3,00, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,77 - 1,18 (m, 12H), 1,12-1,02 (m, 1H).

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (263 mg, 0,73 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (230 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{13}F_3N_4$ , 258,1; m/z encontrado 259,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (35 mg) y al intermedio A-1 (25 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (50 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través del Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (34 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ , 429,2; m/z encontrado, 430,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,18 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 61: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0358]

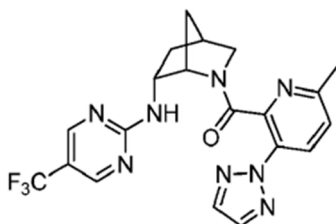


[0359] Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa

calc. para  $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ , 444,2; m/z encontrado, 445,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,16 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,33 (dd,  $J = 11,1, 1,6$  Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,21 (dt,  $J = 13,2,3,6$  Hz, 1H).

Ejemplo 62: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

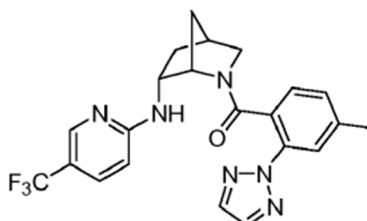
[0360]



[0361] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ , 444,2; m/z encontrado, 445,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,73:0,27), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,60 (dt,  $J = 11,1, 3,3$  Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 1H).

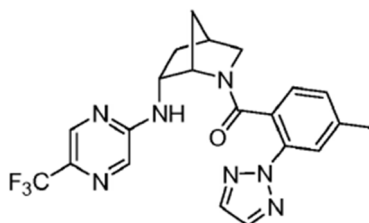
Ejemplo 63: (4-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0362]



Ejemplo 64: (4-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

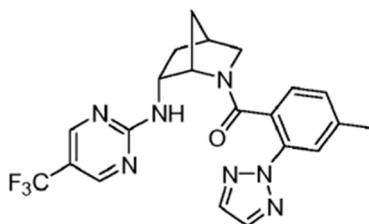
[0363]



Ejemplo 65: (4-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

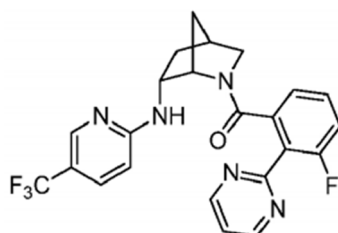
[0364]





Ejemplo 66: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

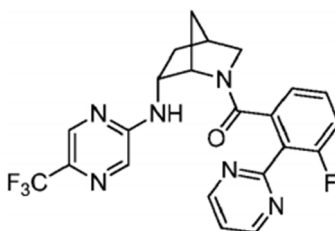
**[0365]**



**[0366]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 53, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ , 457,2; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,90 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J$  = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,54 (d,  $J$  = 11,3 Hz, 1H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 1,04 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H).

Ejemplo 67: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

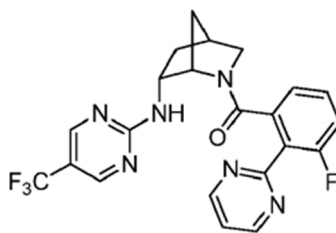
**[0367]**



**[0368]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83:0,17), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,24 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 68: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

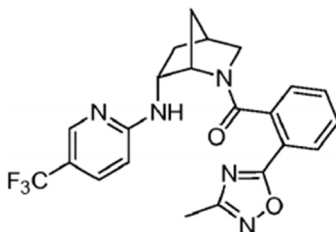
**[0369]**



**[0370]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,91 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 7,49 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,89 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,54 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 1H).

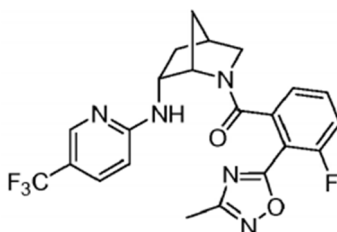
Ejemplo 69: (2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0371]**



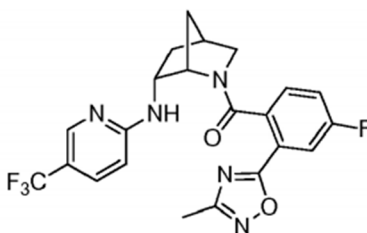
Ejemplo 70: (3-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0372]**



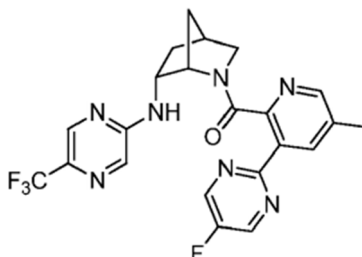
Ejemplo 71: (4-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

**[0373]**



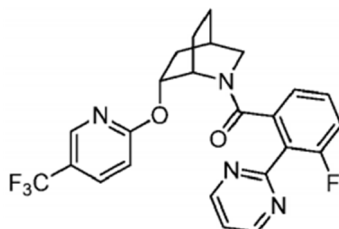
Ejemplo 72: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0374]



Ejemplo 73: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

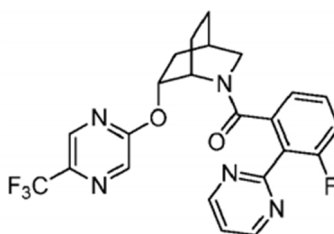
[0375]



[0376] Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2. La pureza enantiomérica del compuesto del título se confirmó mediante SFC analítica utilizando una columna Chiralpak AZ-H (5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm), fase móvil de 35 % EtOH+ (0,2 % TEA): 65 % CO<sub>2</sub> y un flujo tasa de 2 mL/min durante 45 minutos (Temperatura = 40 °C). La elución se controló siguiendo la absorbancia a 220 nm. Enantiopureza 100 %, que eluye como un pico mayoritario ( $T_r$  = 10,8 min). MS (ESI): masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 472,2; m/z encontrado, 473,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,18 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 74: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

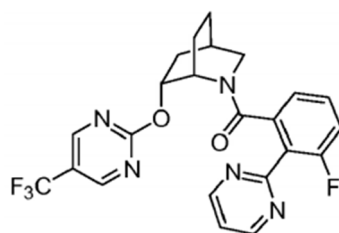
[0377]



[0378] Preparado de forma análoga al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 473,2; m/z encontrado, 474,1 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,39 min (rotámetro principal) a 254 nm.

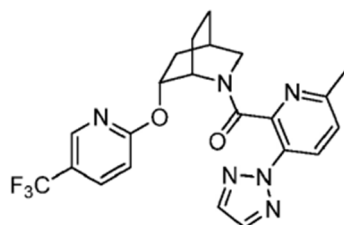
Ejemplo 75: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

## [0379]



Ejemplo 76: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

## [0380]



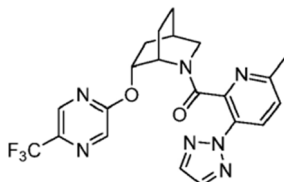
Paso A: 6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio C-5B (196 mg, 0,862 mmol) disuelto en DMF (7 ml) se le añadió NaH (69 mg, 1,7 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (250 mg, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se diluyó con EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio el compuesto del título (250 mg, 0,671 mmol, 78 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ , 372,2; m/z encontrado 373,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (250 mg, 0,671 mmol) en EtOAc (8 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,84 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ , 272,1; m/z encontrado 273,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso C: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (35 mg) y al intermedio A-40 (75 mg, 0,15 mmol, 42 % de pureza) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,13 mL, 0,77 mmol) y HATU (54 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se sometió directamente a purificación utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (28 mg). MS (ESI): masa calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ , 458,2; m/z encontrado, 459,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge  $\text{C}_{18}$  (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,14 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 77: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

## [0381]



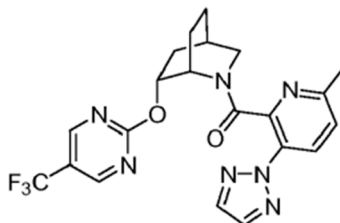
Paso A: 6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio C-5B (52 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se le añadió NaH (18 mg, 0,46 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (45 ml, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se diluyó con EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio el compuesto del título (75 mg, 0,20 mmol, 88 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ , 373,1; m/z encontrado 317,9  $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (75 mg, 0,20 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró material de partida sin reaccionar. Se añadió un equivalente adicional de HCl 4 M en dioxano (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (55 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ , 273,1; m/z encontrado 274,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso C: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (27 mg) y al intermedio A-40 (58 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,59 mmol) y HATU (41 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción bruta se sometió directamente a purificación mediante el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (5,2 mg). MS (ESI): masa calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ , 459,2; m/z encontrado, 460,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (s, 2H), 7,13 - 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H).

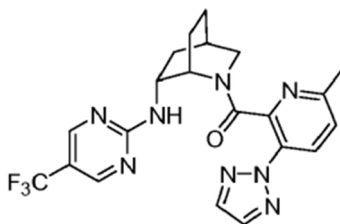
Ejemplo 78: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

[0382]



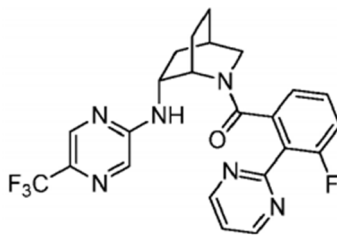
Ejemplo 79: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

[0383]



Ejemplo 80: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

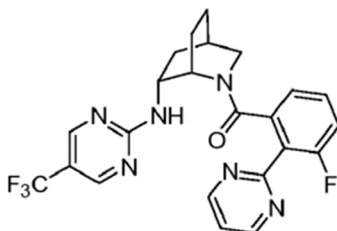
[0384]



**[0385]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 83, sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge  $C_{18}$  (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,44 min (rotámetro principal) a 254 nm.

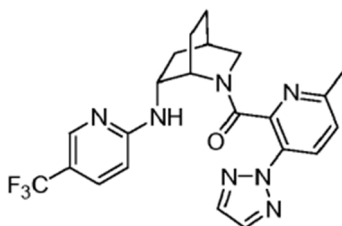
Ejemplo 81: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

**[0386]**



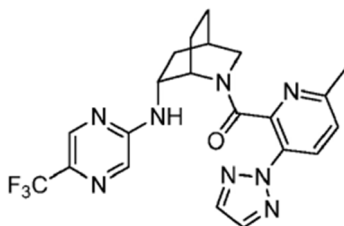
Ejemplo 82: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

**[0387]**



Ejemplo 83: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

**[0388]**



Paso A: 6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía el intermedio C-7B (193 mg, 0,853 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,1 mL, 0,82 mmol) y  $Et_3N$  (0,14 mL, 1,02 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a reflujo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción bruta se concentró

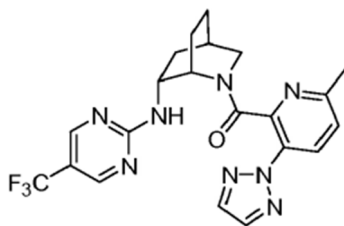
y se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (245 mg, 0,658 mmol, 77 %) MS (ESI) masa calculada para  $C_{47}H_{23}F_3N_4O_2$ ; 372,2, m/z encontrado 373,2  $[M+H]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (245 mg, 0,658 mmol) en EtOAc (8 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,82 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título de Paso B (179 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}F_3N_4$ , 272,1; m/z encontrado 273,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (35 mg) y el intermedio A-40 (75 mg, 0,15 mmol, 42 % de pureza) en DMF (1,3 mL) se le añadió DIPEA (0,13 mL, 0,77 mmol) y HATU (54 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción bruta se sometió directamente a purificación mediante el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ , 458,2; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge  $C_{18}$  (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 5,97 min (rotámetro principal) a 254 nm.

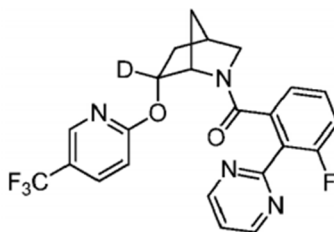
Ejemplo 84: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

[0389]



Ejemplo 85: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-(6-2H)-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

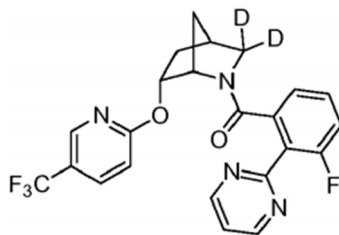
[0390]



[0391] Preparado de forma análoga al Ejemplo 27 donde la reducción del intermedio B-5 se lleva a cabo con  $NaBD_4$  en lugar de L-Selectride. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{17}DF_4N_4O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83:0,17), rotámetro principal notificado)  $\delta$  8,91 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,96 (dd,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd,  $J$  = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,54 (d,  $J$  = 10,6 Hz, 1H), 1,37 (dd,  $J$  = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 1H).

Ejemplo 86: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]-(3- $^2H$ , $^2H$ )-heptan-2-il)metanona.

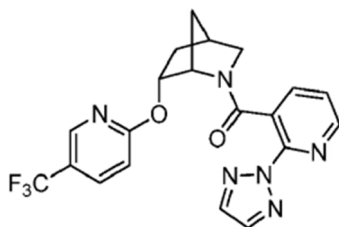
[0392]



**[0393]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 27 donde la reacción de Diels-Alder al intermedio B-1 se lleva a cabo con formaldehído-d<sub>2</sub> en lugar de formaldehído. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>D<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 460,1; m/z encontrado, 461,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 1H).

Ejemplo 87: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

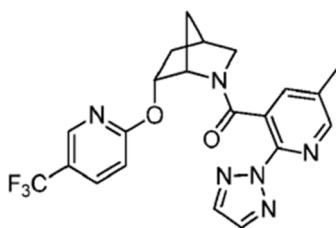
**[0394]**



**[0395]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-39. MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 430,1; m/z encontrado, 431,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,43 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,12 - 6,90 (m, 2H), 5,08 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,57 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 88: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0396]**

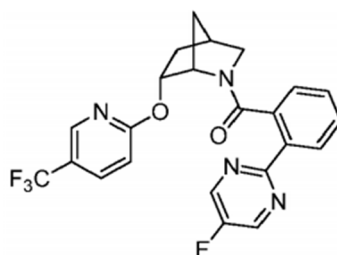


**[0397]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-38. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90:0,10), rotámero principal notificado) δ 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,98 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 89: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0398]**

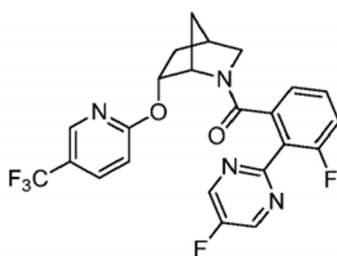




**[0399]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado, 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 - 8,80 (m, 2H), 8,17 (dd,  $J$  = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,95 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,92 (td,  $J$  = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 5,11 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,61 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (dt,  $J$  = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 90: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

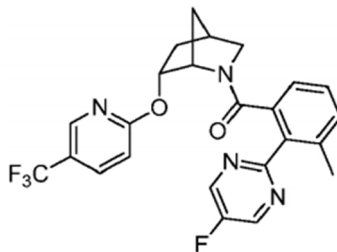
#### [0400]



**[0401]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-35. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ , 476,1; m/z encontrado, 477,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,88 (d,  $J$  = 0,7 Hz, 2H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,96 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,91 (dd,  $J$  = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,17 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,39 (dt,  $J$  = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 1H).

Ejemplo 91: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-metilfenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

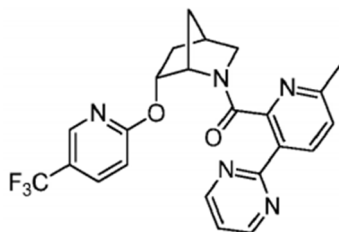
#### [0402]



**[0403]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-36. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 2H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 7,96 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 1H), 6,96 - 6,79 (m, 2H), 5,17 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 4H), 1,62 - 1,56 (m, 1H), 1,37 (dt,  $J$  = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,21 - 1,02 (m, 1H).

Ejemplo 92: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

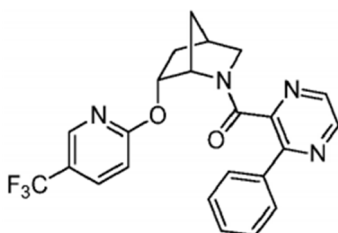
[0404]



[0405] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90:0,10), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,87 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,47 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,22 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 4,99 (dt,  $J$  = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,66 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd,  $J$  = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,49 (dt,  $J$  = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 93: (3-fenilpirazin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

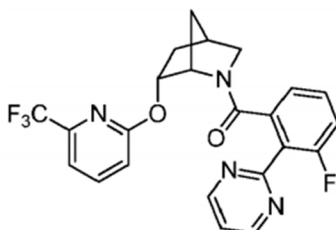
[0406]



[0407] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-43. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ , 440,1; m/z encontrado, 441,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,52 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J$  = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,56 - 7,53 (m, 3H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,95 (dt,  $J$  = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 1H).

Ejemplo 94: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0408]



Paso A: 6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (50 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se le añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se añadió 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (0,045 ml, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) dio el compuesto del título (29 mg, 0,080 mmol, 34 %) como un

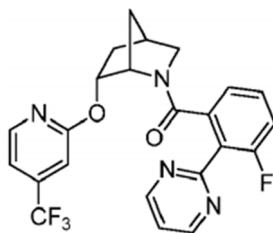
aceite transparente. MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$ , 358,2; m/z encontrado 303,1  $[M+2H-tBu]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (28 mg, 0,078 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml). Después de 4 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (23 mg) como un sólido rosa y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (23 mg) y al intermedio A-2 (25 mg, 0,094 mmol) en DMF (1,1 ml) se le añadió DIPEA (81 ml, 0,47 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (15 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado, 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,84:0,16), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,12 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 3,26 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,38 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H).

Ejemplo 95: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

#### [0409]



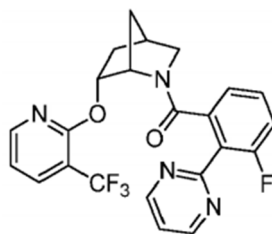
Paso A: 6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (0,10 ml, 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar a 70 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , solución acuosa LiCl al 5 %, salmuera, secado con  $Na_2SO_4$ , filtrado y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) dio el compuesto del título (16 mg, 0,045 mmol, 10 %) como un sólido de color marrón amarillento. MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$ , 358,2; m/z encontrado 359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,34 - 8,23 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,35 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 0,93 (m, 10H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (16 mg, 0,045 mmol) en EtOAc (0,1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (16 mg) y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{13}F_3N_2O$ , 258,1; m/z encontrado 259,2  $[M+H]^+$ .

Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (16 mg) y al intermedio A-2 (13 mg, 0,060 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió DIPEA (56 ml, 0,33 mmol) y HATU (23 mg, 0,060 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (3,4 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado, 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,80:0,20), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,38 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 1H).

Ejemplo 96: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0410]



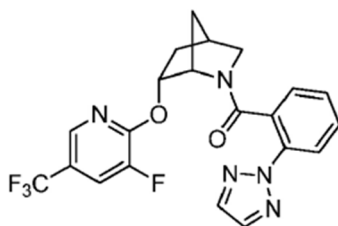
Paso A: 6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron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

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (86 mg, 0,24 mmol) en EtOAc (0,9 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (77 mg) y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 258,1; m/z encontrado 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (28 mg) e intermedio A-2 (23 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (98 mL, 0,57 mmol) y HATU (40 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (5,4 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 458,1; m/z encontrado, 459,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,86:0,14), rotámero principal notificado) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,20 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 97: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0411]



Paso A: 6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (70 mg, 0,33 mmol) y 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (90 mg, 0,49 mmol) disueltos

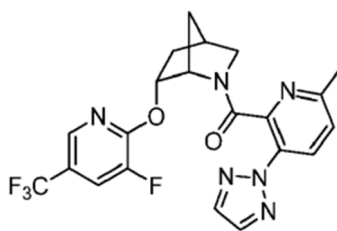
en DMF (3 ml) se le añadió NaH (18 mg, 0,46 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual el análisis de la mezcla de reacción mostró principalmente material de partida. Luego se añadió 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina adicional (0,05 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche, después de lo cual el análisis de la mezcla de reacción mostró que aún quedaba material de partida. Se añadió de nuevo 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (0,05 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4,5 horas más antes de añadir 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (0,05 ml) y la reacción se agitó durante la noche. Después de este tiempo, el análisis aún mostró una conversión incompleta; sin embargo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5 %, salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en hexanos) dio el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 376,1; m/z encontrado 321,1 [M+2H-tBu]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,67:0,33), rotámero principal notificado) δ 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 5,37 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

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

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (28,5 mg) y al intermedio A-1 (19 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,9 mL) se le añadió DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (18 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 447,1; m/z encontrado, 448,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,64 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 3H).

Ejemplo 98: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

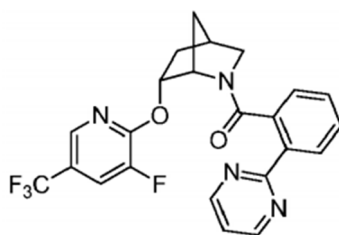
[0412]



[0413] Preparado de forma análoga al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 462,1; m/z encontrado, 463,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79:0,21), rotámero principal notificado) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 4H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 99: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

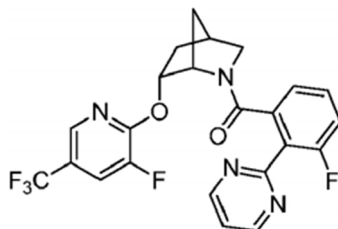
[0414]



**[0415]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ , 458,1; m/z encontrado, 459,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,79 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,01 (td,  $J = 7,5$ , 1,3 Hz, 1H), 5,06 (dt,  $J = 10,0$ , 3,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,69 (dt,  $J = 10,8$ , 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd,  $J = 10,8$ , 1,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 1H).

Ejemplo 100: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

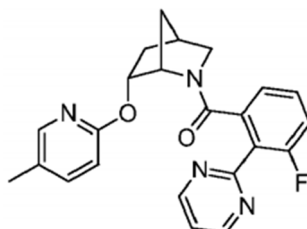
**[0416]**



**[0417]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 97 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ , 476,1; m/z encontrado, 477,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,55 (dd,  $J = 9,5$ , 2,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd,  $J = 7,1$ , 1,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 5,10 (dt,  $J = 10,0$ , 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 1,40 (dt,  $J = 13,6$ , 3,7 Hz, 1H), 1,18 - 0,99 (m, 1H).

Ejemplo 101: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0418]**



Paso A: 6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (101 mg, 0,47 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (38 mg, 0,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se agregó 2-cloro-5-metilpiridina (0,08 ml, 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar a 70 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-35 % en hexanos) dio el compuesto del título (16 mg, 0,053 mmol, 11 %) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{24}N_2O_3$ , 304,2; m/z encontrado 305,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,4$ , 2,5 Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,25 (dt,  $J =$

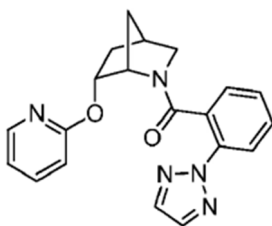
10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,38 (dt,  $J = 9,5, 3,1$  Hz, 1H), 3,19 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,35 (dt,  $J = 13,4, 3,6$  Hz, 1H), 1,14 (s, 9H).

5 Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (16 mg, 0,053 mmol) en EtOAc (0,1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (15 mg) y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{16}N_2O$ , 204,1; m/z encontrado 205,2  $[M+H]^+$ .

10 Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (16 mg) y al intermedio A-2 (16 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (69 mL, 0,40 mmol) y HATU (28 mg, 0,073 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (6 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}FN_4O_2$ , 404,2; m/z encontrado, 405,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (dd,  $J = 7,6, 1,1$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,02 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,08 - 1,02 (m, 1H).

Ejemplo 102: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

25 [0419]



30 Paso A: 6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en DMF (5 ml) se le añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se agregó 2-fluoropiridina (0,10 ml, 1,13 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar a 70 °C durante 7 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) dio el compuesto del título (73 mg, 0,25 mmol, 36 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{22}N_2O_3$ , 290,2; m/z encontrado 291,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,11 (ddd,  $J = 5,1, 2,0, 0,8$  Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,70 (dt,  $J = 8,4, 0,9$  Hz, 1H), 5,29 (dt,  $J = 10,1, 3,2$  Hz, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,39 (dt,  $J = 9,5, 3,1$  Hz, 1H), 3,20 (dd,  $J = 9,5, 1,3$  Hz, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,38 (dt,  $J = 13,3, 3,6$  Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

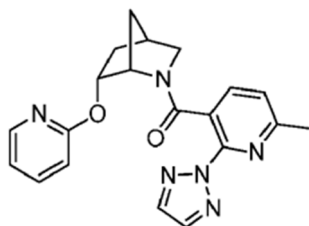
50 Paso B: (1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (73 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (68 mg) y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{14}N_2O$ , 190,1; m/z encontrado 191,1  $[M+H]^+$ .

60 Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (23 mg) y al intermedio A-1 (18 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,17 mL, 0,99 mmol) y HATU (36 mg, 0,094 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (22 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{19}N_5O_2$ , 361,2; m/z encontrado, 362,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90:0,10), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 3H), 7,60 -

7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 6,88 (td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,03 (dt,  $J = 10,3, 3,2$  Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,60 (dt,  $J = 10,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,39 (dd,  $J = 10,8, 1,4$  Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 3H).

5 Ejemplo 103: (6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

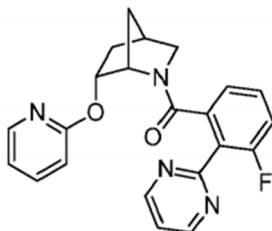
[0420]



[0421] Preparado de forma análoga al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-3. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{20}N_6O_2$ , 376,2; m/z encontrado, 377,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92:0,08), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,86 (s, 2H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 4,98 (dt,  $J = 10,1, 3,2$  Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,61 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J = 10,8, 1,4$  Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 104: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

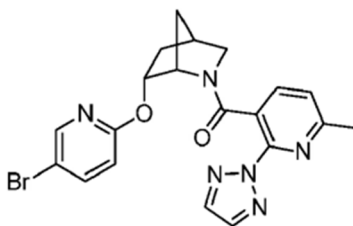
[0422]



[0423] Preparado de forma análoga al Ejemplo 102 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}FN_4O_2$ , 390,1; m/z encontrado, 391,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,76 (dt,  $J = 8,3, 0,9$  Hz, 1H), 5,10 (dt,  $J = 10,0, 3,3$  Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,45 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 1,32 (dt,  $J = 13,4, 3,6$  Hz, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H).

50 Ejemplo 105: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

[0424]



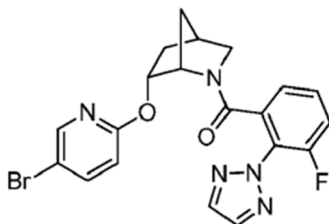
[0425] Preparado de forma análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-3. MS (ESI): masa



calc. para  $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$ , 454,1; m/z encontrado, 455,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,87 (s, 2H), 7,76 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,83 (dt,  $J = 10,3, 3,3$  Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,59 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,38 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 106: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

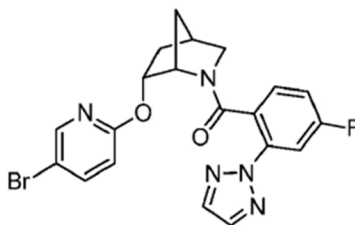
[0426]



[0427] Preparado de manera análoga al Ejemplo 47, sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90:0,10), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,87 (s, 2H), 7,85 (dd,  $J = 2,6, 0,7$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,91 (dt,  $J = 7,7, 1,2$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz, 1H), 4,95 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,31 (dt,  $J = 13,5, 3,6$  Hz, 1H), 1,21 - 1,09 (m, 1H).

Ejemplo 107: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

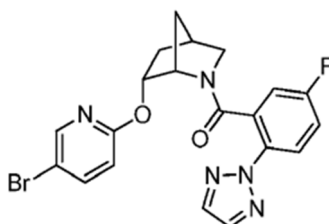
[0428]



[0429] Preparado de forma análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-12. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,85 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,05 (dd,  $J = 8,5, 5,9$  Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 4,91 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,61 (dt,  $J = 10,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J = 10,9, 1,4$  Hz, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,47 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 108: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

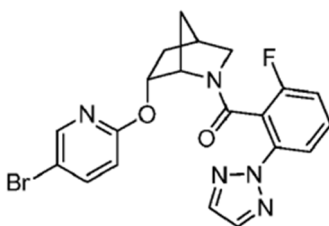
[0430]



**[0431]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,68 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,07 (ddd,  $J = 9,0, 7,6, 2,9$  Hz, 1H), 6,81 (dd,  $J = 8,1, 2,9$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,90 (dt,  $J = 10,2,3,4$  Hz, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,56 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,37 (dd,  $J = 11,0, 1,5$  Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 109: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

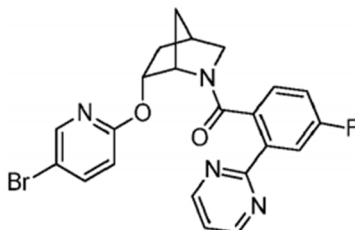
**[0432]**



**[0433]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-11. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$ , 457,1; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,83 (s, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,75 (dt,  $J = 8,2, 1,0$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,8, 2,5$  Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 2H), 4,85 (dt,  $J = 10,1, 3,4$  Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,62 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J = 10,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 110: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

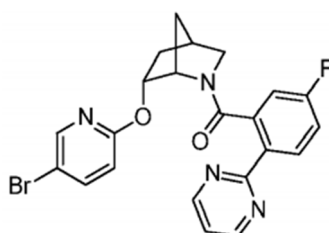
**[0434]**



**[0435]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado, 469,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,79 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,93 (dd,  $J = 10,0, 2,7$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 2,6, 0,6$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,04 (dd,  $J = 8,4, 5,6$  Hz, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 2H), 4,93 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,63 (dt,  $J = 10,9, 3,1$  Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 111: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

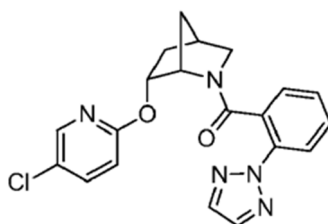
**[0436]**



**[0437]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 47 sustituyendo el intermedio A-6 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$ , 468,1; m/z encontrado, 469,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90:0,10), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,76 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,23 (dd,  $J = 8,8, 5,6$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 2,6, 0,7$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,81 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,93 (dt,  $J = 10,0, 3,3$  Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,64 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J = 10,7, 1,5$  Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 112: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo [2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0438]**



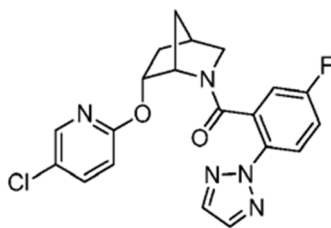
Paso A: 6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) disuelto en DMF (5 ml) se le añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se añadió 5-cloro-2-fluoropiridina (0,11 ml, 1,13 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar a 70 °C durante 7 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en hexanos) dio el compuesto del título (149 mg, 0,46 mmol, 65 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}ClN_2O_3$ , 324,1; m/z encontrado 325,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, solo se informa sobre los principales rotámeros)  $\delta$  8,06 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,22 (dt,  $J = 10,1, 3,2$  Hz, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 3,38 (dt,  $J = 9,6, 3,1$  Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J = 9,5, 1,3$  Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,59 (m, 1H), 1,36 (dt,  $J = 13,4, 3,6$  Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano  $\cdot xHCl$ . Al compuesto del título del paso A (149 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (129 mg) como un sólido incoloro y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{13}ClN_2O$ , 224,1; m/z encontrado 225,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (32 mg) y al intermedio A-1 (25 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,25 ml, 1,5 mmol) y HATU (51 mg, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (34 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{18}ClN_5O_2$ , 395,1; m/z encontrado, 396,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,85 (dd,  $J = 8,2, 1,1$  Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,67 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,07 (dd,  $J = 7,6, 1,5$  Hz, 1H), 6,91 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,90 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,59 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J = 10,8, 1,4$  Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 113: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

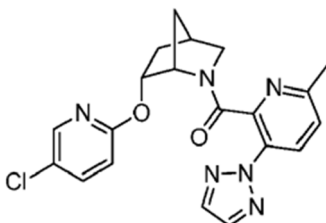
**[0439]**



**[0440]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}ClFN_5O_2$ , 413,1; m/z encontrado, 414,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,92:0,08), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,85 - 7,79 (m, 3H), 7,72 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J$  = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd,  $J$  = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 4,91 (dt,  $J$  = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,56 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 114: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

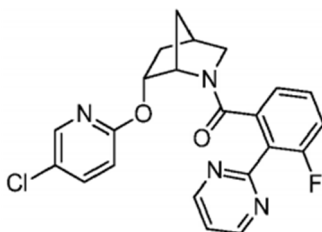
**[0441]**



**[0442]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{19}ClN_6O_2$ , 410,1; m/z encontrado, 411,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,04 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,65 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd,  $J$  = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 115: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

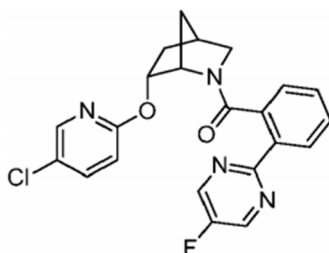
**[0443]**



**[0444]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,84:0,16), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,90 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,80 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J$  = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 5,02 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,52 (d,  $J$  = 10,6 Hz, 1H), 1,33 (dt,  $J$  = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,04 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 116: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

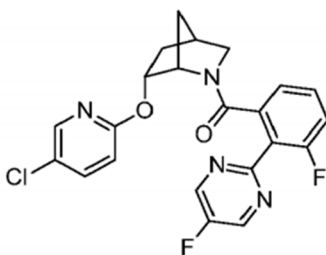
**[0445]**



**[0446]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$ , 424,1; m/z encontrado, 425,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 0,6$  Hz, 2H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,00 (dt,  $J = 10,2,3,3$  Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,60 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,41 (dt,  $J = 13,3, 3,6$  Hz, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 117: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

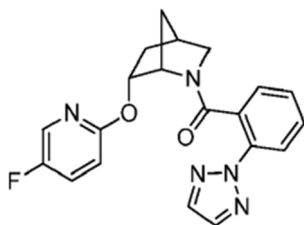
**[0447]**



**[0448]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 112 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-35. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_2$ , 442,1; m/z encontrado, 443,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,82:0,18), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,87 (d,  $J = 0,7$  Hz, 2H), 7,82 (dd,  $J = 2,7, 0,7$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz, 1H), 5,06 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,35 (dt,  $J = 13,5, 3,6$  Hz, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 1H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 118: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0449]**



Paso A: 6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (41 mg, 1,03 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se agregó 2,5-difluoropiridina (0,11 ml, 1,22 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de calentar a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ ,  $LiCl$  acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) dio el compuesto del título (193 mg, 0,63 mmol, 67 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}FN_2O_3$ , 308,2; m/z

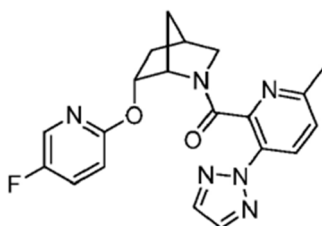
encontrado 309,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, solo se informa sobre los principales rotámeros) δ 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 5,21 (dt, J = 10,2,3,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,59 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

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

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (32 mg) y al intermedio A-1 (27 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (31 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 379,1; m/z encontrado, 380,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 7,85 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,60 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,44 - 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 119: ((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

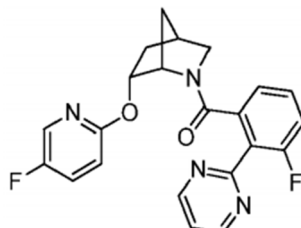
[0450]



[0451] Preparado de forma análoga al Ejemplo 118 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 394,2; m/z encontrado, 395,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 120: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0452]

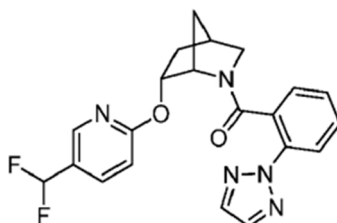


[0453] Preparado de manera análoga al Ejemplo 118, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 408,1; m/z encontrado, 409,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,89:0,11), rotámero principal notificado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J

= 3,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 2H), 6,72 (dd,  $J = 9,0, 3,6$  Hz, 1H), 4,98 (dt,  $J = 10,0, 3,3$  Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,42 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,30 (dt,  $J = 13,4, 3,5$  Hz, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 1H).

5 Ejemplo 121: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0454]**



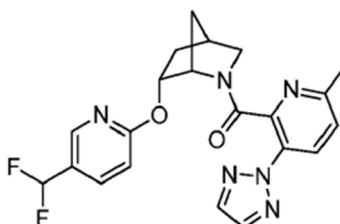
20 Paso A: 6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (200 mg, 0,94 mmol) disuelto en DMF (3 ml) se le añadió NaH (41 mg, 1,03 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se añadió 2-cloro-5-(difluorometil)piridina (0,15 ml, 1,22 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de calentar a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) dio el compuesto del título (76 mg, 0,22 mmol, 24 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 340,2; m/z encontrado 341,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, solo se informa sobre los principales rotámeros) δ 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,72 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 6,83 - 6,46 (m, 2H), 5,32 (dt,  $J = 10,1, 3,2$  Hz, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 3,40 (dt,  $J = 9,6, 3,1$  Hz, 1H), 3,20 (dd,  $J = 9,5, 1,3$  Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,40 (dt,  $J = 13,5, 3,8$  Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

35 Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (76 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (4 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (74 mg) como un sólido blanquecino y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 240,1; m/z encontrado 241,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

55 Ejemplo 122: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

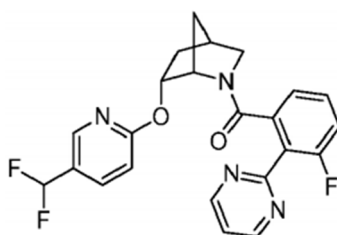
**[0455]**



**[0456]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_6O_2$ , 426,2; m/z encontrado, 427,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,86:0,14), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,01 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 3H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (t,  $J$  = 56,0 Hz, 1H), 4,95 (dt,  $J$  = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J$  = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 123: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

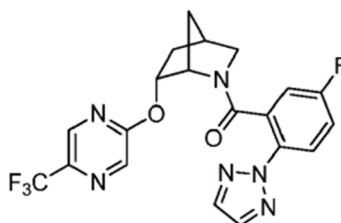
**[0457]**



**[0458]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ , 440,1; m/z encontrado, 441,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (t,  $J$  = 55,9 Hz, 1H), 5,07 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (d,  $J$  = 10,3 Hz, 1H), 1,35 (dt,  $J$  = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 1H).

Ejemplo 124: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0459]**



Paso A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato. Al intermedio B-5 (125 mg, 0,59 mmol) disuelto en DMF (5 ml) se le añadió NaH (47 mg, 1,17 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, los lados del matraz se enjuagaron con DMF adicional (1 ml) y luego se agregó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,12 ml, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ ,  $LiCl$  acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) dio el compuesto del título (89 mg, 0,25 mmol, 42 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ , 359,2; m/z encontrado 304,0  $[M+2H-tBu]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 3,39 (dt,  $J$  = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,15 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (89 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (80 mg) como un aceite amarillo y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ , 259,1; m/z encontrado 260,1  $[M+H]^+$ .

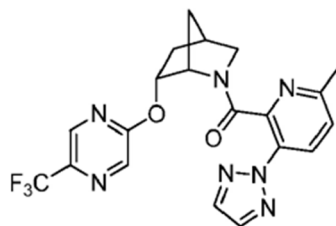
Paso C: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (24 mg) y al intermedio A-10 (20 mg, 0,097 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (84 ml, 0,49 mmol) y HATU (34 mg, 0,089 mmol), y la mezcla



de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (17 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 448,1; m/z encontrado, 449,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,83:0,17), rotámero principal notificado) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,10 (dt, J = 10,2,3,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,71 -2,63 (m, 1H), 2,35 -2,24 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 1,46 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 125: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

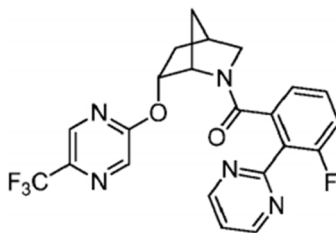
#### [0460]



[0461] Preparado de forma análoga al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 445,1; m/z encontrado, 446,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,90:0,10), rotámero principal notificado) δ 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,75 -2,67 (m, 1H), 2,36 -2,27 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 126: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

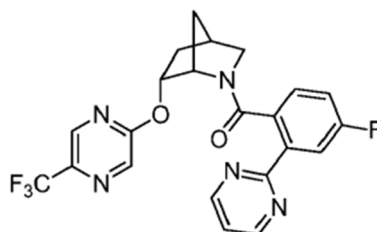
#### [0462]



[0463] Preparado de forma análoga al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 459,1; m/z encontrado, 460,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,76:0,24), rotámero principal notificado) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,14 (dt, J = 10,2,3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,63 -2,56 (m, 1H), 2,34 -2,25 (m, 1H), 1,56 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,44 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 1H).

Ejemplo 127: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

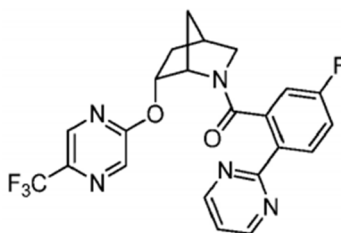
#### [0464]



**[0465]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,80:0,20), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 6,66 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 5,09 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,60 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 128: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

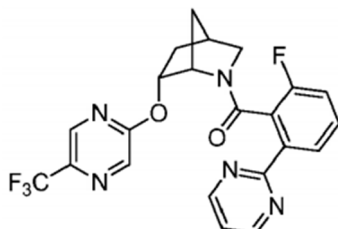
**[0466]**



**[0467]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,58 - 1,54 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 129: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

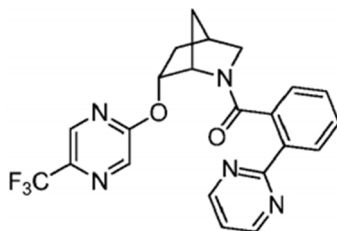
**[0468]**



**[0469]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,74:0,26), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 2H), 7,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 5,07 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,53 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 130: (2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

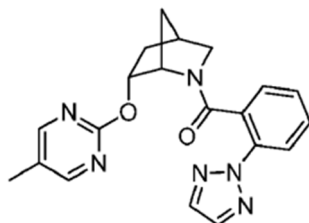
**[0470]**



**[0471]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 124 sustituyendo el intermedio A-10 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ , 441,1; m/z encontrado, 442,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,01 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 6,91 (t,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 5,08 (dt,  $J = 10,2,3,3$  Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,58 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,37 (dd,  $J = 10,9, 1,6$  Hz, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 131: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0472]**



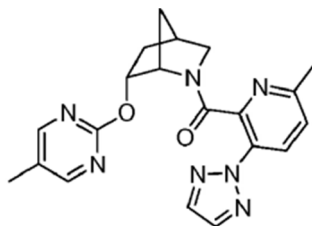
Paso A: 6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (106 mg, 0,497 mmol) y 2-cloro-5-metilpirimidina (93 mg, 0,72 mmol) disueltos en DMF (2 mL) se le añadió NaH (40 mg, 0,99 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se inactivó con  $H_2O$ , se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) dio el compuesto del título (129 mg, 0,422 mmol, 85 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{23}N_3O_3$ , 305,2; m/z encontrado 306,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,68:0,32), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,29 (s, 2H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 3,37 (dt,  $J = 9,5, 3,1$  Hz, 1H), 3,20 (dd,  $J = 9,4, 1,4$  Hz, 1H), 2,55 - 2,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,69 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano  $\cdot xHCl$ . Al compuesto del título del paso A (129 mg, 0,422 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (147 mg) como un sólido incoloro y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{15}N_3O$ , 205,1; m/z encontrado 206,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (34 mg) y al intermedio A-1 (29 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,8 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (59 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{20}N_6O_2$ , 376,2; m/z encontrado, 377,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78:0,22), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,11 (s, 2H), 7,83 (dd,  $J = 8,2, 1,1$  Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 6,82 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,92 (dt,  $J = 10,2,3,3$  Hz, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,62 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 4H), 1,53 (dt,  $J = 13,5, 3,4$  Hz, 1H), 1,41 (d,  $J = 3,2$  Hz, 2H).

Ejemplo 132: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

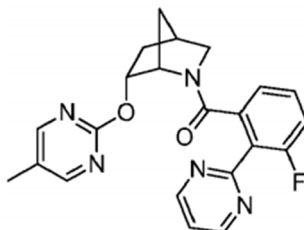
[0473]



[0474] Preparado de forma análoga al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{21}N_7O_2$ , 391,2; m/z encontrado, 392,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74:0,26), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,81 (dt,  $J = 10,3, 3,4$  Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 10,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,67 - 2,65 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,51 - 1,47 (m, 1H).

Ejemplo 133: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

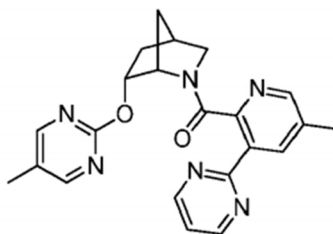
[0475]



[0476] Preparado de forma análoga al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ , 405,2; m/z encontrado, 406,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,75:0,25), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,83 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,18 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 5,00 (dt,  $J = 10,2, 3,3$  Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,12 - 1,07 (m, 1H).  $^1H$  enterrado bajo el pico del agua.

Ejemplo 134: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

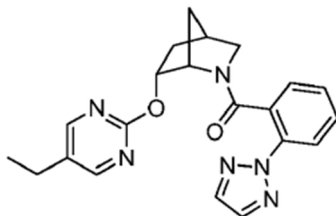
[0477]



[0478] Preparado de forma análoga al Ejemplo 131 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{22}N_6O_2$ , 402,2; m/z encontrado, 403,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,60:0,40), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,76 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,28 (dd,  $J = 2,2, 0,8$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 7,81 (dd,  $J = 2,2, 0,8$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,88 (dt,  $J = 10,3, 3,4$  Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,76 (dt,  $J = 10,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J = 10,7, 1,4$  Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,74 - 1,53 (m, 3H).  $^1H$  enterrado bajo solvente.

Ejemplo 135: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0479]



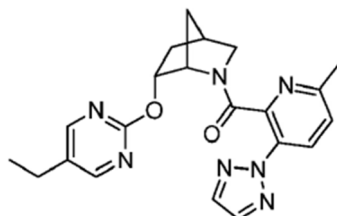
Paso A: 6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Se añadió NaH (29 mg, 0,73 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, se diluyó con EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio el compuesto del título (160 mg, 0,501 mmol, 89 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>47</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 319,2; m/z encontrado 320,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, solo se informa sobre los principales rotámeros) δ 8,34 (s, 2H), 5,21 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,40 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,25 - 1,22 (m, 3H), 1,09 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (160 mg, 0,501 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (148 mg) como un sólido incoloro y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O, 219,1; m/z encontrado 220,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (37 mg) y al intermedio A-1 (30 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) y HATU (61 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (33 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 390,2; m/z encontrado, 391,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), solo se notifica el rotámero principal) δ 8,14 - 7,16 (m, 7H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,54 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 136: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

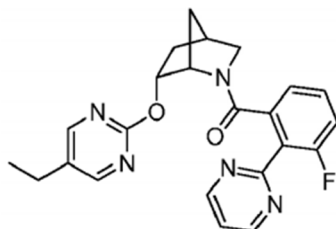
[0480]



[0481] Preparado de forma análoga al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 405,2; m/z encontrado, 406,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,69:0,31), solo se notifica el rotámero principal) δ 8,08 - 8,01 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,65 (dt, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 137: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

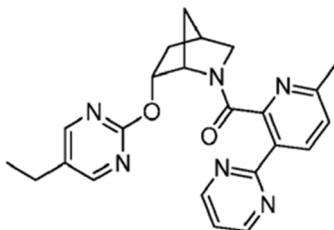
[0482]



[0483] Preparado de forma análoga al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{22}FN_5O_2$ , 419,2; m/z encontrado, 420,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78:0,22), solo se informó sobre los principales rotámeros)  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,07 (dd,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 5,00 (dt,  $J = 10,1, 3,3$  Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 2,57 (q,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 1H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 138: ((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(pirimidina-2-il)piridin-2-il)metanona.

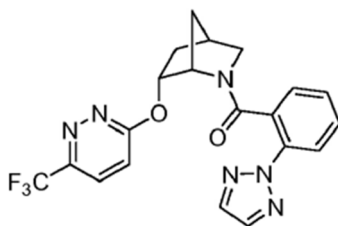
[0484]



[0485] Preparado de forma análoga al Ejemplo 135 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{24}N_6O_2$ , 416,2; m/z encontrado, 417,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,63:0,37), solo se informa sobre los principales rotámeros)  $\delta$  8,74 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,38 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,17 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,81 (dt,  $J = 10,4, 3,4$  Hz, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 3,80 (dt,  $J = 10,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,47 (dd,  $J = 10,6, 1,4$  Hz, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,48 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 4H), 1,67 (dt,  $J = 13,3, 3,7$  Hz, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,7$  Hz, 3H).

Ejemplo 139: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0486]



Paso A: 6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (106 mg, 0,457 mmol) y 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (120 mg, 0,66 mmol) disueltos en DMF (2 mL) se añadió NaH (40 mg, 0,99 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$ , se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se

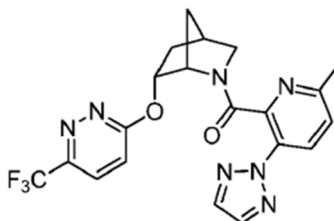
concentraron. La purificación del concentrado mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio el compuesto del título (189 mg) como un sólido blanquecino. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$ , 359,2; m/z encontrado 304,1  $[M+2H-tBu]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,74:0,26), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,70 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,59 (dt,  $J = 10,1$ , 3,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 3,43 (dt,  $J = 9,6$ , 3,1 Hz, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (189 mg, 0,53 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (146 mg) como un sólido blanquecino y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{12}F_3N_3O$ , 259,1; m/z encontrado 260,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (34 mg) y al intermedio A-1 (24 mg, 0,126 mmol) en DMF (0,5 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,126 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción mostró material de partida sin reaccionar y se añadió intermedio A-1 adicional (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se sometieron directamente a purificación utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (33 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ , 430,1; m/z encontrado, 431,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r = 6,08$  min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 140: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazina-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

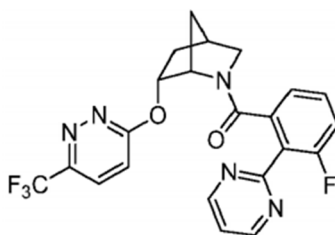
[0487]



[0488] Preparado de forma análoga al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$ , 445,1; m/z encontrado, 446,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82:0,18), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,62 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 9,2$ , 0,7 Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,31 (dt,  $J = 10,1$ , 3,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 3,70 (dt,  $J = 11,0$ , 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd,  $J = 11,0$ , 1,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 141: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0489]

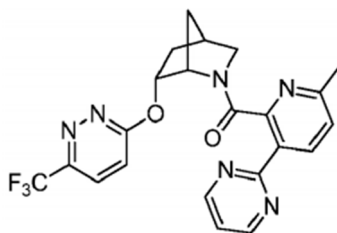


[0490] Preparado de forma análoga al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ , 459,1; m/z encontrado, 460,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente

como una mezcla de rotámeros (0,78:0,22), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 7,73 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J$  = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,98 (dd,  $J$  = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,39 (dt,  $J$  = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,32 (dd,  $J$  = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,38 (dt,  $J$  = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H).

Ejemplo 142: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

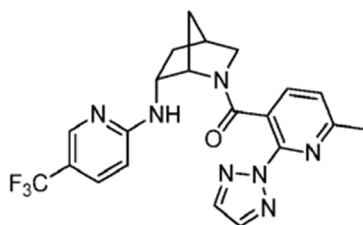
#### [0491]



[0492] Preparado de forma análoga al Ejemplo 139 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$ , 456,2;  $m/z$  encontrado, 457,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,78:0,22), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,77 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,39 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,75 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J$  = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,58 - 1,51 (m, 3H).

Ejemplo 143: (6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

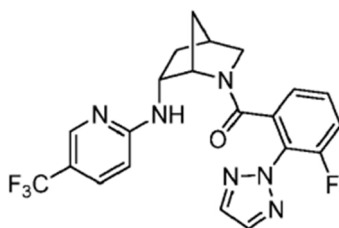
#### [0493]



[0494] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-3. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2;  $m/z$  encontrado, 444,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 5,80 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 144: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

#### [0495]



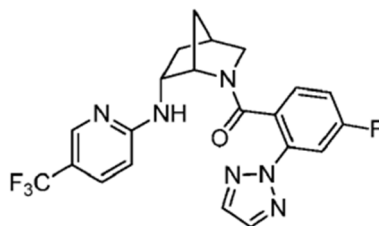
[0496] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa



calc. para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado, 447,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,00 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J$  = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,53 (m, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,55 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 1,29 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo 145: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

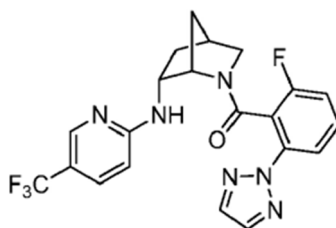
[0497]



[0498] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-12. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado, 447,1  $[M+H]^+$ . CLAR analítica con una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 2 min y luego mantener el 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 2,5 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 2,05 min a 254 nm.

Ejemplo 146: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

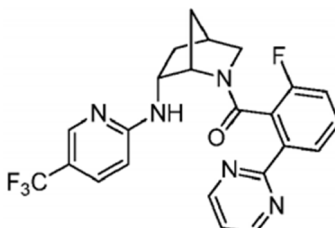
[0499]



[0500] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-11. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ , 446,1; m/z encontrado, 447,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  7,98 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (dt,  $J$  = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J$  = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,66 - 6,56 (m, 1H), 6,49 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,49 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,44 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 147: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0501]

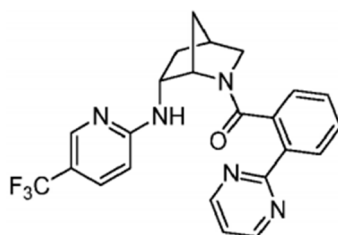


[0502] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ , 457,2; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,06 (dd,  $J$  = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,83 -

7,73 (m, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,55 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,44 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 1H).

5 Ejemplo 148: (2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

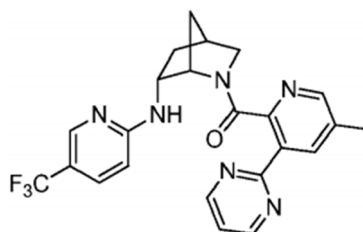
[0503]



20 [0504] Preparado de manera análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ , 439,2; m/z encontrado, 440,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,13 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,38 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,29 (td,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,66 - 6,49 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dt,  $J = 10,9, 3,3$  Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 3H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 149: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

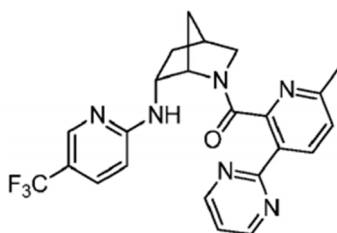
[0505]



45 [0506] Preparado de manera análoga al Ejemplo 53, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), solo se notificó el rotámero principal)  $\delta$  8,82 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,33 (dd,  $J = 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 7,45 (dd,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,32 (dd,  $J = 10,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 4H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,71 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 1,20 (dt,  $J = 13,0, 3,5$  Hz, 1H).

50 Ejemplo 150: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

[0507]

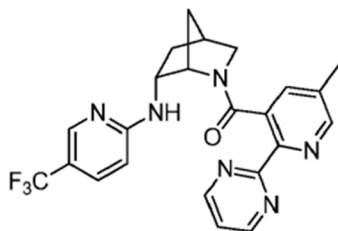


65 [0508] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente

como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), solo se informó sobre los principales rotámeros)  $\delta$  8,79 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,45 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,47 (dd,  $J$  = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 6,44 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,73 (dt,  $J$  = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,31 (dd,  $J$  = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,70 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 1,20 (dt,  $J$  = 13,5, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 151: (5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

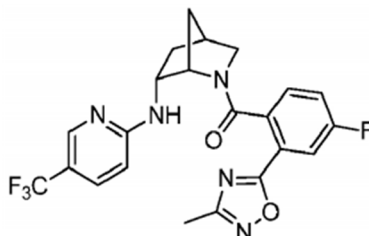
[0509]



[0510] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-46. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2;  $m/z$  encontrado, 455,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 5,33 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 152: (4-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

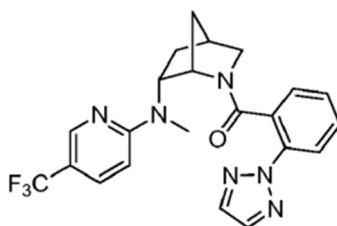
[0511]



[0512] Preparado de manera análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-51. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$ , 461,1;  $m/z$  encontrado, 462,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado el principal rotámero)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,70 (dd,  $J$  = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,02 (dd,  $J$  = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 6,72 (td,  $J$  = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,62 - 6,47 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,61 (dt,  $J$  = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 1H).

Ejemplo 153: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0513]

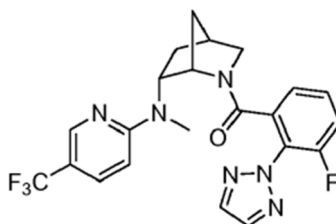


[0514] Al compuesto del título del ejemplo 53 (10 mg, 0,023 mmol) disuelto en DMF (0,5 mL) se le añadió NaOtBu (2,5 mg, 0,026 mmol). Después de 5 minutos, MeI (1,5  $\mu$ L, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se llevó a cabo utilizando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (3 mg) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 442,2; m/z encontrado, 443,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 154: ((3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

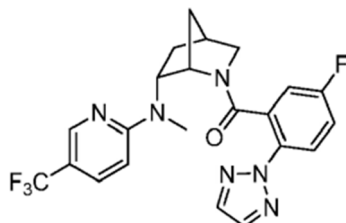
#### [0515]



[0516] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-16 seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 460,2; m/z encontrado, 461,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86:0,14), rotámero principal notificado) δ 7,98 (s, 3H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1,2,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,59 - 6,50 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,46 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 1H).

Ejemplo 155: ((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

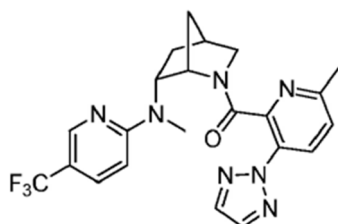
#### [0517]



[0518] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10 seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 460,2; m/z encontrado, 461,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado) δ 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 156: ((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

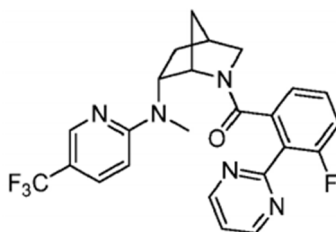
#### [0519]



**[0520]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40 seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{22}F_3N_7O$ , 457,2; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 157: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

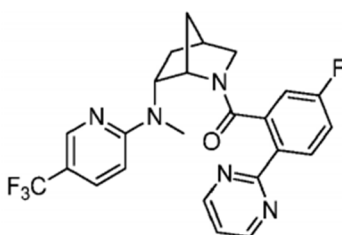
**[0521]**



**[0522]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2 seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ , 471,2; m/z encontrado, 472,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90:0,10), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 (dt, J = 13,8, 3,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 1H).

Ejemplo 158: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

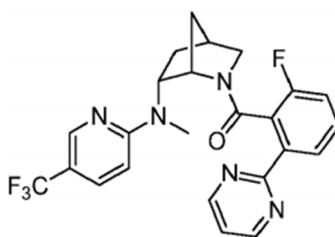
**[0523]**



**[0524]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-7 seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ , 471,2; m/z encontrado, 472,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 8,1, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H).

Ejemplo 159: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

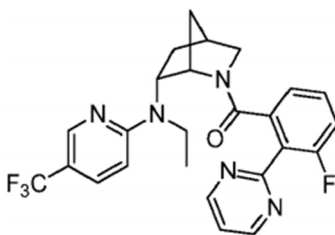
**[0525]**



**[0526]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-6 seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O$ , 471,2; m/z encontrado, 472,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (dt, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,11 - 3,09 (m, 3H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H).

Ejemplo 160: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

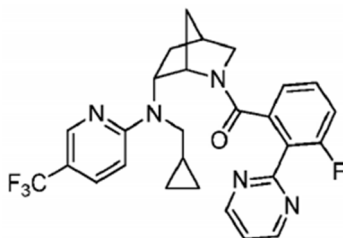
#### [0527]



**[0528]** Al compuesto del título del Ejemplo 66 (38 mg, 0,066 mmol) disuelto en DMF (1,3 ml) se le añadió NaOtBu (7 mg, 0,072 mmol). Después de 5 minutos, se añadió EtI (5,5 ml, 0,069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que todavía quedaba material de partida (Ejemplo 66). Se añadieron al matraz de reacción NaH (5 mg, 0,13 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y EtI adicional (5,5 ml, 0,069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el Método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (16 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para  $C_{25}H_{23}F_4N_5O$ , 485,2; m/z encontrado, 486,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,16 (dt, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 1H).

Ejemplo 161: ((1S,4S,6R)-6-((ciclopropilmetil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

#### [0529]

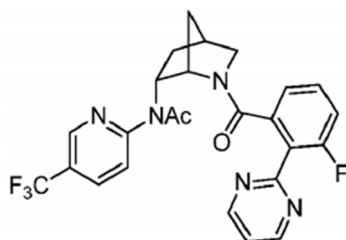


**[0530]** Al compuesto del título del Ejemplo 66 (30 mg, 0,053 mmol) disuelto en DMF (1 ml) se le añadió NaH (6 mg, 0,16 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos, se añadió (bromometil)ciclopropano (10  $\mu$ L, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con

EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó usando el Método Gilson Prep X para dar el compuesto del título (19 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 511,2; m/z encontrado, 512,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 2H), 0,49 - 0,42 (m, 1H), 0,37 - 0,28 (m, 1H).

Ejemplo 162: N-((1S,4R,6R)-2-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

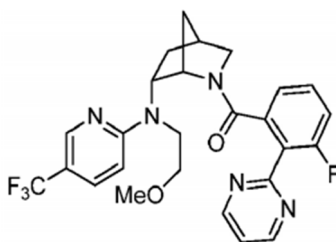
#### [0531]



[0532] Se añadió Ac 2 O (0,1 ml, 1,05 mmol) al compuesto del título del Ejemplo 66 (30 mg, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró y el concentrado se purificó directamente utilizando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 499,2; m/z encontrado, 500,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79:0,21), rotámero principal notificado) δ 9,02 - 8,98 (m, 1H), 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,31 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,08 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,52 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 1H), 0,69 - 0,61 (m, 1H).

Ejemplo 163: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((2-metoxietil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

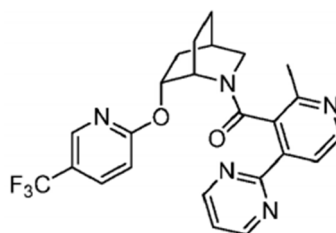
#### [0533]



[0534] Al compuesto del título del Ejemplo 66 (43 mg, 0,094 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se le añadió NaH (19 mg, 0,47 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos, se añadió éter metílico de 2-cloroetil (26 µL, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que todavía quedaba material de partida (Ejemplo 66). Se añadieron al matraz de reacción NaH (19 mg, 0,47 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y éter metílico de 2-cloroetil adicional (26 µL, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación del concentrado se realizó utilizando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (10 mg) como un sólido blanquecino. MS (ESI): masa calc. para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 515,2; m/z encontrado, 516,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92:0,08), rotámero principal notificado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 3H), 3,16 (dt, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 0,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

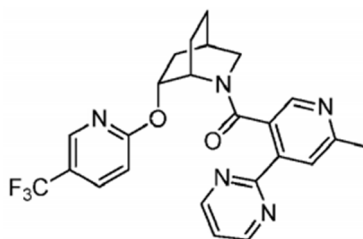
Ejemplo 164: (2-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0535]



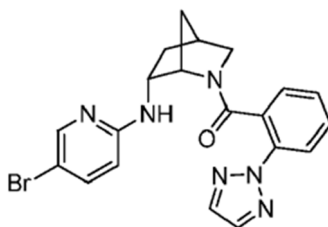
Ejemplo 165: (6-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0536]



Ejemplo 166: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0537]



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

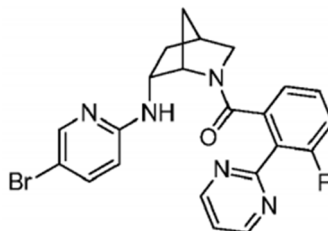
Paso B: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. A (1S,4R,6R)-N-(5-bromopiridin-2-il)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-6-amina del Paso A (70 mg, 0,26 mmol) e intermedio A-1 (63 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron DIPEA (0,27 mL, 1,57 mmol) y HATU (109 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se



concentraron y se sometieron a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (42 mg) como un polvo blanquecino. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{19}BrN_6O$ , 438,1; m/z encontrado, 439,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  7,94 (s, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 167: ((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

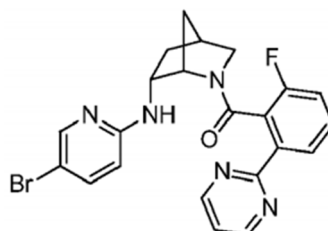
[0538]



[0539] Preparado de forma análoga al Ejemplo 166 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ , 467,1; m/z encontrado, 470,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,53 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H). 1H enterrado bajo el pico del disolvente

Ejemplo 168: ((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

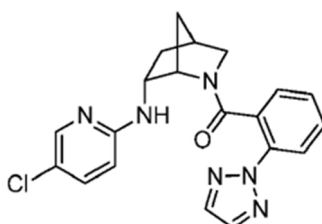
[0540]



[0541] Preparado de forma análoga al Ejemplo 166 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ , 467,1; m/z encontrado, 468,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92:0,08), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

Ejemplo 169: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0542]



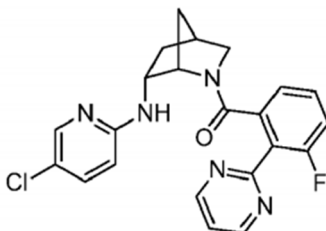
Paso A: 6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía tolueno desgasificado (3 mL) se le añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0,028 mmol) y BINAP racémico (17 mg, 0,028 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, se agregaron 2-bromo-5-cloropiridina (90 mg, 0,47 mmol), el intermedio B-10 (109 mg) y terc-butóxido de sodio (63 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % (con NH<sub>3</sub> 2 N al 10 %) en DCM) para dar el compuesto del título del paso A. MS (ESI) masa calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 323,1; m/z encontrado 324,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,12 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (252 mg, 0,701 mmol) en EtOAc (9 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,9 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (231 mg, 90 % de pureza), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>, 223,1; m/z encontrado 224,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (40 mg) y al intermedio A-1 (28 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,2 mL, 1,2 mmol) y HATU (56 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (30 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O, 394,1; m/z encontrado, 395,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,25 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 170: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

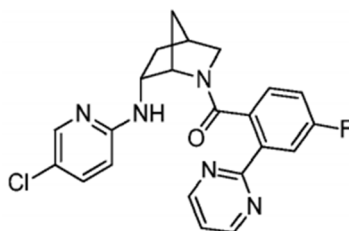
[0543]



[0544] Preparado de forma análoga al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>5</sub>O, 423,1; m/z encontrado, 424,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,84:0,16), rotámetro principal notificado) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,46 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 1H).

Ejemplo 171: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

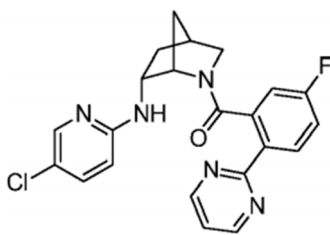
[0545]



**[0546]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ , 423,1; m/z encontrado, 424,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado el rotámero principal)  $\delta$  8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 172: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

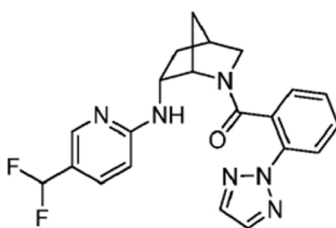
**[0547]**



**[0548]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 169 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}ClFN_5O$ , 423,1; m/z encontrado, 424,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,46 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 173: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0549]**



Paso A: 6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía tolueno desgasificado (6 mL) se le añadió  $Pd(OAc)_2$  (25 mg, 0,038 mmol) y BINAP racémico (27 mg, 0,043 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con  $N_2$  durante 5 min. A continuación, se agregaron 2-cloro-5-(difluorometil)piridina (70 ml, 0,59 mmol), el intermedio B-10 (137 mg) y terc-butoxido de sodio (81 mg, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (71 mg, 0,21 mmol, 36 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$ , 339,2; m/z encontrado 340,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,49 (m, 2H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,09 (s, 9H). 1 H enterrado bajo el pico de disolvente.

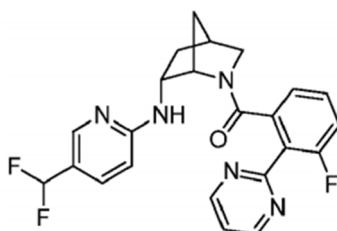
Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (71 mg, 0,21 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,3 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (65 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}F_2N_3$ , 239,1; m/z encontrado 240,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)amino)-2-

azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (33 mg) y al intermedio A-1 (24 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,5 mL) se le añadió DIPEA (0,11 mL, 0,63 mmol) y HATU (44 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a la purificación mediante Agilent Prep Method X para dar el compuesto del título (27 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O, 410,2; m/z encontrado, 411,1 [M+H]<sup>+</sup>. CLAR analítica con una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de ACN al 10-100 % en NH<sub>4</sub>OH<sub>20</sub>mM durante 2 min y luego mantener el ACN al 100 % durante 2 min, con un caudal de 2,5 ml /min (Temperatura = 45 °C). T<sub>r</sub> = 1,83 y 2,03 min (rotámetros principales) a 254 nm.

Ejemplo 174: ((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

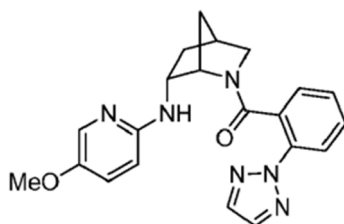
#### [0550]



[0551] Preparado de forma análoga al Ejemplo 173 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 439,2; m/z encontrado, 440,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92:0,08), rotámetro principal notificado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,51 (m, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 1H), 1,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ejemplo 175: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

#### [0552]



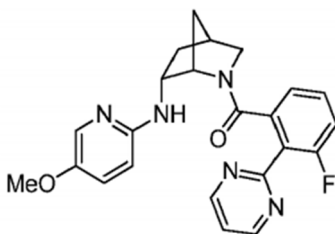
Paso A: 6-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía tolueno desgasificado (4 mL) se le añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (9 mg, 0,038 mmol) y BINAP racémico (24 mg, 0,038 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, se agregaron 2-cloro-5-metoxipiridina (75 ml, 0,63 mmol), el intermedio B-10 (148 mg, 0,695 mmol) y terc-butoxido de sodio (85 mg, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo crudo se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH (con 10 % de NH<sub>3</sub> 2 N) en DCM) para dar el compuesto del título del paso A (158 mg, 0,49 mmol, 90 % pureza, 70 % MS (ESI) masa calc. para C<sub>47</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 319,2; m/z encontrado 320,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-metoxipiridin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (176 mg, 0,49 mmol, 90 % de pureza) en EtOAc (6 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,6 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (150 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O, 219,1; m/z encontrado 220,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y al intermedio A-1 (21 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,10 mL, 0,55 mmol) y HATU (39 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través del Método Gilson Prep X para dar el compuesto del título (17 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 390,2; m/z encontrado, 391,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado) δ 7,93 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,85 - 6,69 (m, 1H), 6,57 - 6,38 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 1H).

Ejemplo 176: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

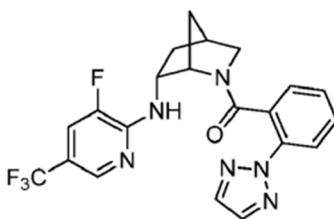
[0553]



[0554] Preparado de forma análoga al Ejemplo 175 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 419,2; m/z encontrado, 420,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,20 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,57 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 177: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0555]



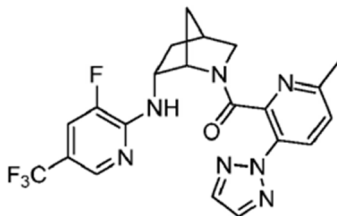
Paso A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contenía el intermedio B-10 (170 mg, 0,801 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (176 mg, 0,961 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,17 ml), 1,20 mmol, y la mezcla de reacción se selló y calentó a 90 °C en la mesa de trabajo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (322 mg). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 375,16, m/z encontrado 376,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado) δ 8,15 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,10 - 1,04 (m, 1H).

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (322 mg) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (327 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>, 275,1; m/z encontrado 276,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (40 mg) y al intermedio A-1 (24 mg, 0,126 mmol) en DMF (0,5 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través del método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 446,1; m/z encontrado, 447,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado) δ 7,95 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,83-6,72 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 1H). La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,81 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 178: ((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

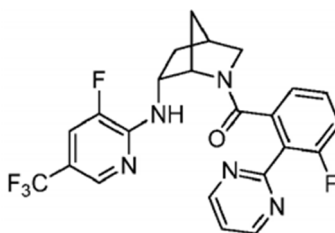
[0556]



[0557] Preparado de forma análoga al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O, 461,2; m/z encontrado, 462,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 179: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

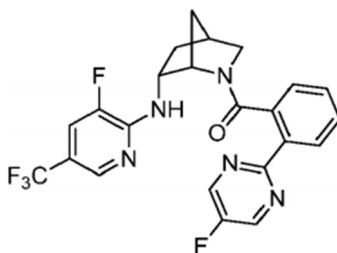
[0558]



[0559] Preparado de forma análoga al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O, 475,1; m/z encontrado, 476,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 3,19 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H).

Ejemplo 180: ((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

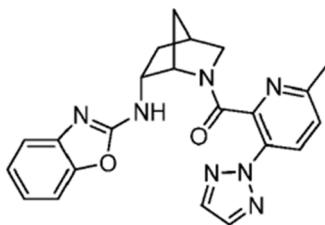
[0560]



**[0561]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 177 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ , 475,1; m/z encontrado, 476,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,81 (d,  $J = 0,6$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,53 (dt,  $J = 10,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J = 10,8, 1,6$  Hz, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 181: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0562]**



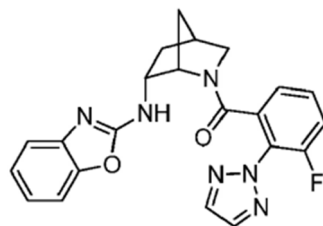
Paso A: 6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía el intermedio B-10 (183 mg, 0,862 mmol) en MeCN (2 mL) se le añadió 2-clorobenzoxazol (0,12 mL, 1,03 mmol) y  $Et_3N$  (0,18 mL, 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 100 °C en la mesa de trabajo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $H_2O$ . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (199 mg, 0,604 mmol, 70 %) MS (ESI) masa calc. para  $C_{18}H_{23}N_3O_3$ ; 329,2 m/z encontrado 330,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo- $d$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  7,40-7,34 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 5,88-5,78 y 5,29-5,19 (dos m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,80 - 0,99 (serie de m, 12H).

Paso B: N-((1S,4R)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)benzo[d]oxazol-2-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (199 mg, 0,604 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (194 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{13}H_{15}N_3O$ , 229,1; m/z encontrado 230,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (40 mg) y al intermedio A-40 (30 mg, 0,15 mmol) en Se añadió DMF (1 ml) DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y HATU (55 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través del Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (24 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{21}N_7O_2$ , 415,2; m/z encontrado, 416,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,59 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,35 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 182: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

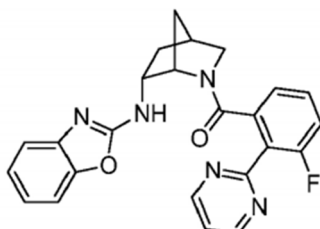
**[0563]**



**[0564]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}FN_6O_2$ , 418,2; m/z encontrado, 419,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,00 (s, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,59 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 183: ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

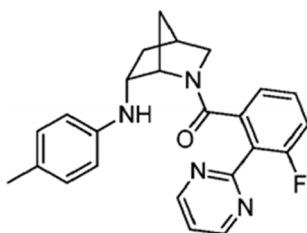
**[0565]**



**[0566]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}FN_5O_2$ , 429,2; m/z encontrado, 430,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal informado)  $\delta$  8,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 7,49 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,93 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,62 - 6,49 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,29 - 3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,63 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 2H).

Ejemplo 184: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il) metanona

**[0567]**



Paso A: 6-(p-tolilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía dioxano desgasificado (2 mL), intermedio B-10 (60 mg, 0,28 mmol) y 4-bromotolueno (73 mg, 0,42 mmol) se añadió BrettPhos Palladacycle (11 mg, 0,014 mmol), BrettPhos (8 mg, 0,014 mmol) y terc-butóxido de sodio (33 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en la mesa de trabajo durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $H_2O$  y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (68 mg, 0,22 mmol, 80 % MS (ESI) masa calc. para  $C_{18}H_{26}N_2O_2$ , 302,2; m/z encontrado 303,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado el rotámero principal)  $\delta$  6,91 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,27 (dt,  $J = 9,4, 3,2$  Hz, 1H), 3,05 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,74 - 1,40 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

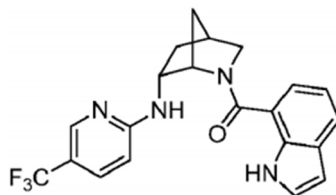


Paso B: (1S,4R)-N-(p-tolil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (68 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (70 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>, 202,2; m/z encontrado 203,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo) metanona Al compuesto del título del paso B (61 mg) y al intermedio A-2 (71 mg, 0,27 mmol, 82 % de pureza) en DMF (2 mL) se le añadió DIPEA (0,23 mL, 1,33 mmol) y HATU (93 mg, 0,24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (31 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O, 402,2; m/z encontrado, 403,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 4H), 6,34 - 6,27 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 1,15 - 1,09 (m, 1H).

Ejemplo 185: (1H-indol-7-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

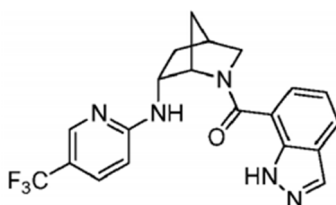
[0568]



[0569] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-29. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 400,2; m/z encontrado, 401,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado) δ 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 6,37 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 186: (1H-indazol-7-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

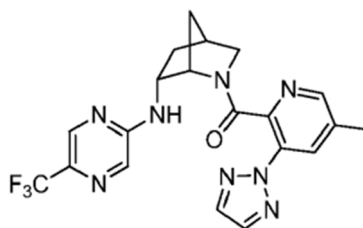
[0570]



[0571] Preparado de forma análoga al Ejemplo 53 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-44. MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 401,1; m/z encontrado, 402,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H).

Ejemplo 187: (5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

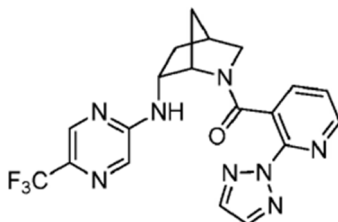
[0572]



**[0573]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-19. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ , 444,2; m/z encontrado, 445,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,72 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J = 11,0, 1,7$  Hz, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,72 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 1,21 (dt,  $J = 13,4, 4,0$  Hz, 1H).

Ejemplo 188: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

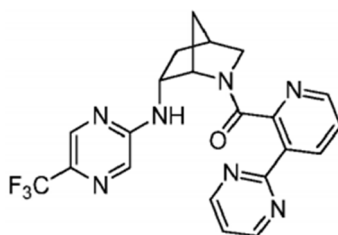
**[0574]**



**[0575]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-39. MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{17}F_3N_8O$ , 430,1; m/z encontrado, 431,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,36 (dd,  $J = 4,8, 1,8$  Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,51 (dt,  $J = 11,2, 3,2$  Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J = 11,1, 1,7$  Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 189: (3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

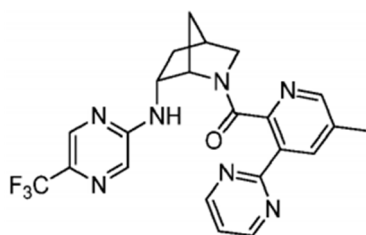
**[0576]**



**[0577]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-42. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}F_3N_7O$ , 441,2; m/z encontrado, 442,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,53 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,44 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,0, 4,8$  Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,63 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,35 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 1H).

Ejemplo 190: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

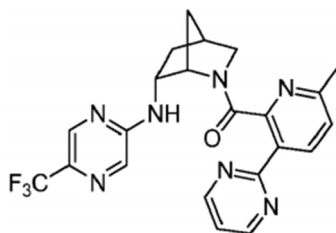
**[0578]**



**[0579]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,88 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,33 (dd,  $J = 2,1, 0,9$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,60 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J = 11,0, 1,5$  Hz, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,38 - 1,31 (m, 1H).

Ejemplo 191: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

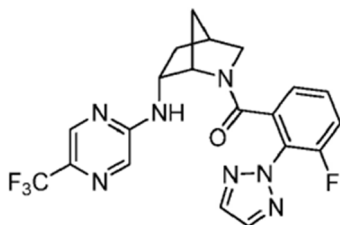
**[0580]**



**[0581]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ , 455,2; m/z encontrado, 456,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86:0,14), rotámero principal notificado)  $\delta$  7,37 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 5,91 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,74 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,11 (dt,  $J = 11,0, 3,2$  Hz, 1H), 1,83 (dd,  $J = 10,9, 1,6$  Hz, 1H), 1,20 - 1,18 (m, 1H), 0,87 - 0,75 (m, 4H), 0,17 - -0,00 (m, 2H), -0,13 - -0,27 (m, 1H).

Ejemplo 192: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

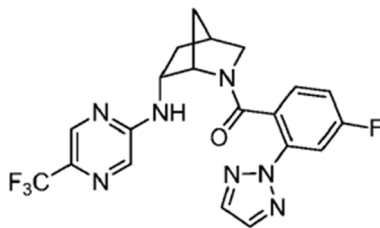
**[0582]**



**[0583]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r = 6,35$  min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 193: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

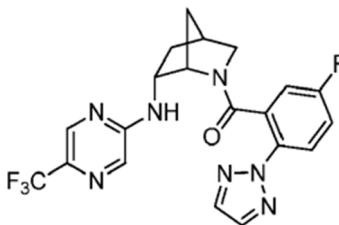
**[0584]**



**[0585]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-12. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,56 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 194: ((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

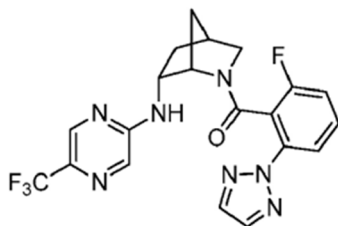
**[0586]**



**[0587]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10 MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1 m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$  La CLAR analítica se obtuvo en un Agilent Serie 1100 utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de ACN al 10-100 % en  $NH_4OH$  20mM durante 8 min y luego mantener a ACN al 100 % durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C)  $T_r$  = 6,36 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 195: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

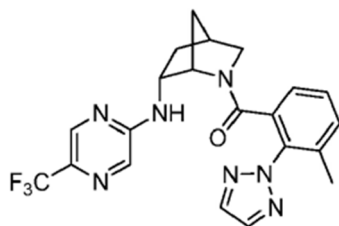
**[0588]**



**[0589]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A- 1 con intermedio A-11 MS (ESI): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1 m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$  Se obtuvo CLAR analítica inado en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego mantenida al 100 % de ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,41 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 196: (3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

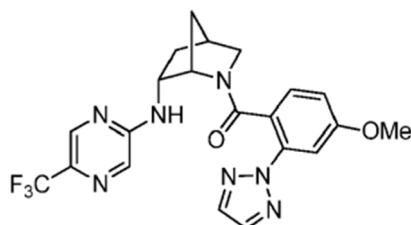
**[0590]**



**[0591]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-22. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado, 444,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,61 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 197: (4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

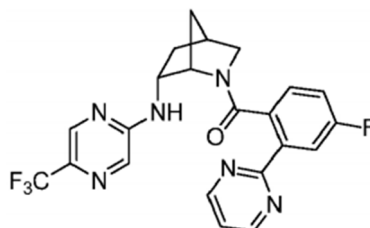
**[0592]**



**[0593]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-5. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ , 459,2; m/z encontrado, 460,1  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,30 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 198: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

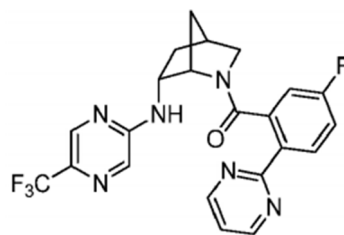
**[0594]**



**[0595]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,24 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 199: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

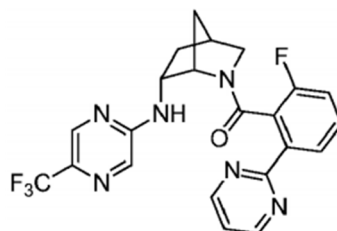
**[0596]**



**[0597]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (600 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,84 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (dd,  $J$  = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,38 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (td,  $J$  = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,54 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 1,50 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 200: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

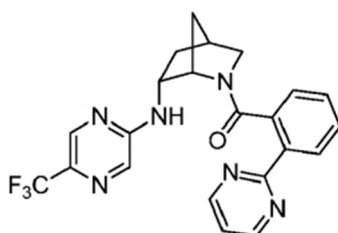
**[0598]**



**[0599]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,16 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 201: (2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

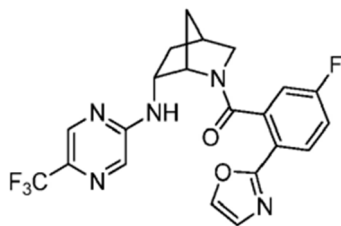
**[0600]**



**[0601]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ , 440,2; m/z encontrado, 441,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (td,  $J$  = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,52 (dt,  $J$  = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,47 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 202: (5-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

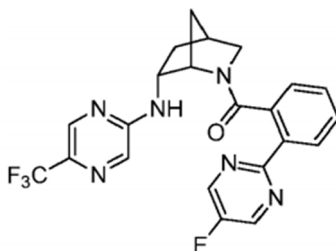
**[0602]**



**[0603]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-49. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1; m/z encontrado, 448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,11 (dd,  $J = 8,8, 5,3$  Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (ddd,  $J = 8,9, 7,9, 2,7$  Hz, 1H), 7,05 (dd,  $J = 8,3, 2,6$  Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 3,22 (dt,  $J = 8,9, 2,9$  Hz, 1H), 2,95 (dd,  $J = 8,9, 1,5$  Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 203: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

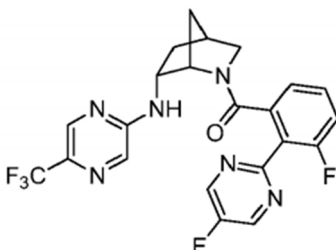
**[0604]**



**[0605]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,81 (s, 2H), 8,12 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,29 (td,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,85 - 6,70 (m, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,55 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,51 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 204: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

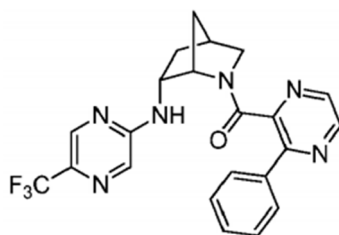
**[0606]**



**[0607]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-35. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_5N_6O$ , 476,1; m/z encontrado, 477,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,88 (d,  $J = 0,7$  Hz, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,57 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 1H).

Ejemplo 205: (3-fenilpirazin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

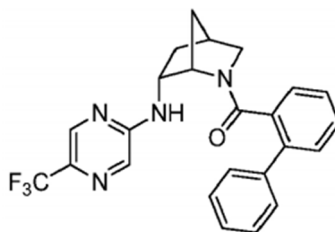
**[0608]**



**[0609]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-43. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ , 440,2; m/z encontrado, 441,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado el rotámero principal)  $\delta$  8,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,34 (dd,  $J = 11,3, 1,6$  Hz, 1H), 3,27 (dt,  $J = 11,3, 3,2$  Hz, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 1H).

Ejemplo 206: [1,1'-bifenil]-2-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

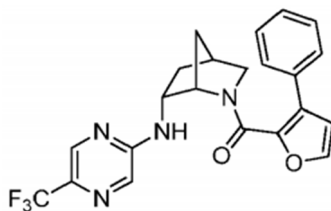
**[0610]**



**[0611]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_3N_4O$ , 438,2; m/z encontrado, 439,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,91 (br. s, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,25 (td,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H), 6,68 (td,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 3,93 - 3,72 (m, 2H), 3,25 (dd,  $J = 11,2, 1,6$  Hz, 1H), 3,09 (dt,  $J = 11,2,3,2$  Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,26 - 1,11 (m, 3H).

Ejemplo 207: (3-fenilfuran-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0612]**

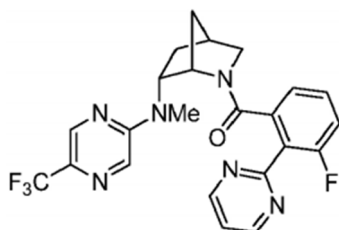


**[0613]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-45. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$ , 428,1; m/z encontrado, 429,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,74 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 208: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0614]**

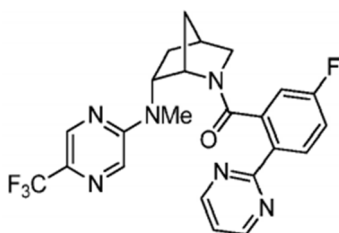




**[0615]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2, seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 153. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 8,18 - 8,16 (m, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 1H), 7,50 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,78 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,37 (dd,  $J = 11,5, 1,6$  Hz, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 0,84 - 0,77 (m, 1H).

Ejemplo 209: ((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

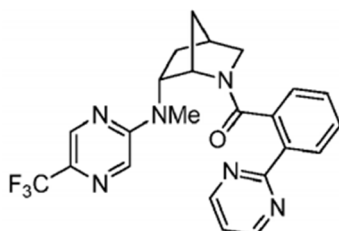
#### [0616]



**[0617]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 208 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_3N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,18 (dd,  $J = 8,8, 5,5$  Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,39 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,64 (dd,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,54 (dt,  $J = 11,3, 3,1$  Hz, 1H), 3,45 (dd,  $J = 11,3, 1,6$  Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 210: ((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

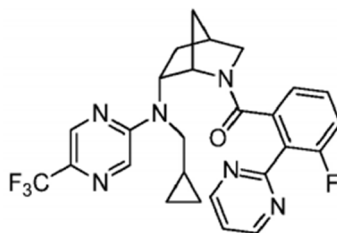
#### [0618]



**[0619]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 208 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,10 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,39 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H), 6,82 (td,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dt,  $J = 11,3, 3,1$  Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J = 11,3, 1,5$  Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 1H).

Ejemplo 211: ((1S,4S,6R)-6-((ciclopropilmetil)(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

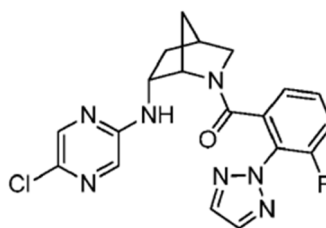
[0620]



**[0621]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 59 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2, seguido de la Paso De alquilación del Ejemplo 161. MS (ESI): masa calc. para  $C_{26}H_{24}F_4N_6O$ , 512,2; m/z encontrado, 513,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H), 8,15 (br. s, 1H), 7,49 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,78 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,84 (dd,  $J = 16,1, 5,9$  Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,14 (dt,  $J = 11,4, 3,2$  Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,53 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,01 - 0,92 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 1H), 0,65 - 0,52 (m, 2H), 0,51 - 0,43 (m, 1H), 0,38 - 0,30 (m, 1H).

Ejemplo 212: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

[0622]



Paso A: 6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía el intermedio B-10 (300 mg, 1,41 mmol) en MeCN (3 mL) se le añadió 2,5-dicloropirazina (0,17 mL, 1,70 mmol) y  $Et_3N$  (0,30 mL, 2,12 mmol) y el la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90 °C en la mesa de trabajo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $H_2O$ . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (153 mg, 0,471 mmol, 33 % MS (ESI) masa calc. para  $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$ ; 324,1, m/z encontrado 269,1  $[M+2HtBu]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,99 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,08 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,11 (s, 9H). 1 H enterrado bajo solvente.

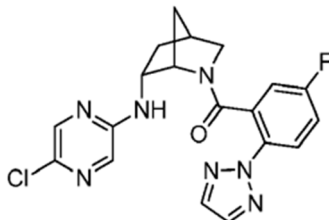
Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropirazin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (150 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (137 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para  $C_{10}H_{13}ClN_4$ , 224,1; m/z encontrado 225,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona. Al compuesto del título del paso B (34 mg) y al intermedio A-16 (28 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (35 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ , 413,1; m/z encontrado, 414,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92:0,08), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,01 (s, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,22 - 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 213: 1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

il)fenil)metanona.

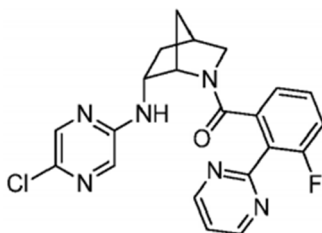
**[0623]**



**[0624]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ , 413,1; m/z encontrado, 414,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado el rotámero principal)  $\delta$  7,95 (s, 2H), 7,84 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 2H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 214: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

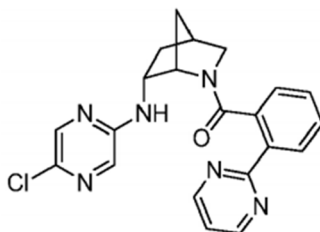
**[0625]**



**[0626]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 9,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 0,94 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

Ejemplo 215: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0627]**

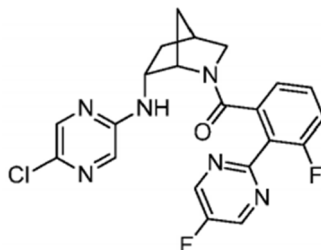


**[0628]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{19}ClN_6O$ , 406,1; m/z encontrado, 407,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92:0,08), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,29 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, J = 10,1 Hz, 1H), 1,27 - 1,14 (m, 2H).

Ejemplo 216: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

il)fenil)metanona.

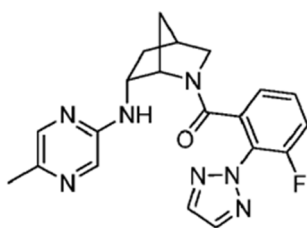
**[0629]**



**[0630]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 212 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-35. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ , 475,1; m/z encontrado, 476,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92:0,08), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,87 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J$  = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,59 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 1,27 - 1,08 (m, 2H).

Ejemplo 217: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0631]**



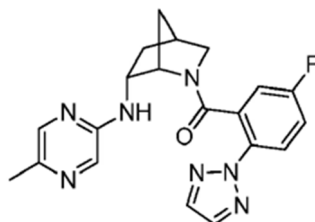
Paso A: 6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. a una milla Se añadió  $Pd(OAc)_2$  (24 mg, 0,035 mmol) y BINAP racémico (22 mg, 0,035 mmol) a temperatura ambiente a un vial crowave que contenía tolueno desgasificado (9 ml) y la mezcla de reacción se purgó con  $N_2$  durante 5 min. A continuación, se agregaron 2-cloro-5-metilpirazina (112 mg, 0,87 mmol), el intermedio B-10 (204 mg) y terc-butóxido de sodio (121 mg, 1,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo bruto se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-80 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (139 mg, 0,457 mmol, 52 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{24}N_4O_2$ , 304,2; m/z encontrado 305,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,93 - 7,79 (m, 2H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,09 (dd,  $J$  = 9,5, 1,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,20 - 1,15 (m, 1H), 1,08 (s, 9H). 1 H enterrado bajo solvente.

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-metilpirazin-2-il)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (139 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (140 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{11}H_{16}N_4$ , 204,1; m/z encontrado 205,2  $[M+H]^+$ .

Paso C: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (31 mg) y al intermedio A-16 (28 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,12 ml, 0,67 mmol) y HATU (47 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través del Método Gilson Prep X para dar el compuesto del título (18 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{20}FN_7O$ , 393,2; m/z encontrado, 394,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,00 (s, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,54 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 2H).

Ejemplo 218: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

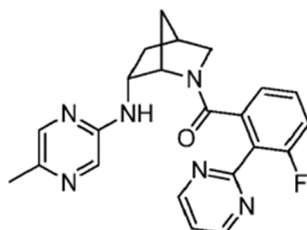
[0632]



[0633] Preparado de forma análoga al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{20}FN_7O$ , 393,2; m/z encontrado, 394,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  7,95 (s, 2H), 7,82 (dd,  $J = 9,0, 4,7$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 2H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 219: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

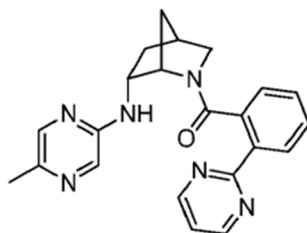
[0634]



[0635] Preparado de manera análoga al Ejemplo 217, sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{21}FN_6O$ , 404,2; m/z encontrado, 405,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,90 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 1,53 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 1H).

Ejemplo 220: ((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-ilo)fenil)metanona

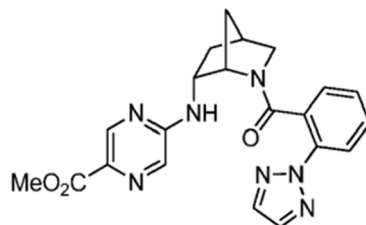
[0636]



[0637] Preparado de forma análoga al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{22}N_6O$ , 386,2; m/z encontrado, 387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,51 (dt,  $J = 11,1, 3,2$  Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,48 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 2H). 1H enterrado bajo el pico de disolvente.

Ejemplo 221: metil 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)amino)pirazina-2-carboxilato

[0638]



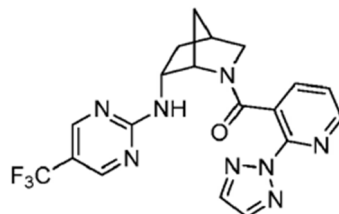
Paso A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contenía el intermedio B-10 (100 mg, 0,471 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (98 mg, 0,57 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,1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

Paso B: 5-(((1S,4R,6R)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-ilamino)pirazina-2-carboxilato-xHCl de metilo. Al compuesto del título del paso A (112 mg, 0,321 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (99 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 248,1; m/z encontrado 249,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)amino)pirazina-2-carboxilato de metilo. Al compuesto del título del paso B (99 mg) y al intermedio A-1 (70 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió DIPEA (0,3 mL, 1,7 mmol) y HATU (129 mg, 0,339 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 419,2; m/z encontrado, 420,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 4,75 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 222: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0639]

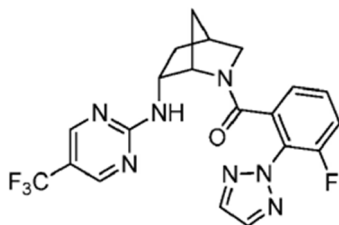


[0640] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-39. MS (ESI): masa calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O, 430,1; m/z encontrado, 430,9 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 5,15 min

(rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 223: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

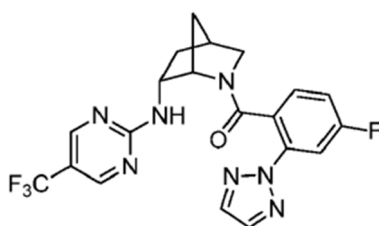
[0641]



[0642] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal informado)  $\delta$  8,56 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,20 (dt,  $J = 11,2,3,2$  Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,54 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 1H).

Ejemplo 224: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

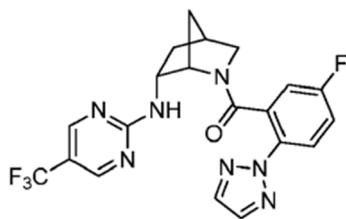
[0643]



[0644] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-12. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 448,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,56 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,64 (dd,  $J = 9,6$ , 2,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 6,68 - 6,50 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,36 (dd,  $J = 10,9$ , 1,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 225: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

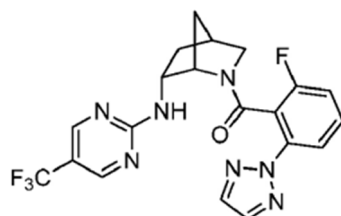
[0645]



[0646] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 447,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,52 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (dd,  $J = 9,0$ , 4,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,47 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H).

Ejemplo 226: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

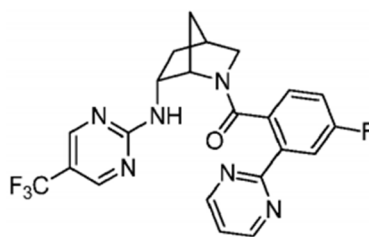
[0647]



[0648] Preparado de manera análoga al Ejemplo 60, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-11. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ , 447,1; m/z encontrado, 447,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,18 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 227: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

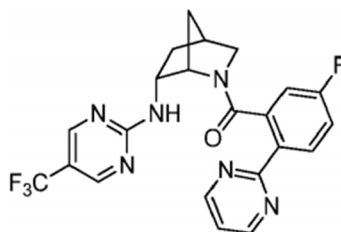
[0649]



[0650] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,88 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,64 - 8,47 (m, 1H), 8,16 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J$  = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,12 - 6,93 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 2H), 3,53 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J$  = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 228: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0651]

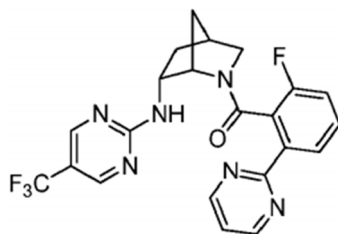


[0652] Se preparó el Ejemplo 60 análogo sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91:0,09), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,84 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (dd,  $J$  = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d,  $J$  = 3,1 Hz, 1H), 7,38 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,05 (td,  $J$  = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,52 (dt,  $J$  = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J$  = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,49 (d,  $J$  = 10,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).



Ejemplo 229: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

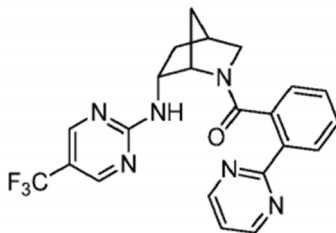
[0653]



[0654] Preparado de manera análoga al Ejemplo 60, sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,87 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,42 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,56 (dt,  $J = 10,9$ , 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J = 10,9$ , 1,7 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 230: (2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

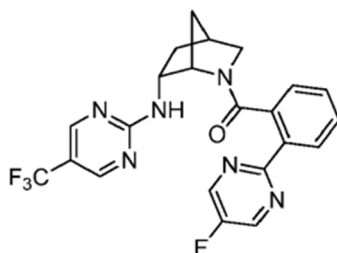
[0655]



[0656] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ , 440,2; m/z encontrado, 441,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,86 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,56 - 8,48 (m, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 2H), 3,52 (dt,  $J = 11,0$ , 3,3 Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J = 10,9$ , 1,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,41 - 1,16 (m, 2H).

Ejemplo 231: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0657]

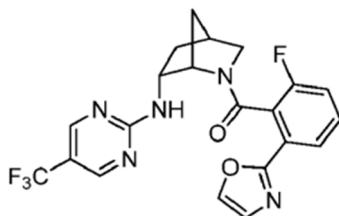


[0658] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,82 (s, 2H), 8,58 - 8,47 (m, 1H), 8,15 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 1H), 3,56 (dt,

$J = 10,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J = 10,9, 1,6$  Hz, 1H), 2,70 -2,62 (m, 1H), 2,29 -2,17 (m, 1H), 1,61 - 1,14 (m, 3H).

Ejemplo 232: (2-fluoro-6-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

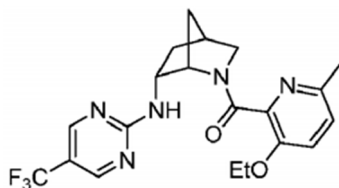
[0659]



[0660] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-50. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ , 447,1; m/z encontrado, 447,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r = 6,15$  min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 233: (3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

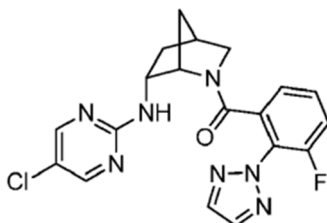
[0661]



[0662] Preparado de forma análoga al Ejemplo 60 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-8. MS (ESI): masa calc. para  $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ , 421,2; m/z encontrado, 422,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,47 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,60 (dt,  $J = 11,1, 3,2$  Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J = 11,1, 1,6$  Hz, 1H), 2,77 -2,69 (m, 1H), 2,36 -2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 4H).

Ejemplo 234: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

[0663]



Paso A: 6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía el intermedio B-10 (305 mg, 1,44 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió 2,5-dicloropirimidina (257 mg, 1,72 mmol) y DIPEA (0,99 mL, 5,75 mmol) y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 80 °C en la mesa de trabajo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $H_2O$ . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5 %, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-90 % en hexanos) para

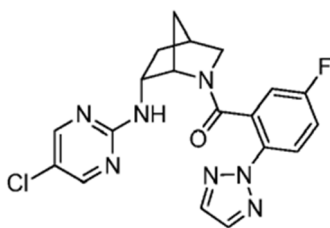
dar el compuesto del título de la Paso A (433 mg, 1,33 mmol, 93 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$ ; 324,1, m/z encontrado 269,1  $[M+2H-tBu]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(5-cloropirimidin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (433 mg, 1,33 mmol) en EtOAc (7 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (370 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{10}H_{13}ClN_4$ , 224,1; m/z encontrado 225,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y al intermedio A-16 (25 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (0,10 ml, 0,61 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (32 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ , 413,1; m/z encontrado, 414,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,35 - 8,20 (m, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 1H).

Ejemplo 235: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

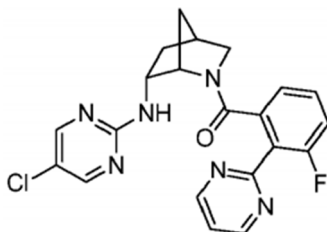
[0664]



[0665] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{17}ClFN_7O$ , 413,1; m/z encontrado, 414,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 9,0, 7,8, 2,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 236: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

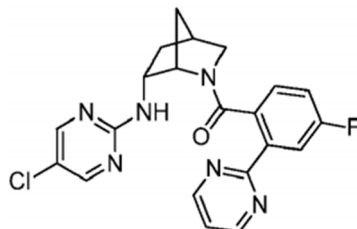
[0666]



[0667] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,35 - 8,15 (m, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 1,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H). 1H enterrado bajo solvente.

Ejemplo 237: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

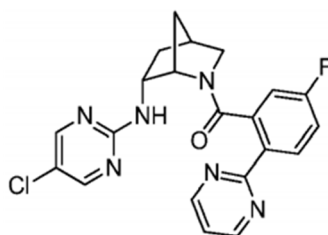
[0668]



[0669] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero principal notificado)  $\delta$  8,87 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,34 - 8,19 (m, 1H), 8,03 - 7,76 (m, 2H), 7,41 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 1H), 6,80 - 6,67 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,51 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,47 (d,  $J$  = 9,9 Hz, 1H), 1,37 - 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 238: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

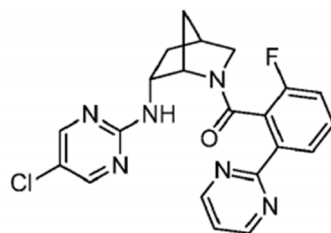
[0670]



[0671] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,84 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,86 (br. s, 1H), 7,38 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,11 (td,  $J$  = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,50 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,34 (dd,  $J$  = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,47 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 239: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

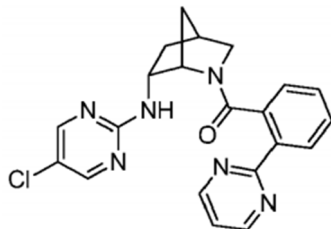
[0672]



[0673] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ . CLAR analítica usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 2 min y luego mantener a 100 % ACN durante 2 min, a un caudal de 2,5 mL/min (Temperatura = 45  $^{\circ}C$ ).  $T_r$  = 1,85 y 2,12 min (rotámeros principales) a 254 nm.

Ejemplo 240: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-ilo)fenil)metanona.

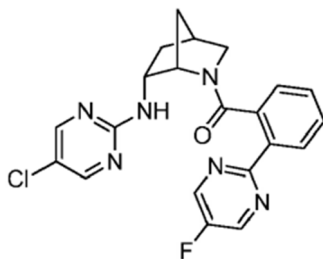
[0674]



[0675] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{19}ClN_6O$ , 406,1; m/z encontrado, 407,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 2H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 8,14 (dt,  $J$  = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,70 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 4,10 - 3,86 (m, 2H), 3,50 (dt,  $J$  = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,36 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 241: ((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

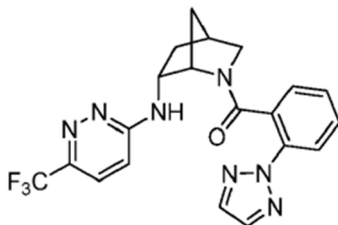
[0676]



[0677] Preparado de forma análoga al Ejemplo 234 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{18}ClFN_6O$ , 424,1; m/z encontrado, 425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,81 (s, 2H), 8,38 - 8,17 (m, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,93 - 7,75 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,11 - 6,91 (m, 2H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,54 (dt,  $J$  = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,34 (dd,  $J$  = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 242: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0678]



Paso A: 6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S,6R)-terc-butilo. A un vial que contenía el intermedio B-10 (100 mg, 0,471 mmol) en MeCN (2 mL) se le añadió 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (103 mg, 0,565 mmol) y  $Et_3N$  (0,15 mL, 1,1 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 90 °C en la mesa de trabajo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (143 mg), que contenía una pequeña cantidad de impurezas. El compuesto del título se llevó tal cual al siguiente paso. MS (ESI) masa calc. para  $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ , 358,2, m/z

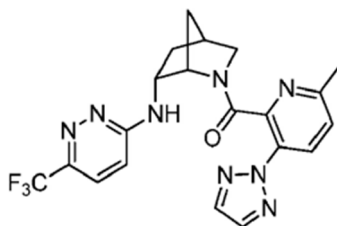
encontrado 359,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 7,45 - 7,33 (m, 1H), 6,71-6,56 (m, 1H), 6,12 y 5,60 (2 br. s, 1H), 4,53 - 4,21 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,50-2,28 (m, 1H), 1,77 - 1,06 (m, 12H).

Paso B: (1S,4R,6R)-N-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (143 mg, 0,399 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (130 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, 258,1; m/z encontrado 259,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (33 mg) y al intermedio A-1 (21 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación a través del método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 429,2; m/z encontrado, 430,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 5,48 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 243: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazina-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

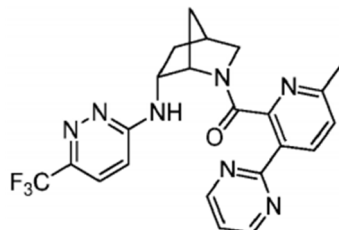
[0679]



[0680] Preparado de forma análoga al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O, 444,2; m/z encontrado, 445,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,86:0,14), rotámero principal notificado) δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 5H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 244: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

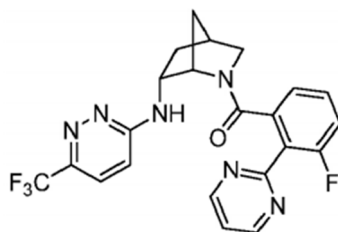
[0681]



[0682] Preparado de forma análoga al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 455,2; m/z encontrado, 456,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:0,07), rotámero principal notificado) δ 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 - 7,96 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 5H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,27 (dt, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 245: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

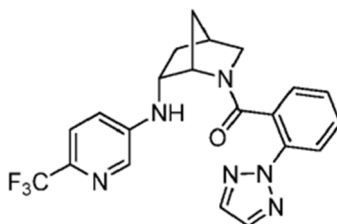
[0683]



[0684] Preparado de forma análoga al Ejemplo 242 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ , 458,1; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,85:0,15), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,90 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,39 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,47 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,55 (dt,  $J = 11,1$ , 3,2 Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J = 11,0$ , 1,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,20 - 1,07 (m, 1H).

Ejemplo 246: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0685]



Paso A: (1S,4S,6R)-terc-butilo 6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato. A un vial de microondas que contenía tolueno desgasificado (2 mL) se le añadió 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (116 mg, 0,514 mmol), intermedio B-10 (120 mg) y BINAP racémico (13 mg, 0,021 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con  $N_2$  durante 5 min. A continuación, se añadieron  $Pd(OAc)_2$  (14 mg, 0,021 mmol) y terc-butoxido de sodio (71 mg, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material crudo se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (184 mg). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$ , 357,2; m/z encontrado 358,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,02 y 7,90 (dos s, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 6,88-6,81 y 6,77 - 6,68 (dos m, 1H), 5,39-5,29 y 4,72-4,62 (dos m, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,53 - 1,01 (m, 11H).

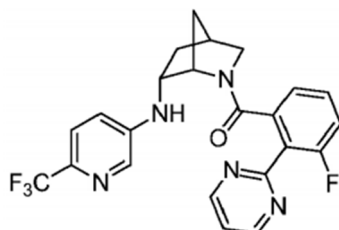
Paso B: (1S,4R,6R)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (77 mg, 0,22 mmol) en EtOAc (0,6 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (72 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{14}F_3N_3$ , 257,1; m/z encontrado 258,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (36 mg) y al intermedio A-1 (25 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,2 mL, 1,2 mmol) y HATU (46 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $H_2O$  y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a purificación mediante Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (29 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ , 428,2; m/z encontrado, 429,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu m$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min

(Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,07 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 247: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

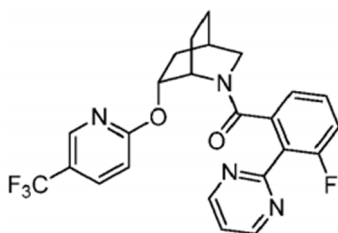
[0686]



[0687] Preparado de manera análoga al Ejemplo 246 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ , 457,2; m/z encontrado, 458,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89:0,11), rotámetro principal notificado)  $\delta$  8,91 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 7,87 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,73 (dd,  $J$  = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,59 (d,  $J$  = 10,8 Hz, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 1,11 (d,  $J$  = 10,3 Hz, 1H).

Ejemplo 248: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0688]



Paso A: 6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (R/S)-terc-butilo. Al intermedio C-5A (50 mg, 0,22 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se le añadió NaH (18 mg, 0,44 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (64 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$  y se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) dio el compuesto del título (67 mg, 0,18 mmol, 82 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{18}H_{23}F_3N_2O_3$ , 372,2; m/z encontrado 373,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, (0,68:0,32), rotámetro principal notificado)  $\delta$  8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,94 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d,  $J$  = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 5,22 (dt,  $J$  = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 3,42 (dt,  $J$  = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,25 (dt,  $J$  = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,13 (s, 9H).

Paso B: (R/S)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano  $\cdot xHCl$ . Al compuesto del título del paso A (67 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,23 mL). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{13}H_{15}F_3N_2O$ , 272,1; m/z encontrado 273,1  $[M+H]^+$ .

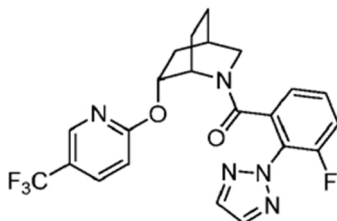
Paso C: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (46 mg) y al intermedio A-2 (54 mg, 0,20 mmol, 82 % de pureza) en DMF (1,7 mL) se le añadió DIPEA (0,18 mL, 1,01 mmol) y HATU (71 mg, 0,19 mmol), mmol, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se concentraron y se sometieron directamente a purificación utilizando Gilson Prep Method X para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,1  $[M+H]^+$ . CLAR analítica con una columna XBridge



C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$  durante 2 min y luego mantener el 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 2,5 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 2,18 y 2,29 min (rotámeros principales) a 254 nm. Los enantiómeros del Ejemplo 248 se pueden separar mediante purificación Chiral SFC utilizando una columna Chiralpak AZ-H (5  $\mu$ m 250 x 21 mm), fase móvil de 35 % EtOH+ (0,2 % TEA): 65 %  $\text{CO}_2$  y un caudal de 40 mL/min (Temperatura = 40 °C).

Ejemplo 249: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

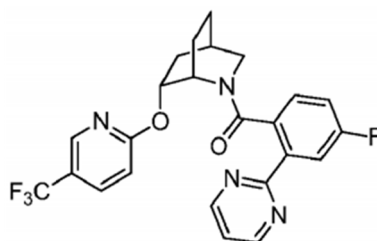
[0689]



[0690] Preparado de manera análoga al Ejemplo 248, sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ , 461,2; m/z encontrado, 461,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, metanol- $\text{d}_4$ , compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado el rotámero principal)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,11 - 7,95 (m, 3H), 7,27 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 6,91 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,60 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 3,24 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,81 - 1,41 (serie de m, 5H).

Ejemplo 250: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona

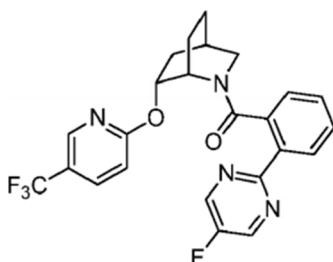
[0691]



[0692] Preparado de manera análoga al Ejemplo 248, sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, metanol- $\text{d}_4$ , el compuesto está presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,96 - 8,78 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (dd,  $J$  = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,10 - 6,88 (m, 2H), 6,76 - 6,58 (m, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (d,  $J$  = 12,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,37 (m, 3H), 1,27 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 251: (R/S)-(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

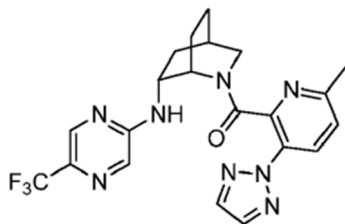
[0693]



**[0694]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 248 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, metanol- $d_4$ , el compuesto está presente como una mezcla de rotámeros)  $\delta$  8,87 - 8,74 (m, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 6,86 (m, 2H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,29 (m, 4H).

Ejemplo 252: (R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

**[0695]**



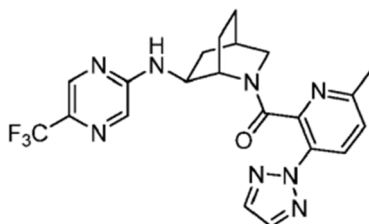
Paso A: 6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (R/S)-terc-butilo. A un vial de microondas que contenía C-7A (308 mg, 1,36 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,20 mL, 1,63 mmol) y  $Et_3N$  (0,28 mL, 2,04 mmol), y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 70 °C en la mesa de trabajo durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción todavía mostró material de partida sin reaccionar. Se añadieron equivalentes adicionales de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,20 mL, 1,63 mmol) y  $Et_3N$  (0,28 mL, 2,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo a 70 °C en la mesa de trabajo durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con  $H_2O$ . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el concentrado se sometió directamente a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el compuesto del título del paso A (245 mg, 0,658 mmol, 48 %) MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$ ; 372,2, m/z encontrado 371,1  $[M+2H-tBu]^+$ .

Paso B: (R/S)-N-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-amina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (245 mg, 0,658 mmol) en EtOAc (1 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (249 mg), que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}F_3N_4$ , 272,1; m/z encontrado 273,0  $[M+H]^+$ .

Paso C: (R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (50 mg) y al intermedio A-40 (36 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,5 mL) se le añadió DIPEA (0,15 mL, 0,87 mmol) y HATU (68 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción bruta se sometió directamente a purificación mediante el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (25 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ , 458,2; m/z encontrado, 458,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu m$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,45 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 253: (R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0696]**

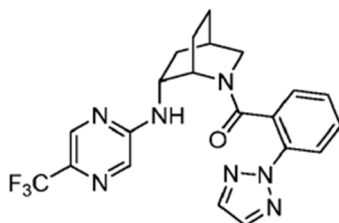


**[0697]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 252, aislado del Paso C durante la purificación por CLAR. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{21}F_3N_8O$ , 458,2; m/z encontrado, 459,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent

1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,26 min (rotámero principal) a 254 nm.

5 Ejemplo 254: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

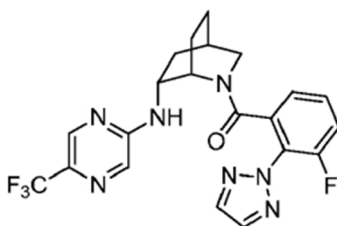
[0698]



20 [0699] Preparado de forma análoga al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-1. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 443,2; m/z encontrado, 443,9 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,65 min (rotámero principal) a 254 nm.

25 Ejemplo 255: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

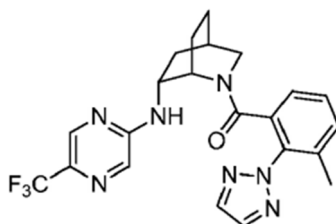
[0700]



40 [0701] Preparado de forma análoga al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O, 461,2; m/z encontrado, 461,9 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,65 min (rotámero principal) a 254 nm.

45 Ejemplo 256: (R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0702]

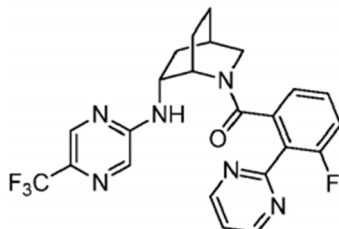


60 [0703] Preparado de forma análoga al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-22. MS (ESI): masa calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O, 457,2; m/z encontrado, 458,0 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante

8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,96 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 257: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

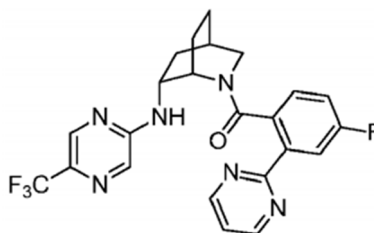
**[0704]**



**[0705]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,49 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 258: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

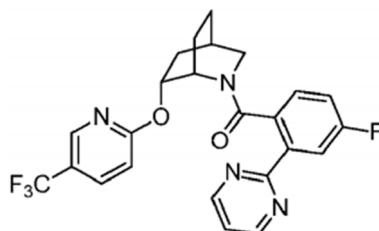
**[0706]**



**[0707]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 252 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,57 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 259: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0708]**

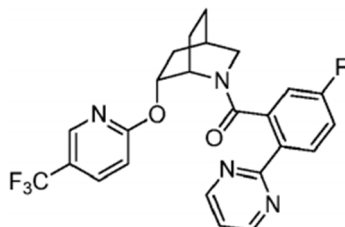


**[0709]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8

min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,28 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 260: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

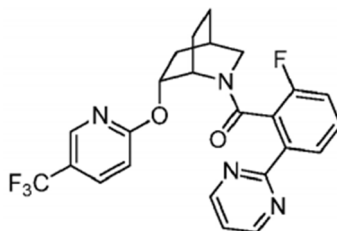
**[0710]**



**[0711]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,59 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 261: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

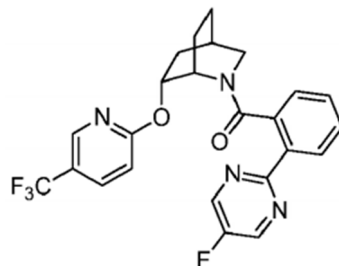
**[0712]**



**[0713]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,41 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 262: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0714]**

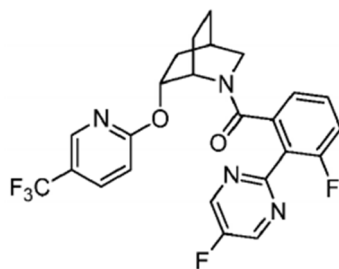


**[0715]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en un Agilent 1100 Series

utilizando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego mantener al 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 7,83 min (rotámero principal) a 254 nm.

5 Ejemplo 263: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

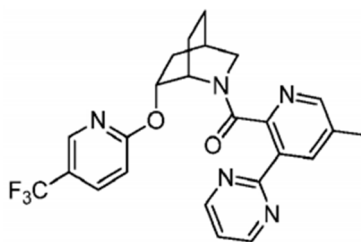
[0716]



[0717] Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-35. MS (ESI): masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 490,1; m/z encontrado, 491,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 7,78 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 264: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

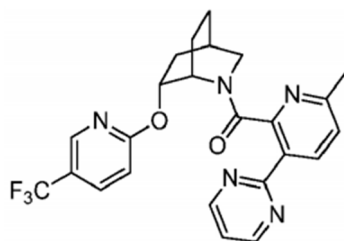
[0718]



[0719] Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 469,2; m/z encontrado, 470,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,999 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 265: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0720]

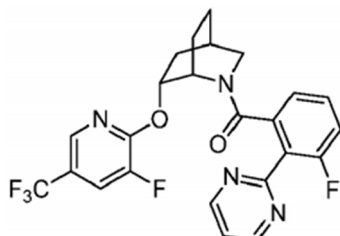


[0721] Preparado de forma análoga al Ejemplo 76 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 469,2; m/z encontrado, 470,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8

min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,73 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 266: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

# [0722]



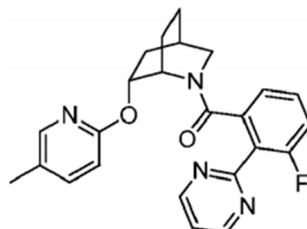
Paso A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (52 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF (2 mL) se le añadió NaH (18 mg, 0,46 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (63 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se diluyó con EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) dio el compuesto del título (67 mg, 0,17 mmol, 75 %). MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ , 390,2; m/z encontrado 336,1  $[\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (67 mg, 0,17 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró principalmente material de partida. Se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título de la Paso B (30 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ , 290,1; m/z encontrado 291,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y el intermedio A-2 (27 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió DIPEA (0,11 mL, 0,62 mmol) y HATU (43 mg, 0,11 mmol). Una vez completada la reacción, se llevó a cabo la purificación utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (11 mg). MS (ESI): masa calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ , 490,2; m/z encontrado, 491,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu\text{m}$ , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,35 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 267: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

# [0723]



Paso A: 6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio C-5B (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 ml) se le añadió NaH (13 mg, 0,33 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-5-metilpiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción mostró que solo estaba presente el material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró una pequeña cantidad de formación de producto. Se añadió más NaH y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de

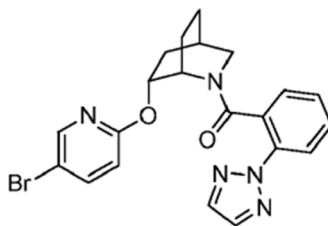
NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio el compuesto del título (8 mg, 0,03 mmol, 15 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 318,2; m/z encontrado 319,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (8 mg, 0,03 mmol) en EtOAc (0,3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,03 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que todavía quedaba material de partida. Se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O, 218,1; m/z encontrado 219,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (5 mg) y al intermedio A-2 (6 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,3 mL) se le añadió DIPEA (0,02 mL, 0,14 mmol) y HATU (10 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción bruta se sometió directamente a purificación utilizando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (1 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 418,2; m/z encontrado, 419,2 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 6,35 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 268: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0724]



Paso A: 6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio C-5B (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 ml) se le añadió NaH (13 mg, 0,33 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) dio el compuesto del título (63 mg, 0,16 mmol, 100 %). MS (ESI) masa calc. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 382,1; m/z encontró 383,1 [M+H]<sup>+</sup>.

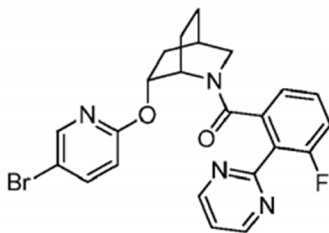
Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (63 mg, 0,16 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,21 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que todavía quedaba material de partida. Se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (0,21 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O, 282,0; m/z encontrado 283,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (23 mg) y al intermedio A-1 (47 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,8 mL) se le añadió DIPEA (0,08 mL, 0,49 mmol) y HATU (34 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción bruta se sometió directamente a purificación utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (7,7 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 453,1; m/z encontrado, 454,1 [M+H]<sup>+</sup>. La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM NH<sub>4</sub>OH durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C). T<sub>r</sub> = 7,51 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 269: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.



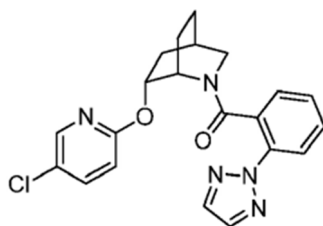
[0725]



**[0726]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 268 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}BrFN_4O_2$ , 482,1; m/z encontrado, 483,1  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,10 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 270: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

[0727]



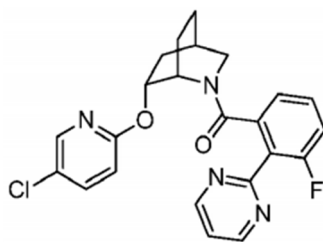
Paso A: 6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio C-5B (37 mg, 0,16 mmol) disuelto en DMF (1,4 ml) se le añadió NaH (13 mg, 0,33 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 5-cloro-2-fluoropiridina (0,03 ml, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$  y se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (52 mg, 0,15 mmol, 94 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{17}H_{23}ClN_2O_3$ , 338,1; m/z encontrado 339,2  $[M+H]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (52 mg, 0,15 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,19 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{12}H_{15}ClN_2O$ , 238,1; m/z encontrado 239,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona. Al compuesto del título del paso B (18 mg) y al intermedio A-1 (44 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,8 mL) se le añadió DIPEA (0,08 mL, 0,45 mmol) y HATU (44 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y la mezcla de reacción bruta se sometió directamente a purificación utilizando el Método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (16 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$ , 409,1; m/z encontrado, 410,1  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,35 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 271: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona

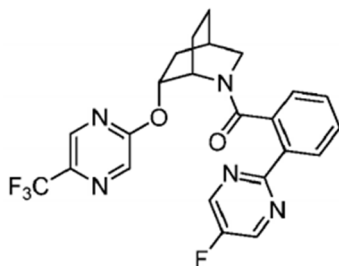
[0728]



**[0729]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 270 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}ClFN_4O_2$ , 438,1; m/z encontrado, 439,1  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,94 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 272: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

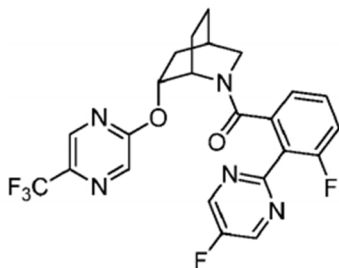
**[0730]**



**[0731]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-34. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ , 473,1; m/z encontrado, 474,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,16 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 273: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

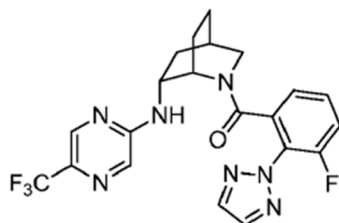
**[0732]**



**[0733]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-35. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{18}F_5N_5O_2$ , 491,1; m/z encontrado, 492,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,29 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 274: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona.

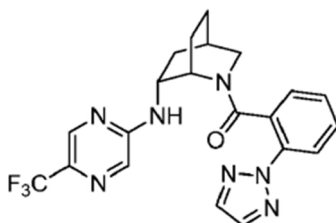
**[0734]**



**[0735]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ , 461,2; m/z encontrado, 462,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,71 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 275: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

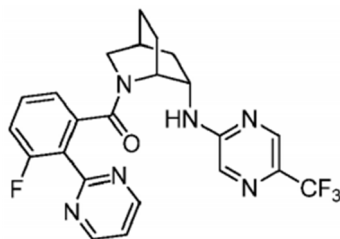
**[0736]**



**[0737]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-1. MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ , 443,2; m/z encontrado, 444,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,67 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 276: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

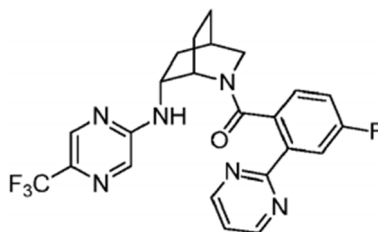
**[0738]**



**[0739]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 83, sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-2 (paso C), y sustituyendo el intermedio C-7B con su enantiómero (paso A), (1R,4S,6S)-terc- 6-amino-2-azabicciclo[2,2,2]octano-2-carboxilato de butilo. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 472,9  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,39 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 277: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

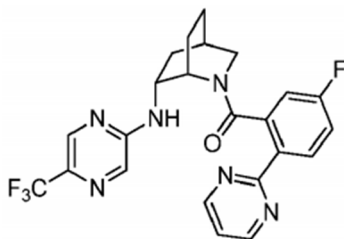
**[0740]**



**[0741]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-23. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,62 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 278: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

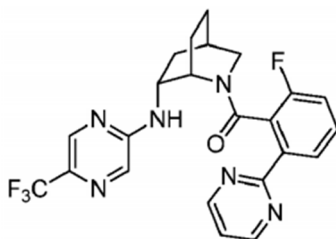
**[0742]**



**[0743]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,44 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 279: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

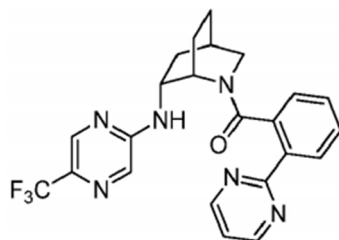
**[0744]**



**[0745]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ , 472,2; m/z encontrado, 473,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,27 min (rotámetro principal) y 6,95 a 254 nm.

Ejemplo 280: (2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

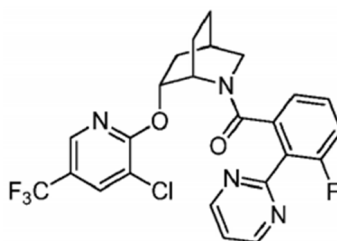
**[0746]**



**[0747]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 83 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ , 454,2; m/z encontrado, 455,4  $[M+H]^+$ . CLAR analítica usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 2 min y luego mantener a 100 % ACN durante 2 min, a un caudal de 2,5 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 2,01 y 1,98 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 281: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0748]**



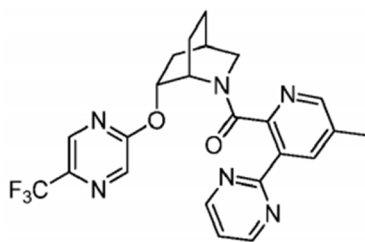
Paso A: (1S,4R,6R)-terc-butilo 6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano-2-carboxilato. Al intermedio C-5B (100 mg, 0,44 mmol) disuelto en DMF (4 mL) se le añadió NaH (35 mg, 0,88 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 5 minutos, se añadió 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (86 ml, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El análisis de la mezcla de reacción mostró principalmente material de partida. Se añadió NaH adicional. El análisis aún mostró una conversión incompleta, sin embargo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$  y se diluyó con EtOAc y  $H_2O$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) dio el compuesto del título (38 mg, 0,093 mmol, 21 %). MS (ESI) masa calc. para  $C_{18}H_{22}ClF_3N_2O_3$ , 406,1; m/z encontrado 351,1  $[M+2H-tBu]^+$ .

Paso B: (1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (38 mg, 0,093 mmol) en EtOAc (1,2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de la mezcla de reacción mostró que todavía estaba presente el material de partida. Se añadió HCl 4 M adicional en dioxano (0,12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (29 mg) que se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para  $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O$ , 306,1; m/z encontrado 307,1  $[M+H]^+$ .

Paso C: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona. Al compuesto del título del paso B (27 mg) y al intermedio A-2 (23 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,9 mL) se le añadió DIPEA (0,09 mL, 0,53 mmol) y HATU (37 mg, 0,097 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se diluyó con MeOH, se filtró con una jeringa y se sometió directamente a purificación utilizando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (11 mg). MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{19}ClF_4N_4O_2$ , 506,1; m/z encontrado, 507,1  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,87 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 282: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

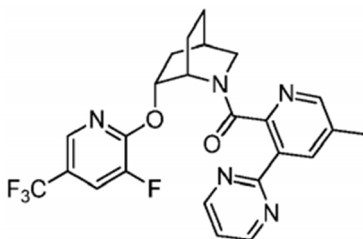
**[0749]**



**[0750]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ , 470,2; m/z encontrado, 471,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 6,77 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 283: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

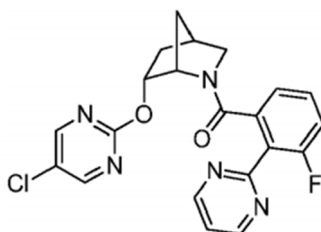
**[0751]**



**[0752]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 266 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ , 487,2; m/z encontrado, 488,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 30 °C).  $T_r$  = 7,38 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 284: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona.

**[0753]**



Paso A: 6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (225 mg, 1,51 mmol) disuelta en DMF (2 mL) se le añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 3 h, el análisis por CLEM mostró que la reacción estaba incompleta y se añadió NaH adicional (40 mg, 1,0 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 45 min adicionales y luego se inactivó con  $H_2O$ . la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$ , LiCl acuoso al 5 %, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) dio el compuesto del título (211 mg, 0,65 mmol, 92 %) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para  $C_{15}H_{20}ClN_3O_3$ , 325,1; m/z encontrado 370,1  $[M+2H-tBu]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, ambos rotámeros informados)  $\delta$  8,44 y 8,39 (dos s, 2H), 5,25 - 5,16 (m, 1H), 4,68-4,65 y 4,56-4,52 (dos m, 1H), 3,42-3,37 y 3,35-3,31 (dos m, 1H), 3,24-3,16

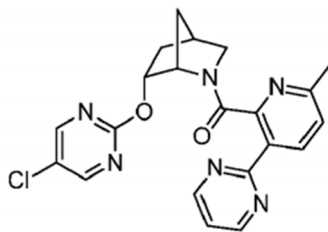
(m, 1H), 2,61 -2,51 (m, 1H), 2,24 -2,13 (m, 1H), 1,77 - 1,40 (m, 3H), 1,35 y 1,12 (2s, 9H).

Paso B: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano · xHCl. Al compuesto del título del paso A (211 mg, 0,65 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (155 mg) como un sólido blanquecino y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O, 225,1; m/z encontrado 226,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y al intermedio A-2 (27 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,4 ml) se le añadió DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmol) y HATU (48 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó usando el método Agilent Prep X para dar el compuesto del título (27 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 425,1; m/z encontrado, 426,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,72:0,28), rotámero principal notificado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 3H), 4,95 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 2,63 -2,47 (m, 1H), 2,26 -2,15 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,07 - 0,97 (m, 1H).

Ejemplo 285: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

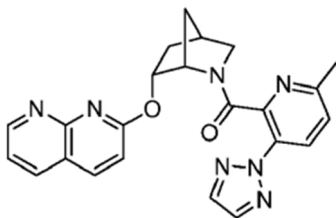
[0754]



[0755] Preparado de forma análoga al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 422,1; m/z encontrado, 423,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,63:0,37), rotámero principal notificado) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,43 - 8,41 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 -2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 -2,18 (m, 1H), 1,67 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 286: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

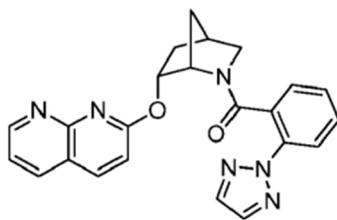
[0756]



[0757] Preparado de forma análoga al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 427,2; m/z encontrado, 428,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,86 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,69 -2,66 (m, 1H), 2,39 -2,23 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 3H).

Ejemplo 287: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

[0758]



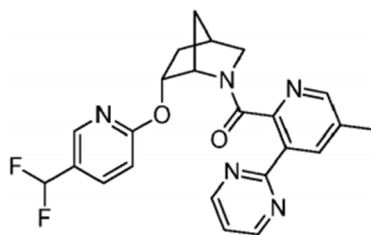
Paso A: 6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4R,6R)-terc-butilo. Al intermedio B-5 (150 mg, 0,70 mmol) y 2-cloro-1,8-naftiridina (225 mg, 1,37 mmol) disueltos en DMF (2 mL) se añadió NaH (37 mg, 0,91 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 50 min, la mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 5 % y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) dio el compuesto del título (200 mg) como un sólido incoloro. MS (ESI) masa calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 341,2; m/z encontrado 342,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso B: 2-((1S,4R,6R)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-iloxi)-1,8-naftiridina · xHCl. Al compuesto del título del paso A (200 mg, 0,59 mmol) en EtOAc (2 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la reacción se concentró para dar el compuesto del título del paso B (192 mg) como un sólido incoloro y se usó sin más purificación. MS (ESI) masa calc. para C<sub>44</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 241,1; m/z encontrado 242,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso C: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona. Al compuesto del título del paso B (30 mg) y al intermedio A-1 (20 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL, 0,58 mmol) y HATU (40 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó utilizando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (22 mg). MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 412,2; m/z encontrado, 413,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,87 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,44 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 288: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

[0759]

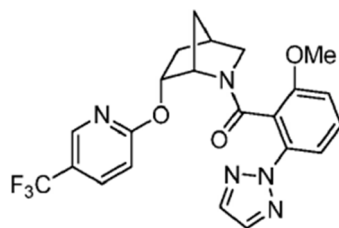


[0760] Preparado de forma análoga al Ejemplo 121 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 437,2; m/z encontrado, 438,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,21 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 5,02 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,61 - 1,35 (m, 3H).

Ejemplo 289: (2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0761]

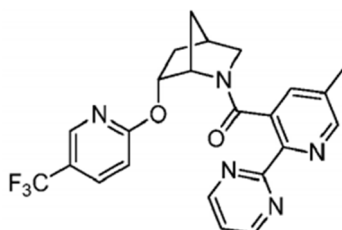




**[0762]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-13. EM (ESI): masa calculado. para  $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ , 459,2; m/z encontrado, 460,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 6,84 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 290: (5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

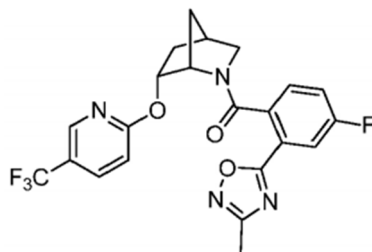
**[0763]**



**[0764]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-46. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ , 455,2; m/z encontrado, 456,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,87 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,47 (dd,  $J$  = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 5,02 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,65 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 291: (4-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

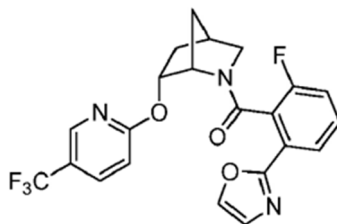
**[0765]**



**[0766]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-51. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$ , 462,1; m/z encontrado, 463,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J$  = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (dd,  $J$  = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 6,82 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 1H), 5,06 (dt,  $J$  = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,77 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,55 (m, 1H), 1,46 (dt,  $J$  = 13,6, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 292: (2-fluoro-6-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

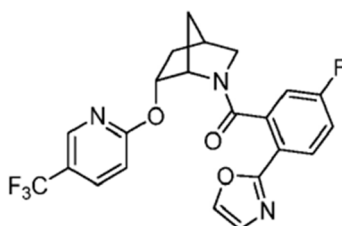
[0767]



**[0768]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-50. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ , 447,1; m/z encontrado, 448,5  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 7,18 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 293: (5-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

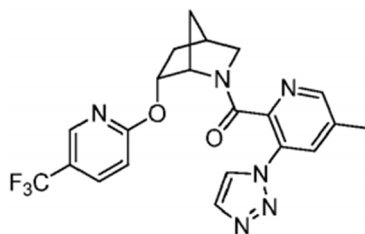
[0769]



**[0770]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-49. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ , 447,1; m/z encontrado, 448,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (dd,  $J$  = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J$  = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt,  $J$  = 10,2,3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,74 (dt,  $J$  = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd,  $J$  = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (dt,  $J$  = 13,5, 3,6 Hz, 1H).

Ejemplo 294: (5-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

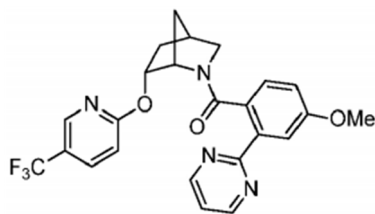
[0771]



**[0772]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el isómero N-1, 5-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)picolinonitrilo, del intermedio A- 19 MS (ESI): masa calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ , 444,2; m/z encontrado, 445,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,12 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (dd,  $J$  = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 4,99 (dt,  $J$  = 10,2,3,3 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,48 (dt,  $J$  = 11,2,3,1 Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J$  = 11,2, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 1H), 1,40 (dt,  $J$  = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 295: (4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

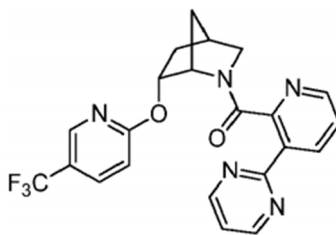
[0773]



[0774] Preparado de manera análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-15. MS (ESI): masa calc. para  $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$ , 470,2; m/z encontrado, 471,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,78 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,79 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,45 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 5,04 (dt,  $J = 10,1, 3,4$  Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,40 (dd,  $J = 10,8, 1,5$  Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 296: (3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

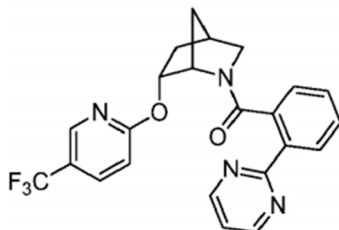
[0775]



[0776] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-42. MS (ESI): masa calc. para  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ , 441,1; m/z encontrado, 442,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81:0,19), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,78 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,47 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,83 (dd,  $J = 4,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 8,0, 4,7$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,04 (dt,  $J = 10,2,3,4$  Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,73 (dt,  $J = 10,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,47 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 3H).

Ejemplo 297: (2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

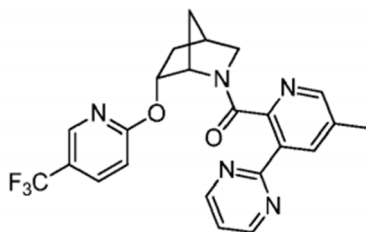
[0777]



[0778] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-37. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ , 440,1; m/z encontrado, 441,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88:0,12), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,78 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 8,17 (dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,30 (td,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H), 6,88 (td,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 5,01 (dt,  $J = 10,2,3,4$  Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (dt,  $J = 10,9, 3,2$  Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J = 10,8, 1,5$  Hz, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 1H).

Ejemplo 298: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

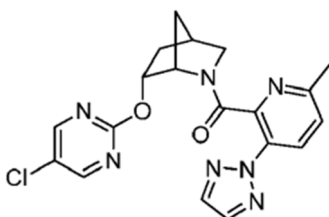
[0779]



[0780] Preparado de forma análoga al Ejemplo 25 sustituyendo el intermedio A-20 con el intermedio A-47. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ , 455,2; m/z encontrado, 456,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87:0,13), rotámero principal notificado)  $\delta$  8,78 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,74 (dd,  $J$  = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,22 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 5,03 (dt,  $J$  = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,71 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J$  = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 3H).

Ejemplo 299: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

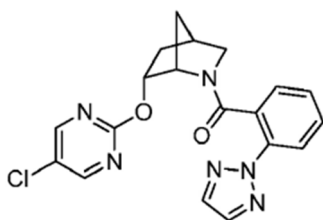
[0781]



[0782] Preparado de forma análoga al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-40. MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{18}ClN_7O_2$ , 411,1; m/z encontrado, 412,3  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 5,23 min (rotámero principal) a 254 nm.

Ejemplo 300: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0783]

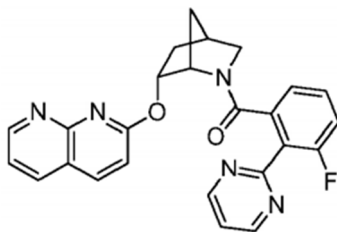


[0784] Preparado de forma análoga al Ejemplo 284 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-1. MS (ESI): masa calc. para  $C_{19}H_{17}ClN_6O_2$ , 396,1; m/z encontrado, 397,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, notificado principalmente)  $\delta$  8,22 (s, 2H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (dd,  $J$  = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 4,87 (dt,  $J$  = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,63 (dt,  $J$  = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J$  = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 1,54 (dt,  $J$  = 13,6, 3,5 Hz, 1H),

1,42 - 1,33 (m, 2H).

Ejemplo 301: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

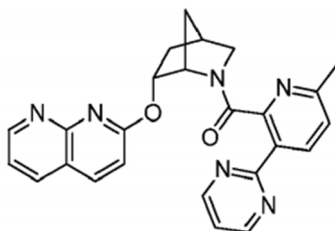
[0785]



[0786] Preparado de forma análoga al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para  $C_{25}H_{20}FN_5O_2$ , 441,2; m/z encontrado, 442,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 4,68 min a 254 nm.

Ejemplo 302: ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

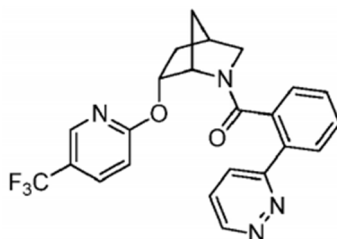
[0787]



[0788] Preparado de forma análoga al Ejemplo 287 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-41. MS (ESI): masa calc. para  $C_{25}H_{22}N_6O_2$ , 438,2; m/z encontrado, 439,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 4,33 min (rotámetro principal) a 254 nm.

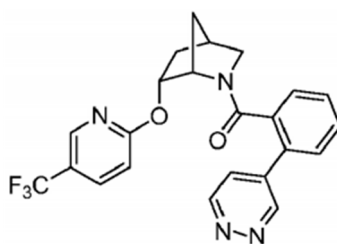
Ejemplo 303: (2-(piridazin-3-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0789]



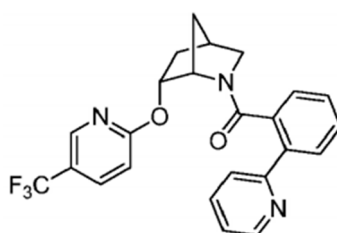
Ejemplo 304: (2-(piridazin-4-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0790]



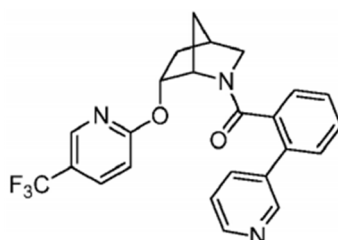
Ejemplo 305: (2-(piridin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0791]



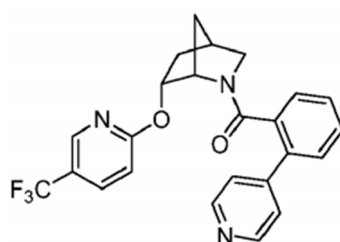
Ejemplo 306: (2-(piridin-3-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

[0792]



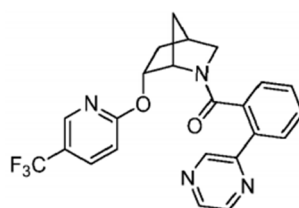
Ejemplo 307: (2-(piridin-4-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0793]



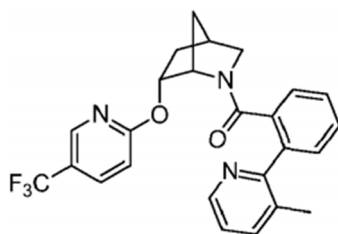
Ejemplo 308: (2-(pirazin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0794]



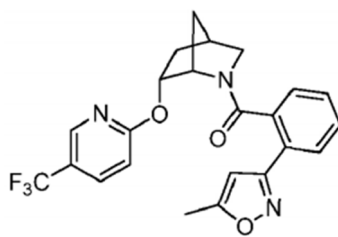
Ejemplo 309: (2-(3-metilpiridin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0795]**



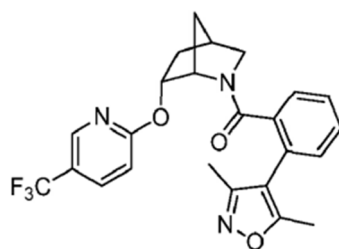
Ejemplo 310: (2-(5-metilisoxazol-3-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0796]**



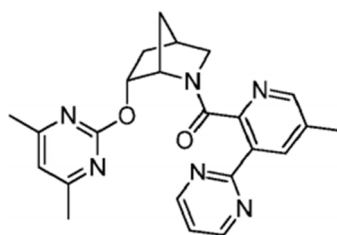
Ejemplo 311: (2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0797]**



Ejemplo 312: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

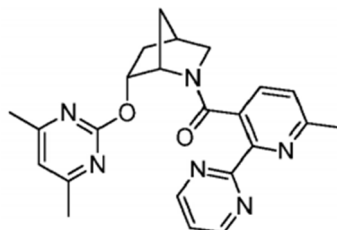
**[0798]**



Ejemplo 313: ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

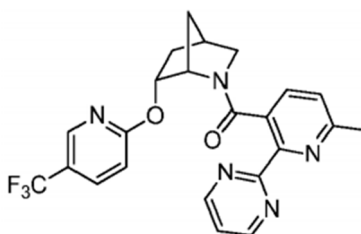
il)metanona.

**[0799]**



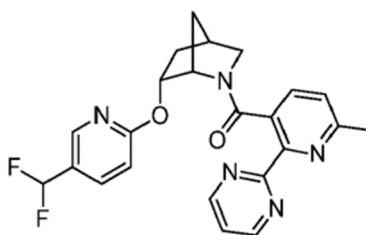
Ejemplo 314: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0800]**



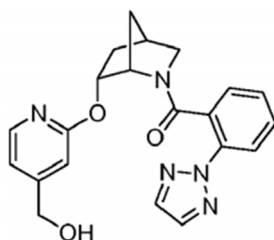
Ejemplo 315: ((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0801]**



Ejemplo 316: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0802]**



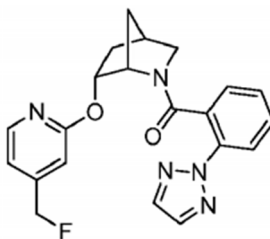
Ejemplo 317: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.



**[0803]**

5

10

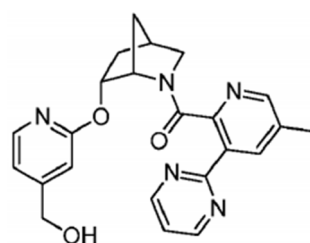


15 Ejemplo 318: ((1S,4R,6R)-6-((5-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0804]**

20

25



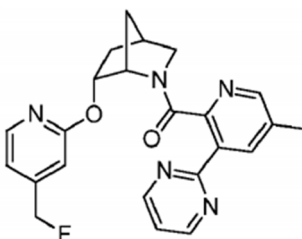
30

Ejemplo 319: ((1S,4R,6R)-6-((5-(fluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0805]**

35

40



45

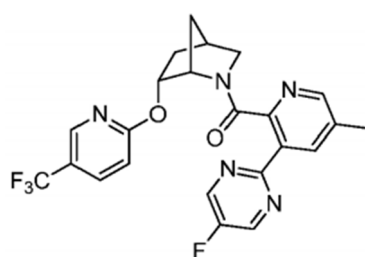
Ejemplo 320: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

50

**[0806]**

55

60



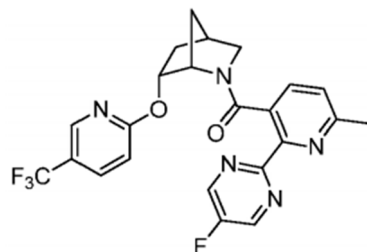
65 Ejemplo 321: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0807]**

5

10

15

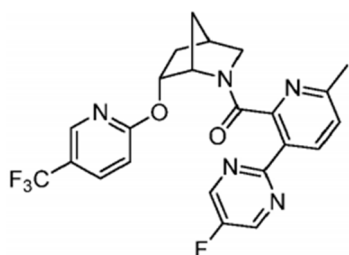


Ejemplo 322: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0808]**

25

30



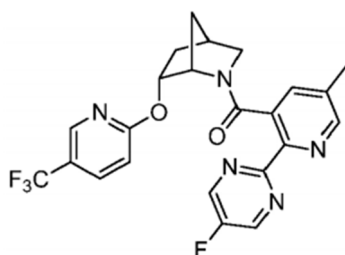
Ejemplo 323: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

35

**[0809]**

40

45



50

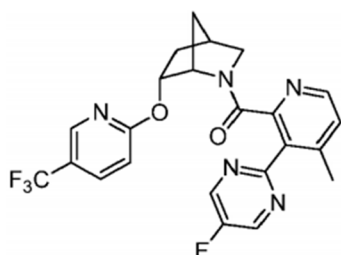
Ejemplo 324: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0810]**

55

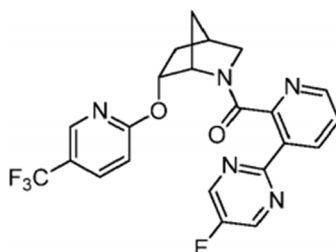
60

65



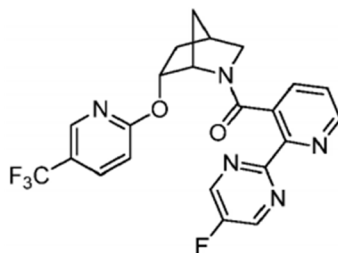
Ejemplo 325: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0811]



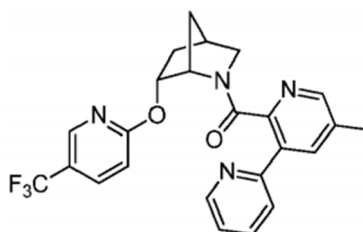
Ejemplo 326: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0812]



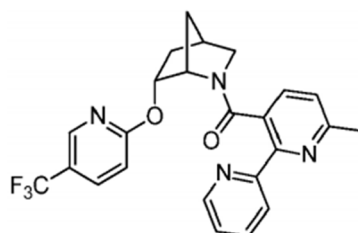
Ejemplo 327: (5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0813]



Ejemplo 328: (6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0814]



Ejemplo 329: (6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

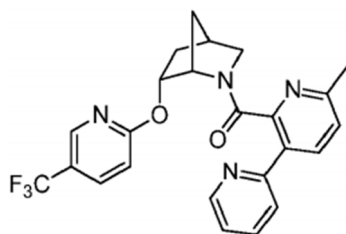
il)metanona.

**[0815]**

5

10

15



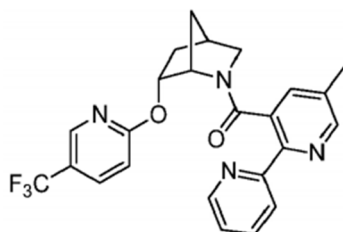
Ejemplo 330: (5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

20

**[0816]**

25

30



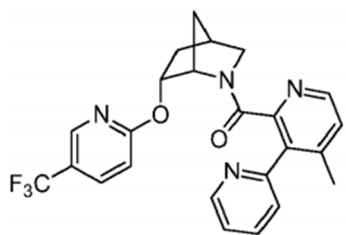
Ejemplo 331: (4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

35

**[0817]**

40

45



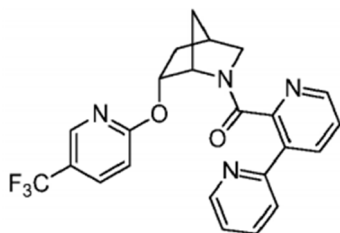
Ejemplo 332:[2,3'-bipiridin]-2'-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

50

**[0818]**

55

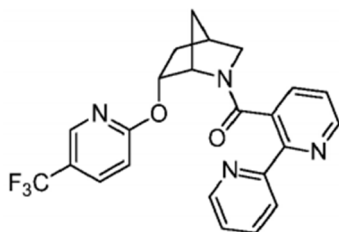
60



Ejemplo 333:[2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

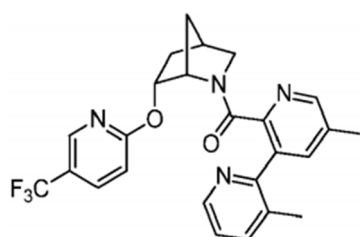
65

**[0819]**



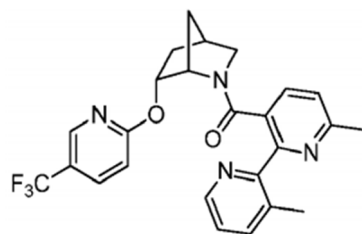
Ejemplo 334: (3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0820]**



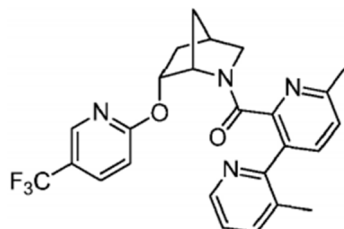
Ejemplo 335: (3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0821]**



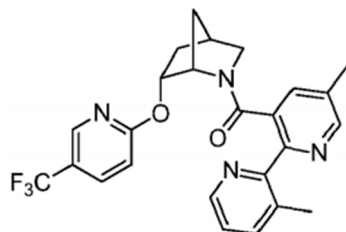
Ejemplo 336: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0822]**



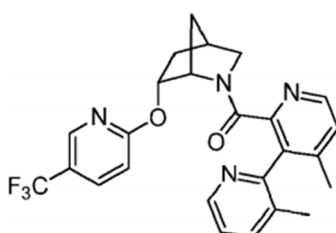
Ejemplo 337: (3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0823]**



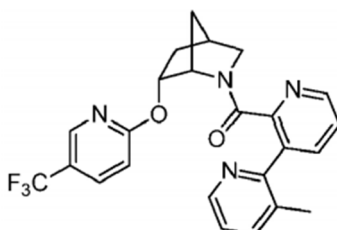
Ejemplo 338: (3,4'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0824]**



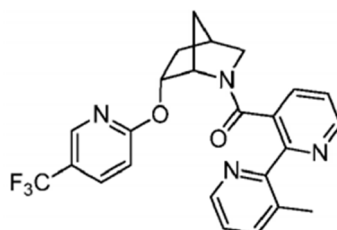
Ejemplo 339: (3-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0825]**



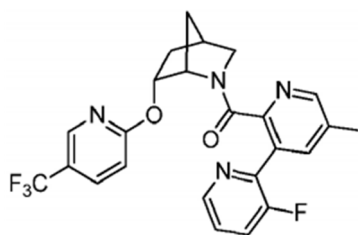
Ejemplo 340: (3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0826]**



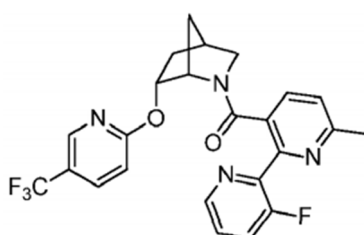
Ejemplo 341: (3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0827]**



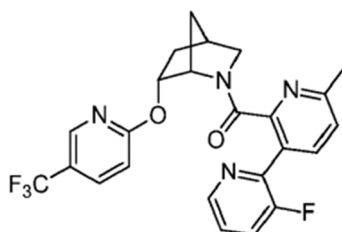
Ejemplo 342: (3'-fluoro-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0828]**



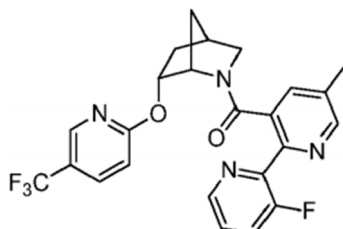
Ejemplo 343: (3-fluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0829]**



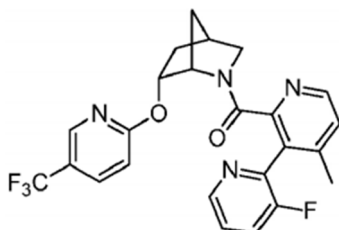
Ejemplo 344: (3-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0830]**



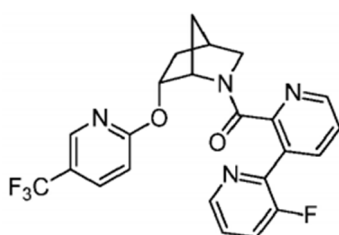
Ejemplo 345: (3-fluoro-4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0831]**



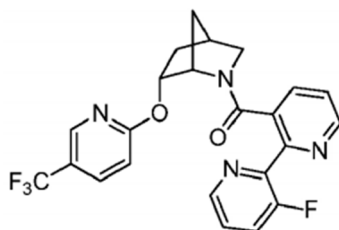
Ejemplo 346: (3-fluoro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0832]**



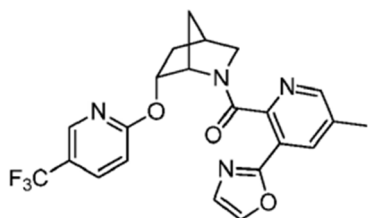
Ejemplo 347: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0833]**



Ejemplo 348: (5-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

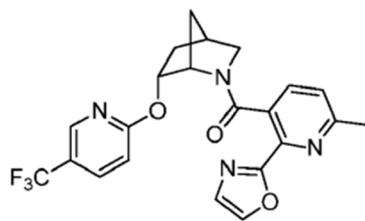
**[0834]**



Ejemplo 349: (6-metil-2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

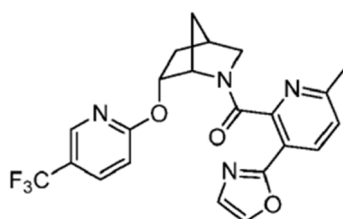
**[0835]**





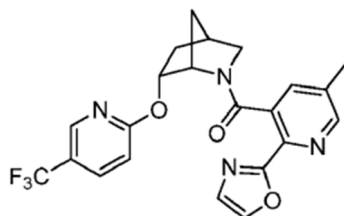
Ejemplo 350: (6-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0836]**



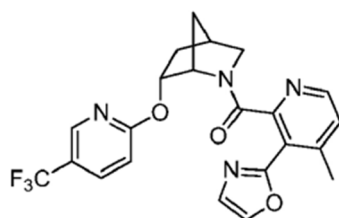
Ejemplo 351: (5-metil-2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0837]**



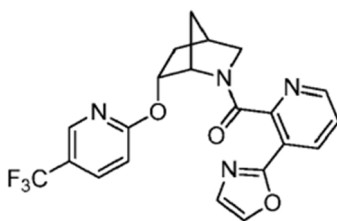
Ejemplo 352: (4-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0838]**



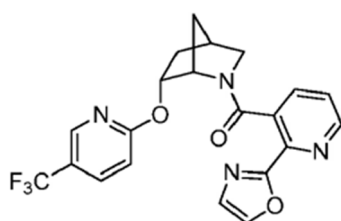
Ejemplo 353: (3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0839]**



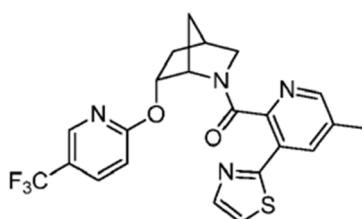
Ejemplo 354: (2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0840]



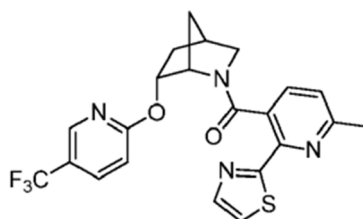
Ejemplo 355: (5-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0841]



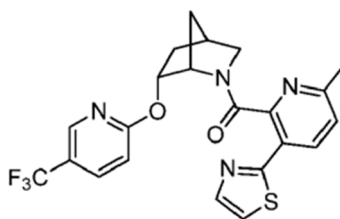
Ejemplo 356: (6-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0842]



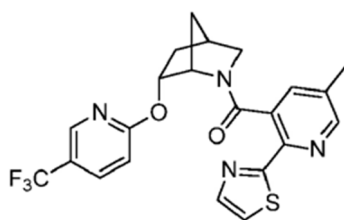
Ejemplo 357: (6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0843]



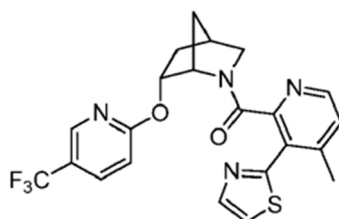
Ejemplo 358: (5-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0844]



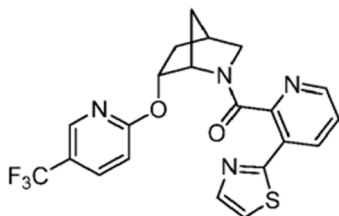
Ejemplo 359: (4-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0845]



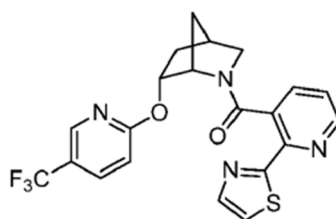
Ejemplo 360: (3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0846]



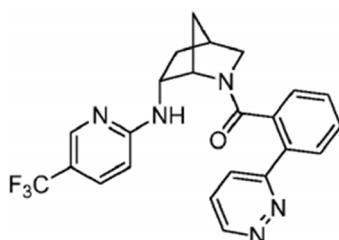
Ejemplo 361: (2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0847]



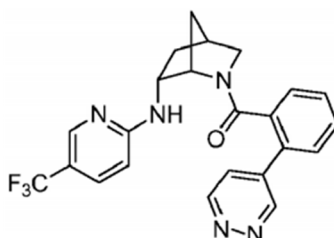
Ejemplo 362: (2-(piridazin-3-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0848]



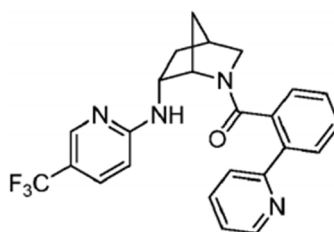
Ejemplo 363: (2-(piridazin-4-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0849]



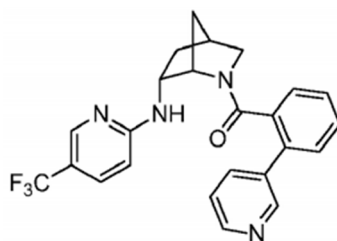
Ejemplo 364: (2-(piridin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0850]



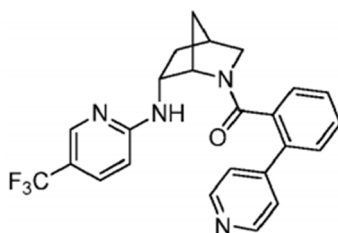
Ejemplo 365: (2-(piridin-3-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0851]



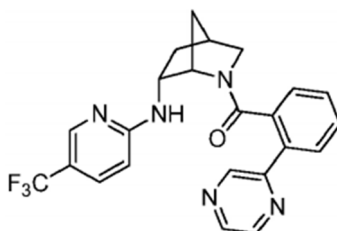
Ejemplo 366: (2-(piridin-4-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0852]



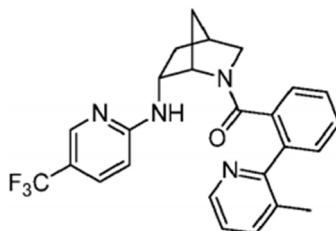
Ejemplo 367: (2-(pirazin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0853]



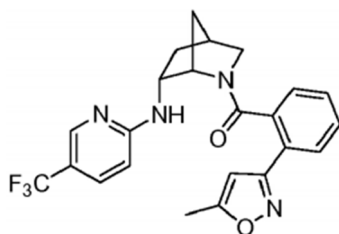
Ejemplo 368: (2-(3-metilpiridin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0854]



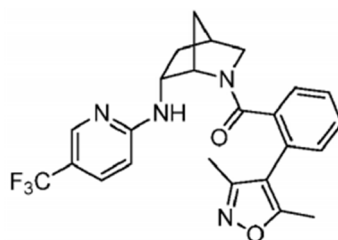
Ejemplo 369: (2-(5-metilisoxazol-3-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0855]



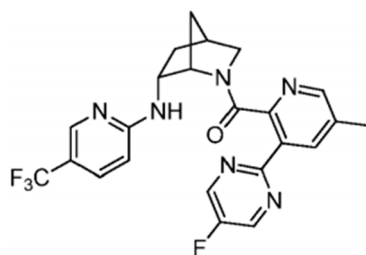
Ejemplo 370: (2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0856]**



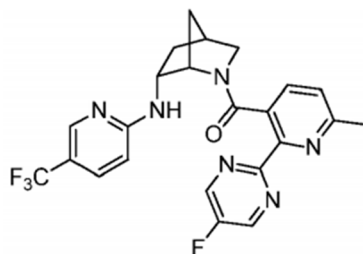
Ejemplo 371: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0857]**



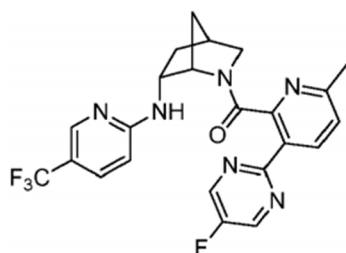
Ejemplo 372: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0858]**



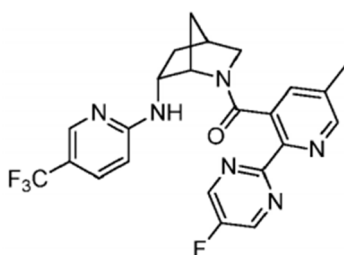
Ejemplo 373: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0859]**



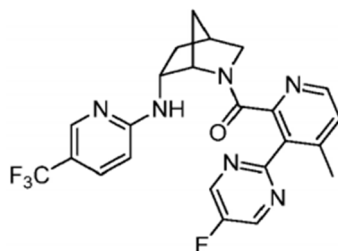
Ejemplo 374: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0860]**



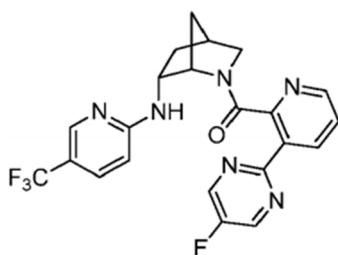
Ejemplo 375: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0861]**



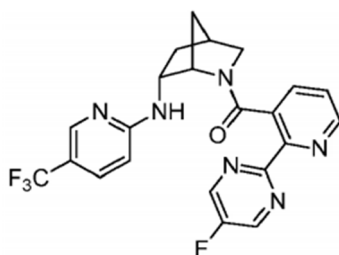
Ejemplo 376: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0862]**



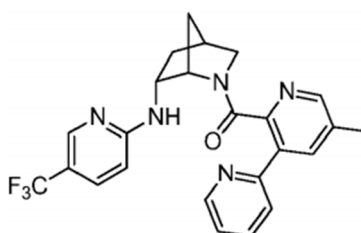
Ejemplo 377: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0863]**



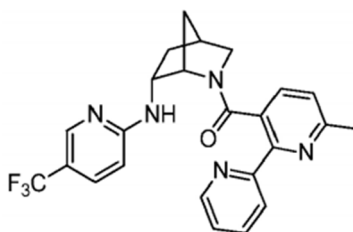
Ejemplo 378: (5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0864]**



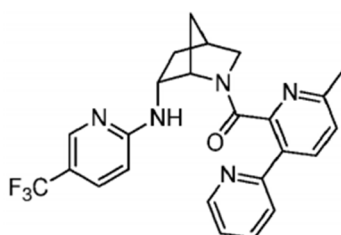
Ejemplo 379: (6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0865]**



Ejemplo 380: (6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

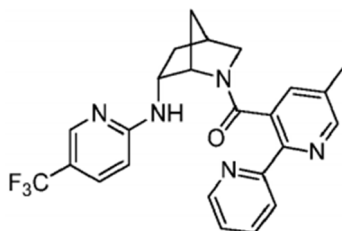
**[0866]**



Ejemplo 381: (5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

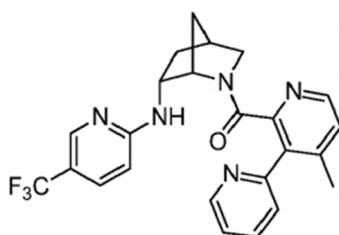
**[0867]**





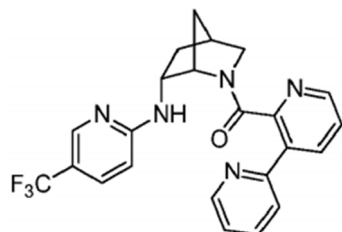
Ejemplo 382: (4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0868]**



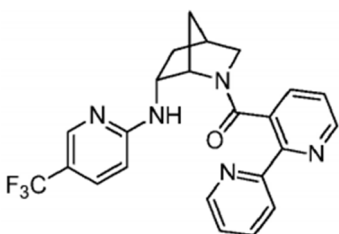
Ejemplo 383: [2,3'-bipiridin]-2'-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0869]**



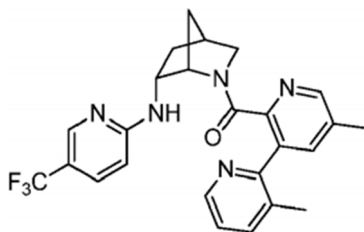
Ejemplo 384: [2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0870]**



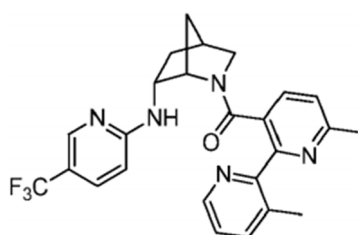
Ejemplo 385: (3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0871]**



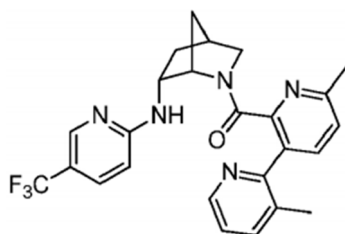
Ejemplo 386: (3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0872]**



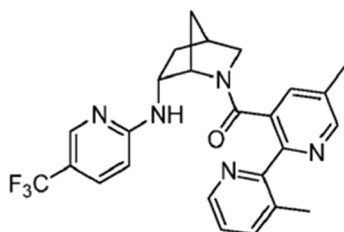
Ejemplo 387: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0873]**



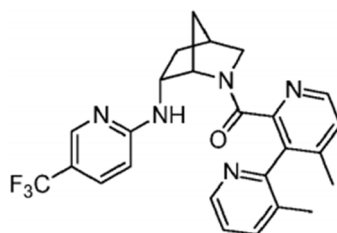
Ejemplo 388: (3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0874]**



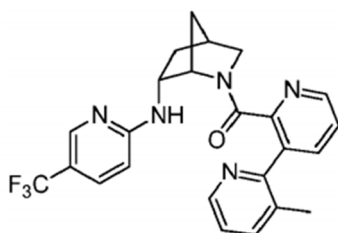
Ejemplo 389: (3,4'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0875]**



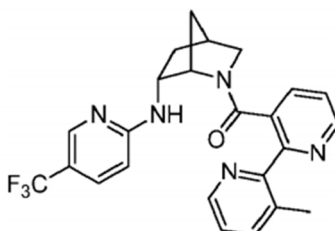
Ejemplo 390: (3-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0876]**



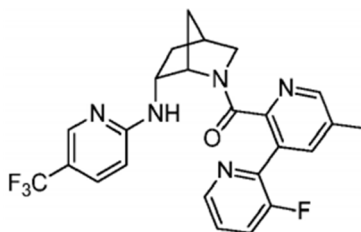
Ejemplo 391: (3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0877]**



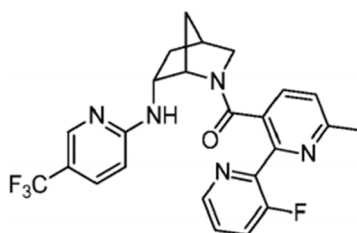
Ejemplo 392: (3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0878]**



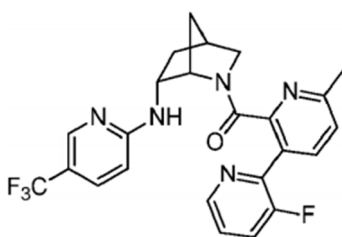
Ejemplo 393: (3'-fluoro-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0879]**



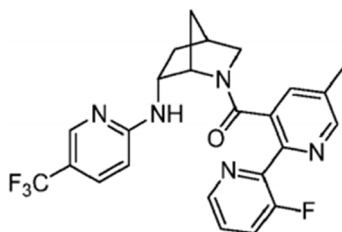
Ejemplo 394: (3-fluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0880]**



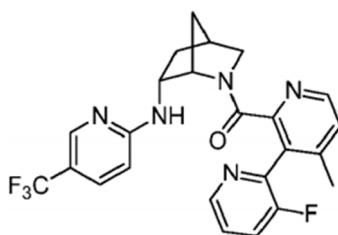
Ejemplo 395: (3'-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0881]**



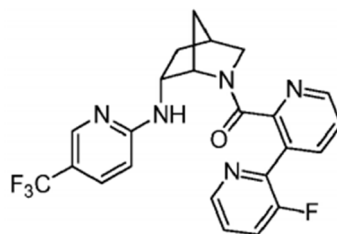
Ejemplo 396: (3-fluoro-4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0882]**



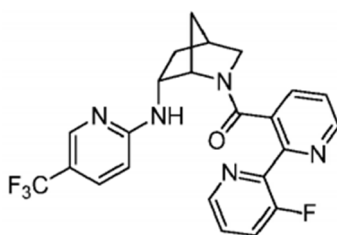
Ejemplo 397: (3-fluoro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0883]**



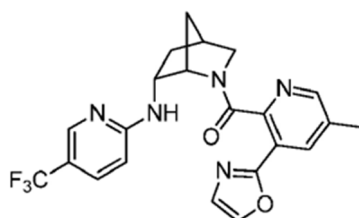
Ejemplo 398: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0884]**



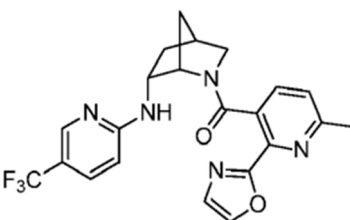
Ejemplo 399: (5-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0885]**



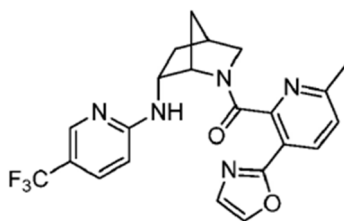
Ejemplo 400: (6-metil-2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0886]**



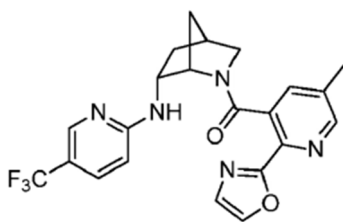
Ejemplo 401: (6-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0887]**



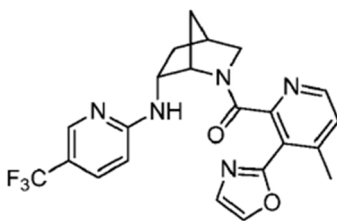
Ejemplo 402: (5-metil-2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0888]**



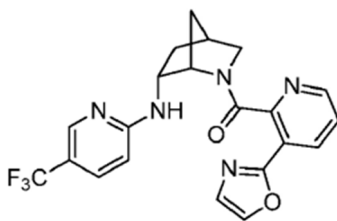
Ejemplo 403: (4-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0889]**



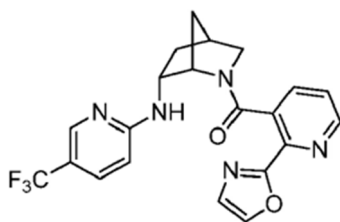
Ejemplo 404: (3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0890]**



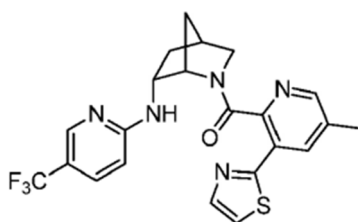
Ejemplo 405: (2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0891]**



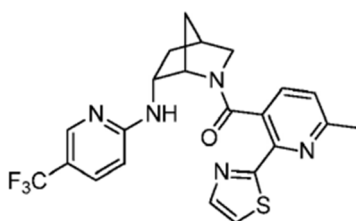
Ejemplo 406: (5-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0892]**



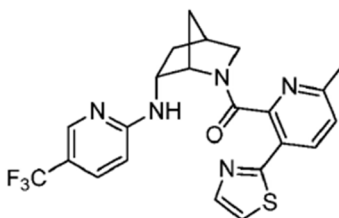
Ejemplo 407: (6-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0893]**



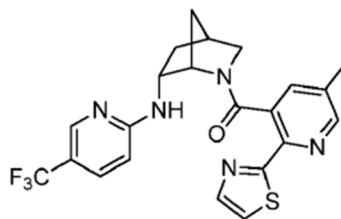
Ejemplo 408: (6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0894]**



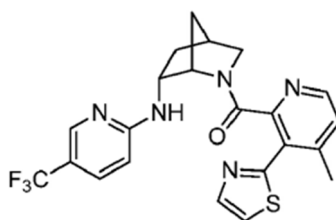
Ejemplo 409: (5-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0895]**



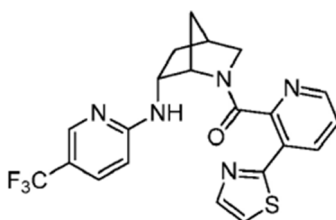
Ejemplo 410: (4-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0896]



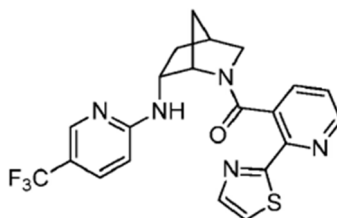
Ejemplo 411: (3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

[0897]



Ejemplo 412: (2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

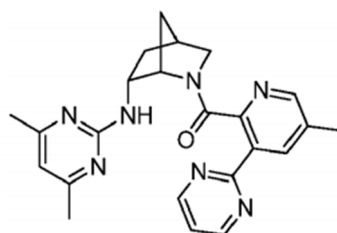
[0898]



Ejemplo 413: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

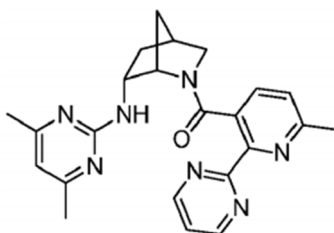
[0899]





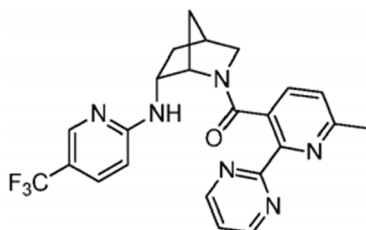
Ejemplo 414: ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0900]**



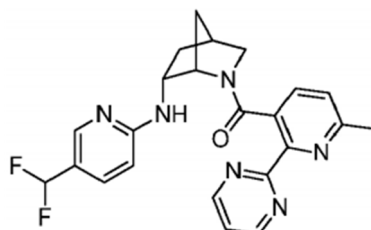
Ejemplo 415: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[0901]**



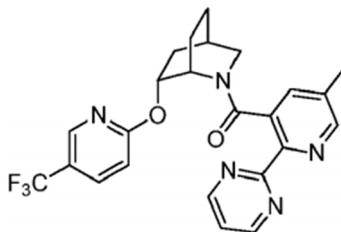
Ejemplo 416: ((1S,4S,6R)-6-((5-(diaurometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0902]**



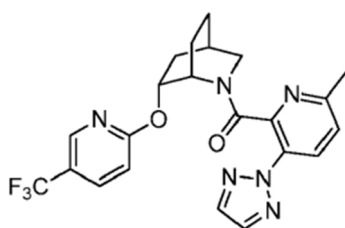
Ejemplo 417: (5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0903]**



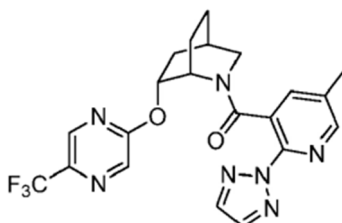
Ejemplo 418: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0904]**



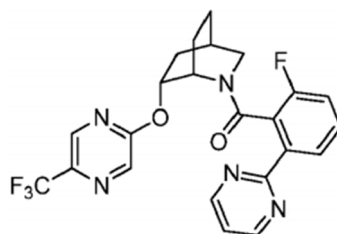
Ejemplo 419: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0905]**



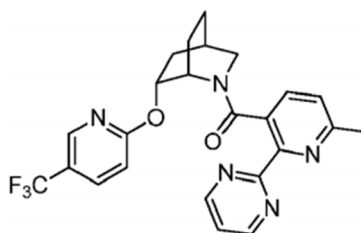
Ejemplo 420: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0906]**

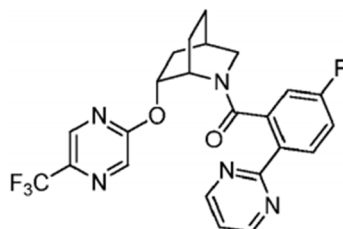


**[0907]** Preparado de forma análoga al Ejemplo 77 sustituyendo el intermedio A-40 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para  $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ , 473,2; m/z encontrado, 474,2  $[M+H]^+$ . La CLAR analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5  $\mu$ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100 % de ACN en 20 mM  $NH_4OH$  durante 8 min y luego se mantuvo en 100 % ACN durante 3 min, a un caudal de 1 mL/min (Temperatura = 45 °C).  $T_r$  = 6,79 min (rotámetro principal) a 254 nm.

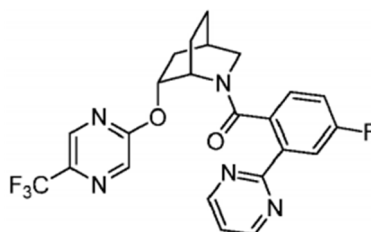
Ejemplo 421: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0908]**

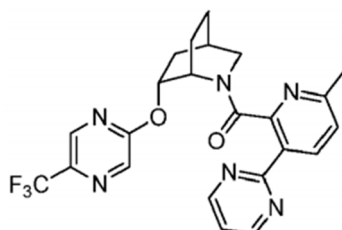
Ejemplo 422: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0909]**

Ejemplo 423: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

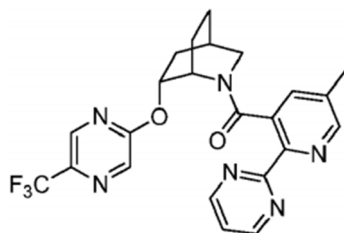
**[0910]**

Ejemplo 424: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0911]**

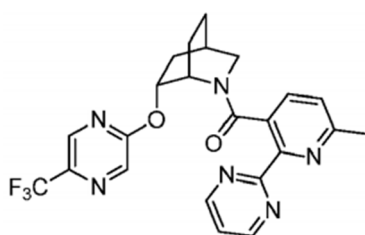
Ejemplo 425: (5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0912]**



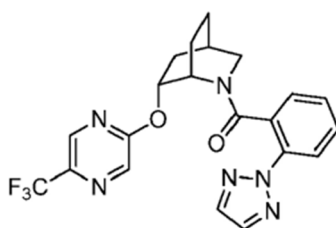
Ejemplo 426: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0913]**



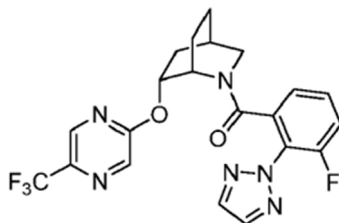
Ejemplo 427: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0914]**



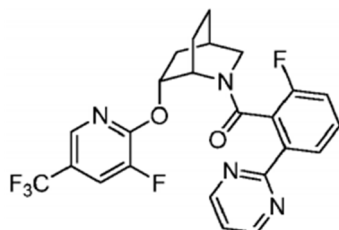
Ejemplo 428: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0915]**



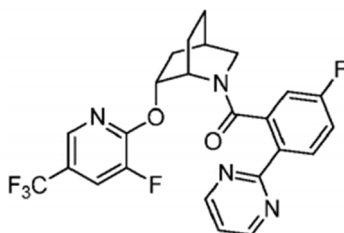
Ejemplo 429: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0916]**



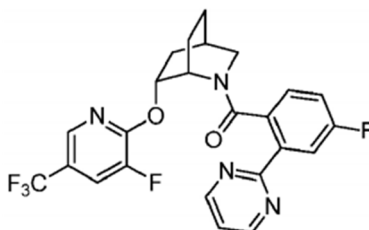
Ejemplo 430: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0917]**



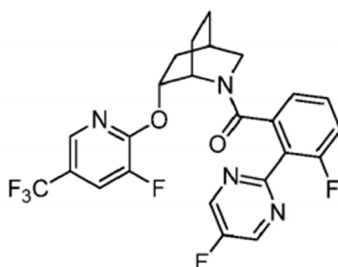
Ejemplo 431: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0918]**



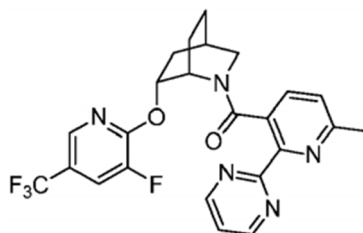
Ejemplo 432: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0919]**



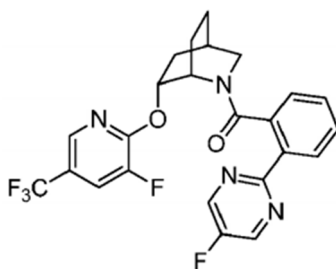
Ejemplo 433: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0920]**



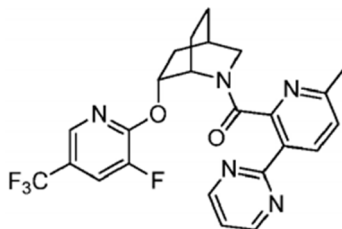
Ejemplo 434: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0921]**



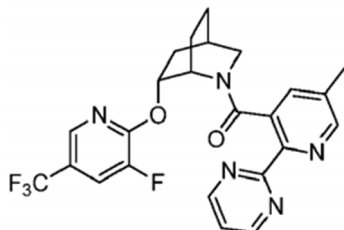
Ejemplo 435: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0922]**



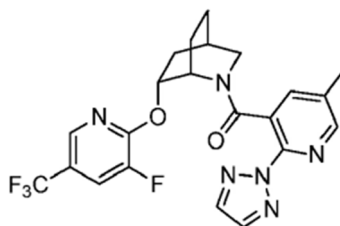
Ejemplo 436: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0923]**



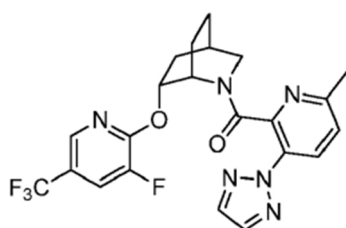
Ejemplo 437: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0924]**



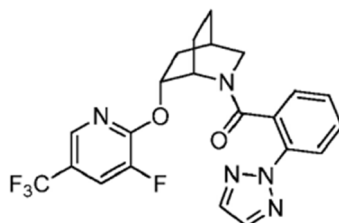
Ejemplo 438: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0925]**



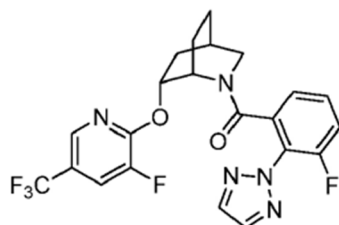
Ejemplo 439: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0926]**



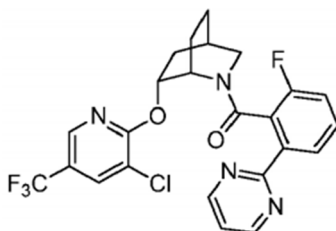
Ejemplo 440: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0927]**



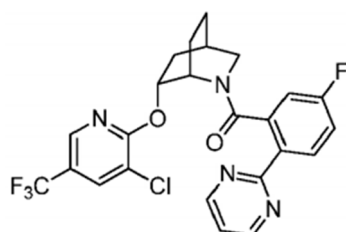
Ejemplo 441: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0928]**



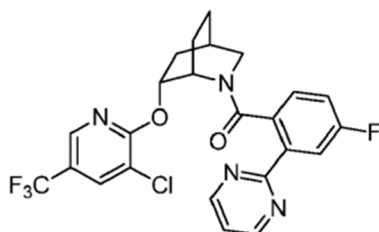
Ejemplo 442: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0929]**



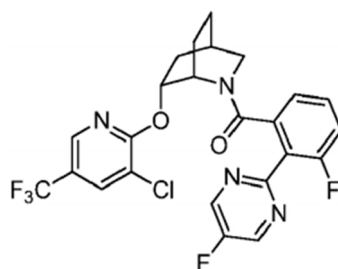
Ejemplo 443: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0930]**



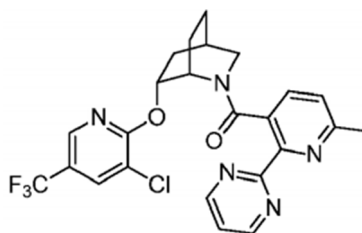
Ejemplo 444: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0931]**

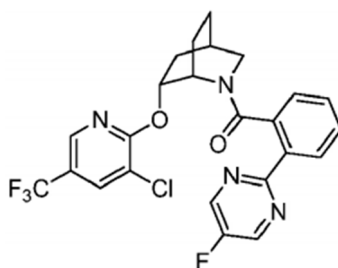


Ejemplo 445: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

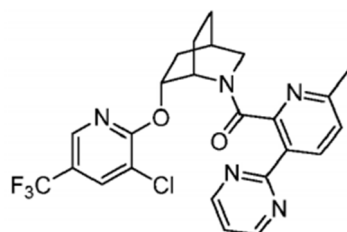


**[0932]**

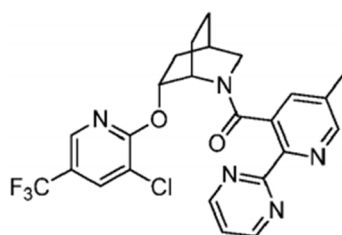
Ejemplo 446: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0933]**

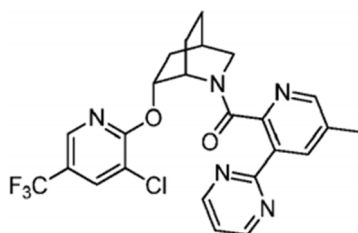
Ejemplo 447: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0934]**

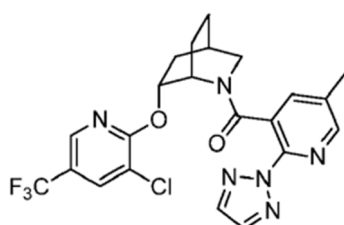
Ejemplo 448: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0935]**

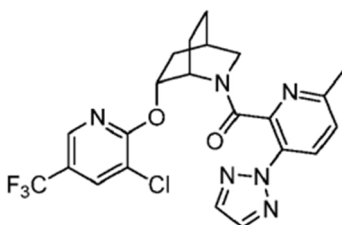
Ejemplo 449: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0936]**

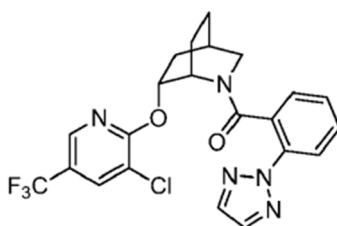
Ejemplo 450: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0937]**

Ejemplo 451: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

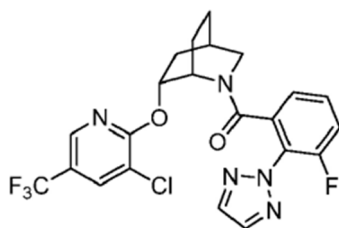
**[0938]**

Ejemplo 452: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0939]**

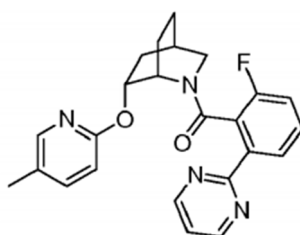
Ejemplo 453: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

**[0940]**



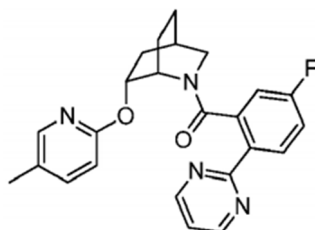
Ejemplo 454: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0941]**



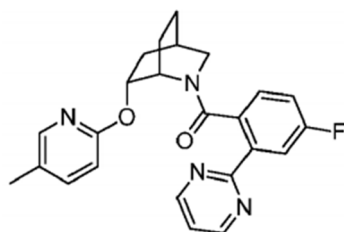
Ejemplo 455: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0942]**



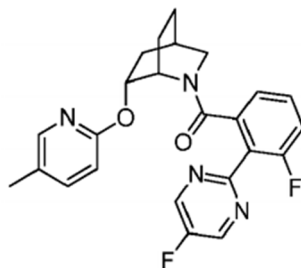
Ejemplo 456: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0943]**



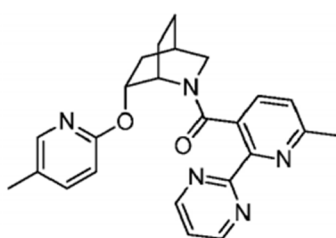
Ejemplo 457: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0944]**



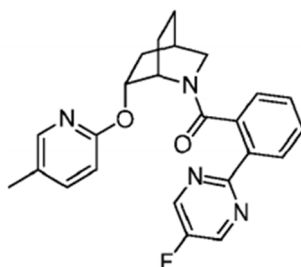
Ejemplo 458: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridm-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0945]**



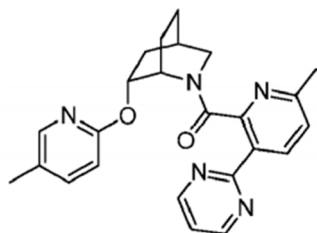
Ejemplo 459: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0946]**



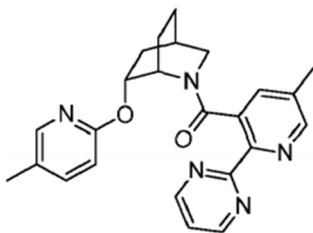
Ejemplo 460: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridm-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0947]**



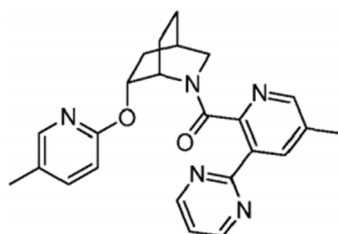
Ejemplo 461: (5-metil-2-(pirimidm-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidm-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0948]**



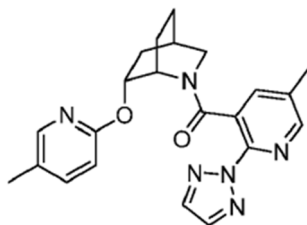
Ejemplo 462: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0949]**



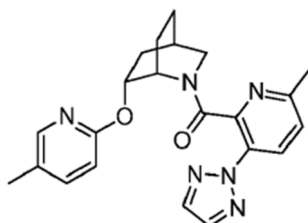
Ejemplo 463: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0950]**



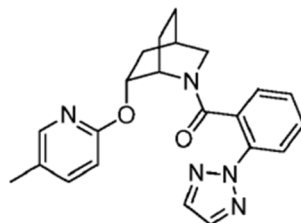
Ejemplo 464: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0951]**



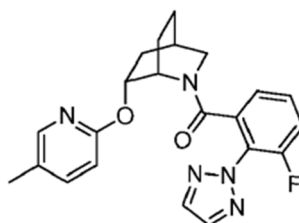
Ejemplo 465: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0952]**



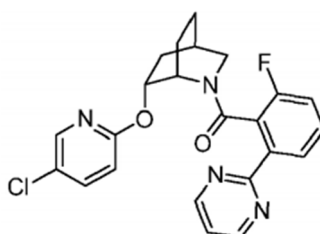
Ejemplo 466: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-ilo)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0953]



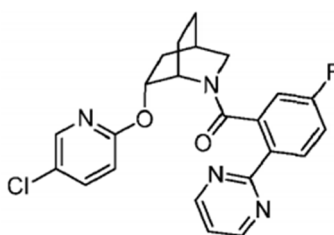
Ejemplo 467: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0954]



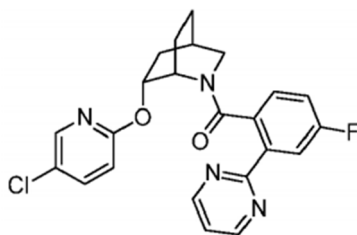
Ejemplo 468: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0955]



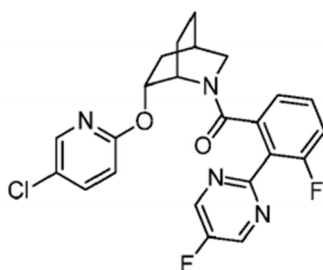
Ejemplo 469: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0956]



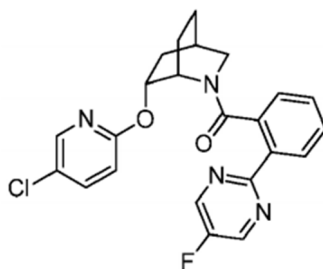
Ejemplo 470: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0957]



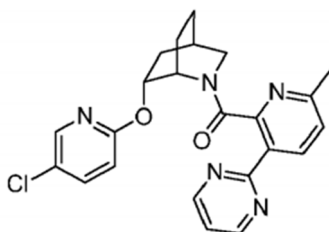
Ejemplo 471: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0958]



Ejemplo 472: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

[0959]

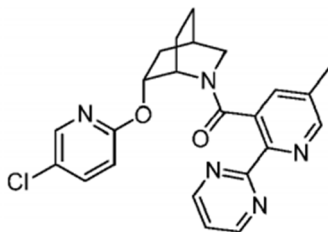


Ejemplo 473: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0960]**

5

10

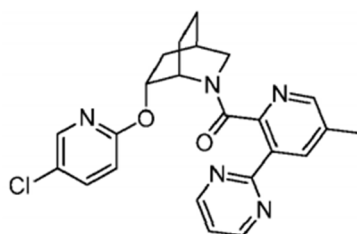


15 Ejemplo 474: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0961]**

20

25



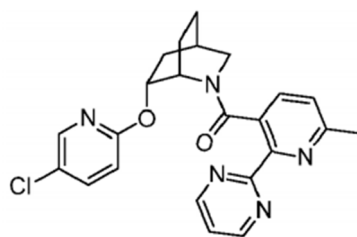
30

Ejemplo 475: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0962]**

35

40



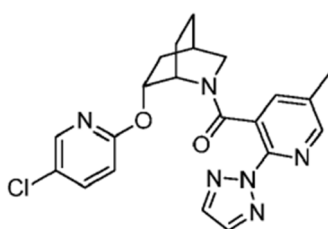
45

50 Ejemplo 476: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0963]**

55

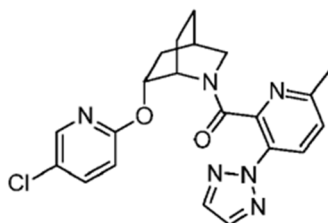
60



65 Ejemplo 477: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

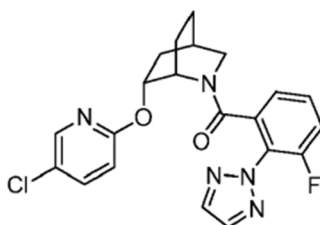


[0964]



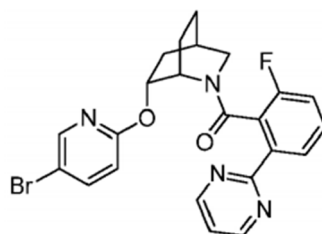
Ejemplo 478: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

[0965]



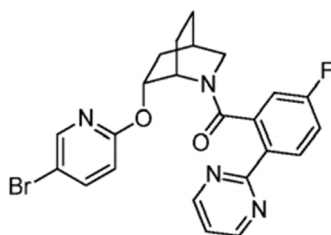
Ejemplo 479: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0966]



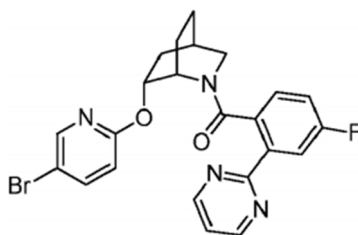
Ejemplo 480: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0967]



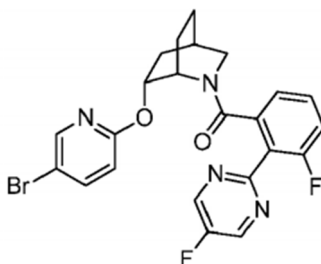
Ejemplo 481: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

[0968]



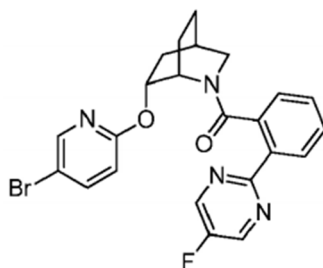
Ejemplo 482: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0969]**



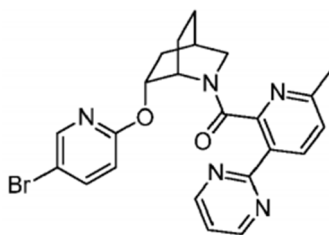
Ejemplo 483: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[0970]**



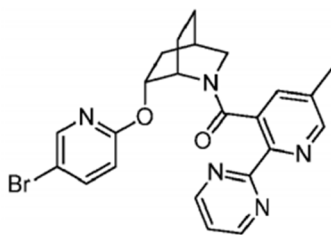
Ejemplo 484: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0971]**



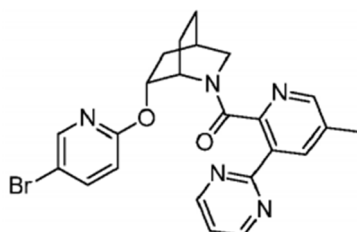
Ejemplo 485: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0972]**



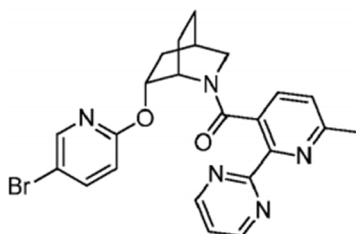
Ejemplo 486: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0973]**



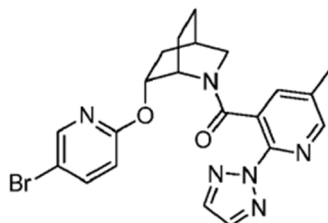
Ejemplo 487: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0974]**



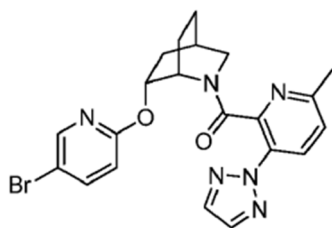
Ejemplo 488: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[0975]**



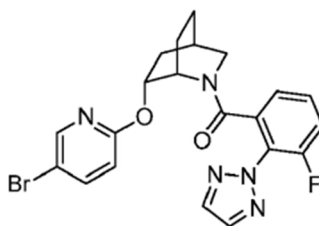
Ejemplo 489: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[0976]**



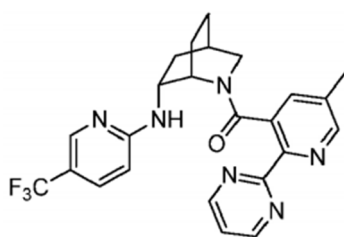
Ejemplo 490: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

[0977]



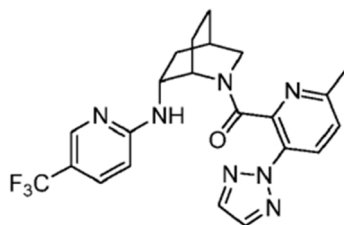
Ejemplo 491: (5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0978]



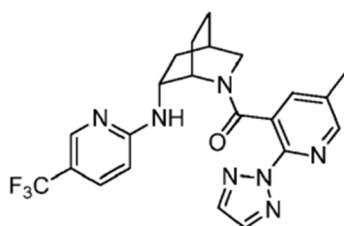
Ejemplo 492: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0979]



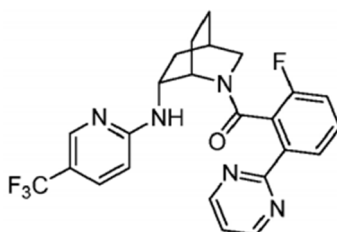
Ejemplo 493: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

[0980]



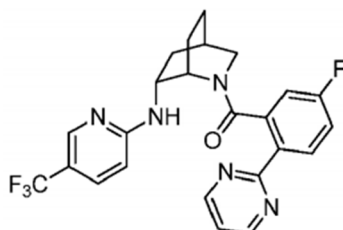
Ejemplo 494: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0981]**



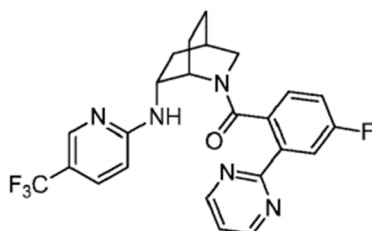
Ejemplo 495: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0982]**



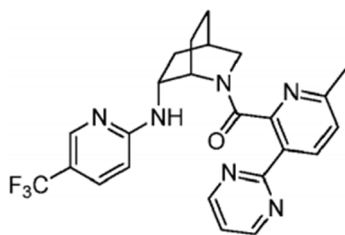
Ejemplo 496: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0983]**



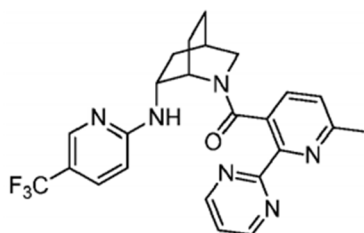
Ejemplo 497: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0984]**



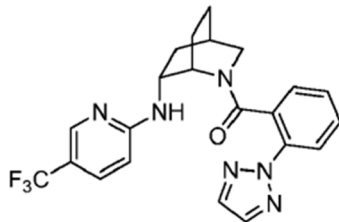
Ejemplo 498: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0985]**



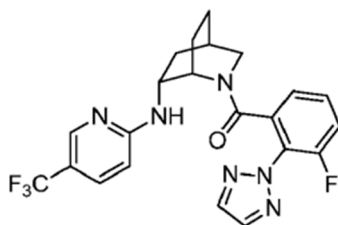
Ejemplo 499: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0986]**



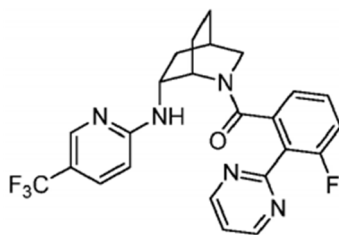
Ejemplo 500: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0987]**



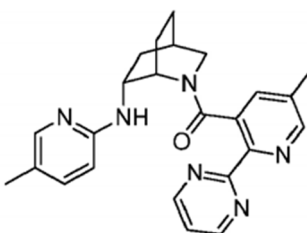
Ejemplo 501: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0988]**



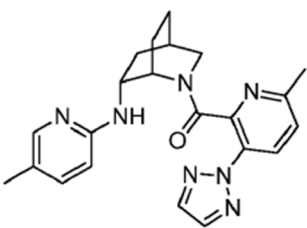
Ejemplo 502: (5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0989]**



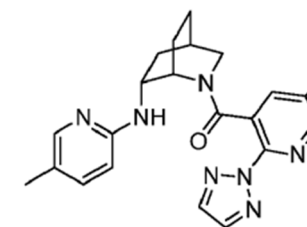
Ejemplo 503: (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0990]**



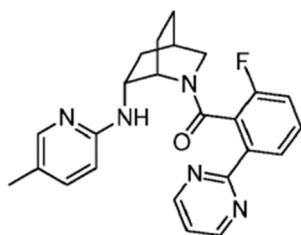
Ejemplo 504: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0991]**



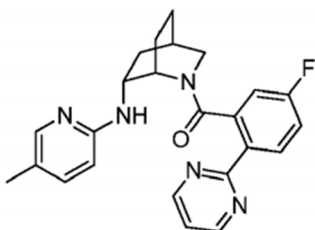
Ejemplo 505: (2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0992]**



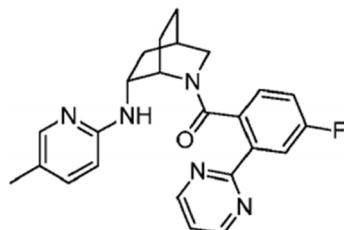
Ejemplo 506: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0993]**



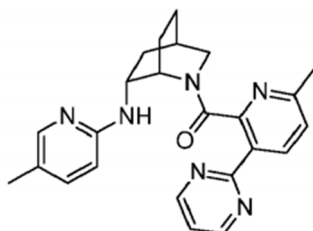
Ejemplo 507: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0994]**



Ejemplo 508: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

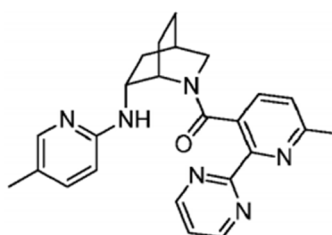
**[0995]**



Ejemplo 509: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabiciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

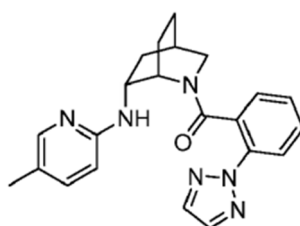
**[0996]**





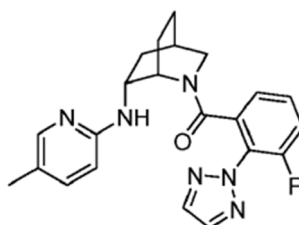
Ejemplo 510: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0997]**



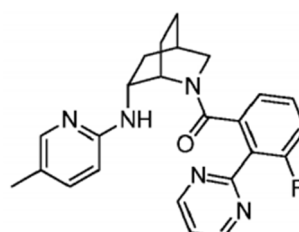
Ejemplo 511: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0998]**



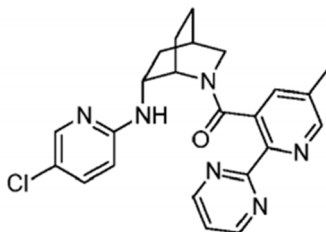
Ejemplo 512: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[0999]**



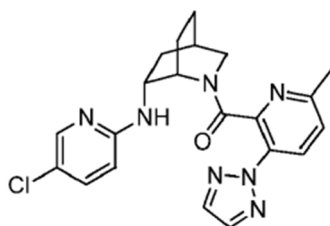
Ejemplo 513: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1000]**



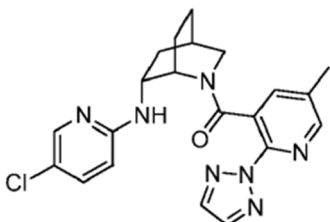
Ejemplo 514: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1001]**



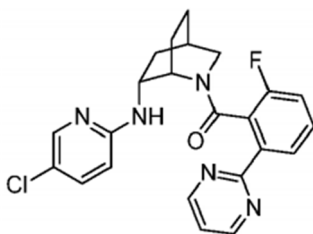
Ejemplo 515: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1002]**



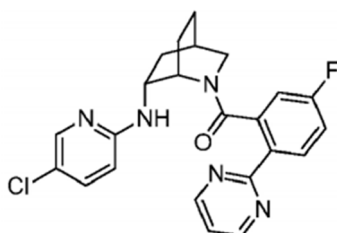
Ejemplo 516: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1003]**



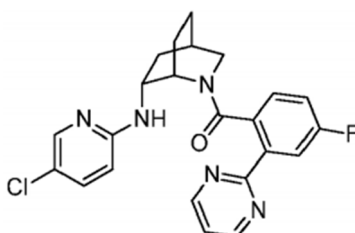
Ejemplo 517: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1004]**



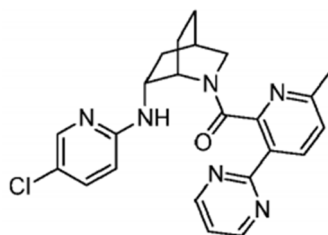
Ejemplo 518: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1005]**



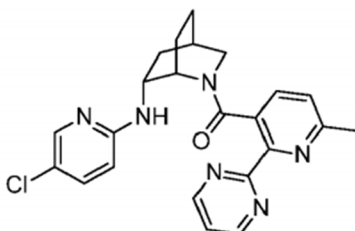
Ejemplo 519: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1006]**



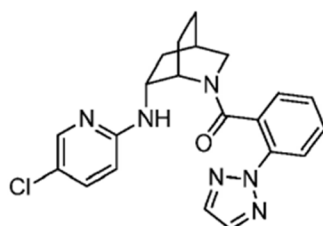
Ejemplo 520: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1007]**



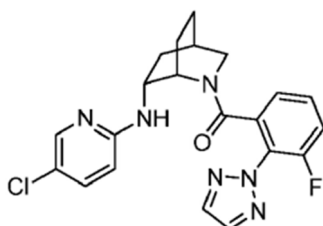
Ejemplo 521: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1008]**



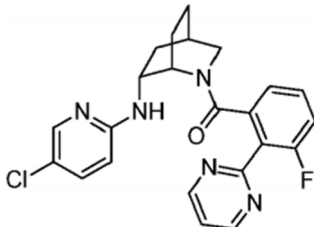
Ejemplo 522: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

**[1009]**



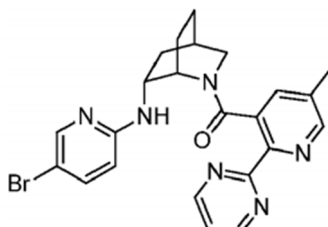
Ejemplo 523: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1010]**



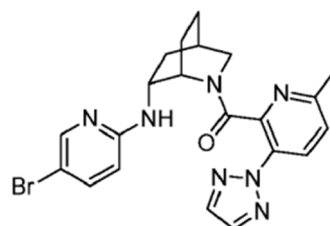
Ejemplo 524: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1011]**



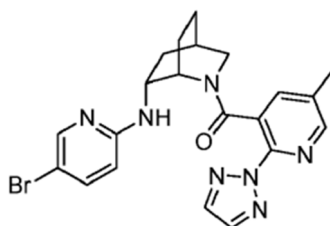
Ejemplo 525: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1012]**



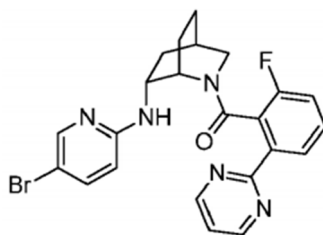
Ejemplo 526: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1013]**



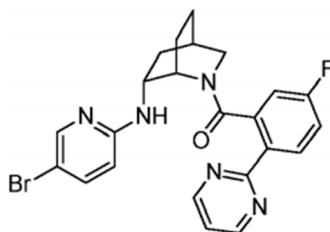
Ejemplo 527: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1014]**



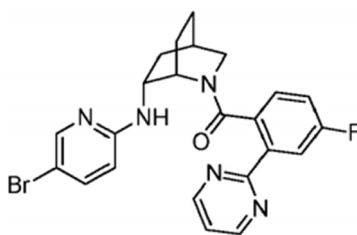
Ejemplo 528: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1015]**



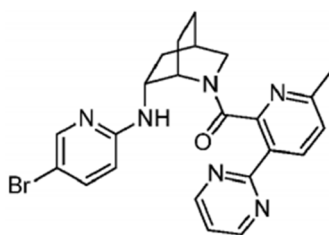
Ejemplo 529: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1016]**



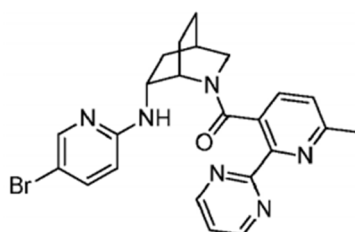
Ejemplo 530: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1017]**



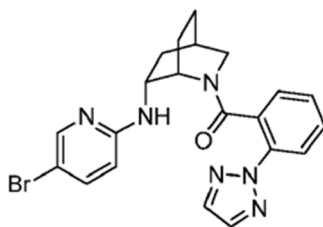
Ejemplo 531: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amo)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1018]**



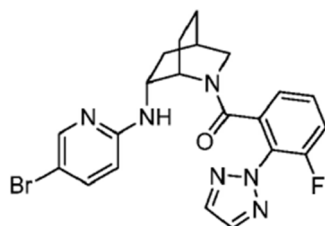
Ejemplo 532: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1019]**



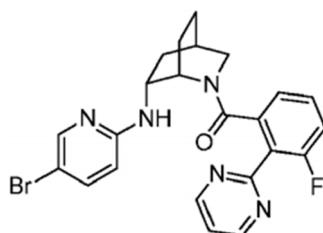
Ejemplo 533: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

**[1020]**



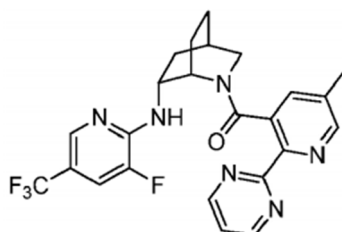
Ejemplo 534: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1021]**



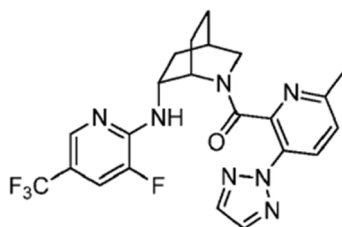
Ejemplo 535: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1022]**



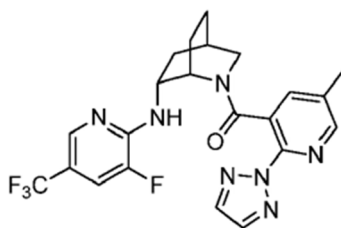
Ejemplo 536: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1023]**



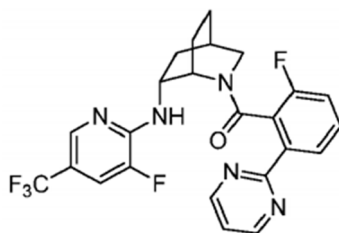
Ejemplo 537: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1024]**



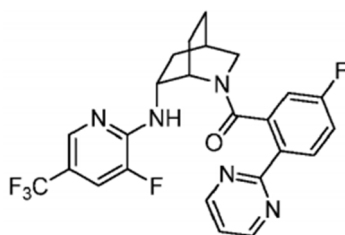
Ejemplo 538: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1025]**



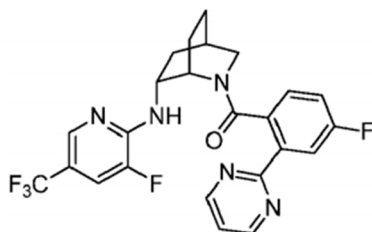
Ejemplo 539: (5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1026]**



Ejemplo 540: (4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

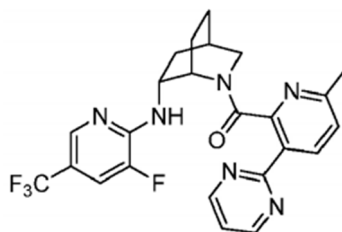
**[1027]**



Ejemplo 541: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

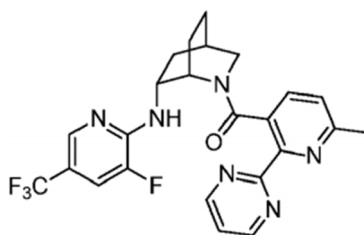
**[1028]**





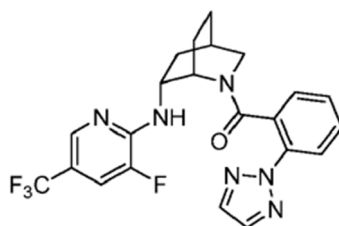
Ejemplo 542: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1029]**



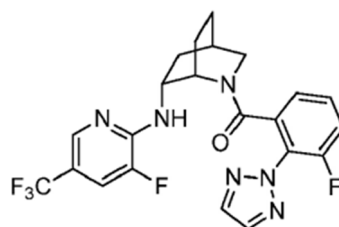
Ejemplo 543: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1030]**



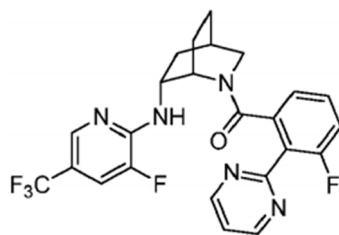
Ejemplo 544: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1031]**



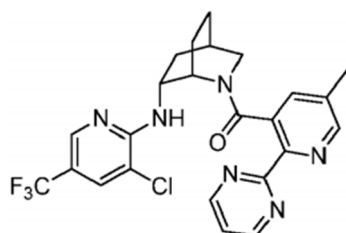
Ejemplo 545: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1032]**



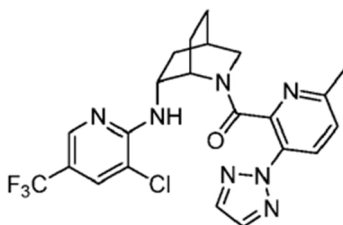
Ejemplo 546: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1033]**



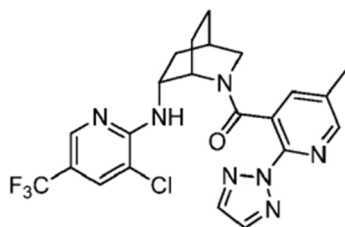
Ejemplo 547: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1034]**



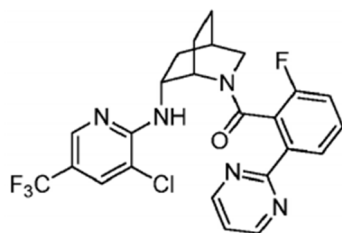
Ejemplo 548: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1035]**



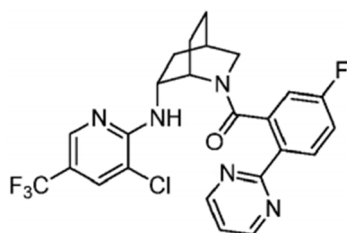
Ejemplo 549: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1036]**



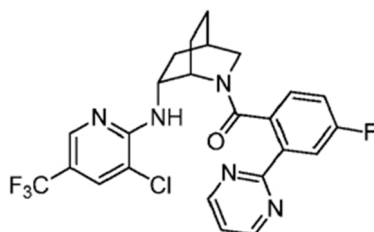
Ejemplo 550: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1037]**



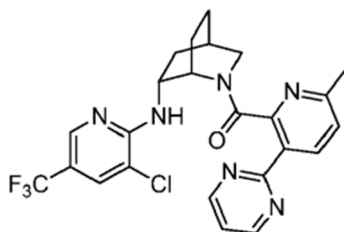
Ejemplo 551: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1038]**



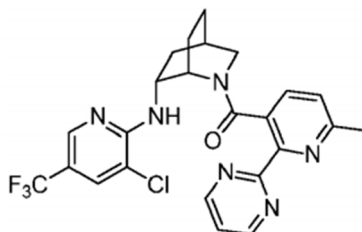
Ejemplo 552: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1039]**



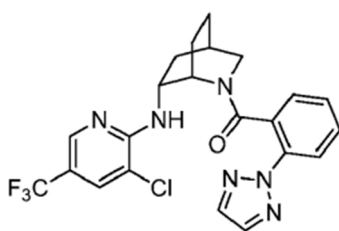
Ejemplo 553: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1040]**



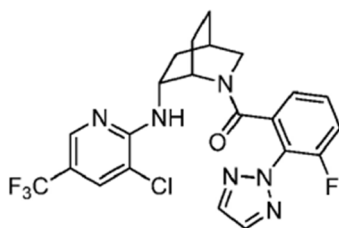
Ejemplo 554: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1041]**



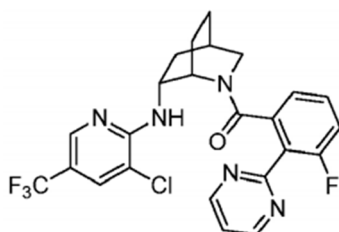
Ejemplo 555: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

**[1042]**



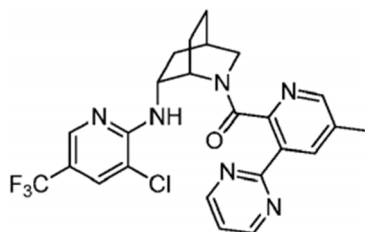
Ejemplo 556: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1043]**



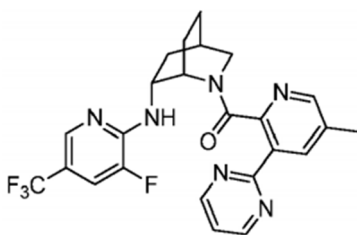
Ejemplo 557: ((1S,4R,6R)-6-((3-chloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1044]**



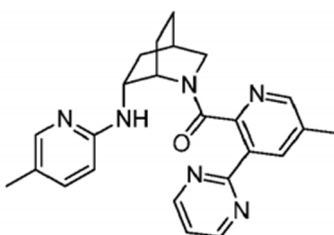
Ejemplo 558: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1045]**



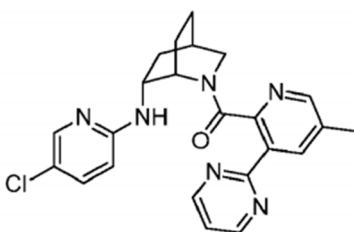
Ejemplo 559: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1046]**



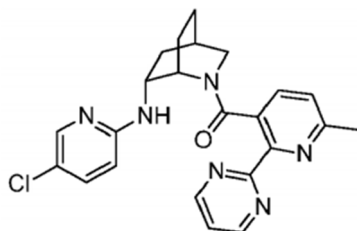
Ejemplo 560: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1047]**



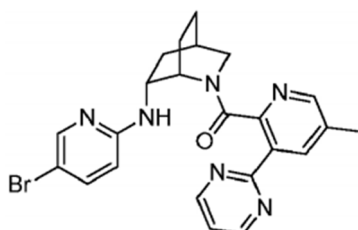
Ejemplo 561: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanona.

**[1048]**



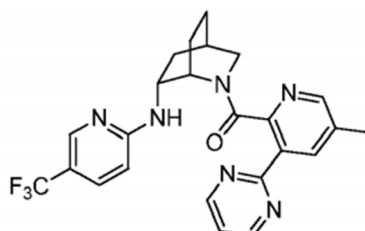
Ejemplo 562: ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.

**[1049]**



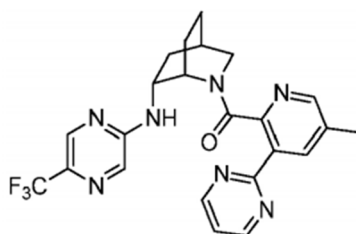
Ejemplo 563: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1050]**



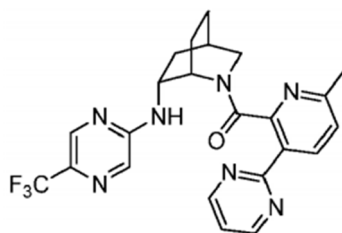
Ejemplo 564: (5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1051]**



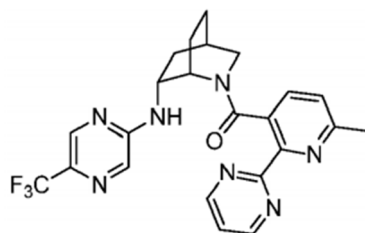
Ejemplo 565: (6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1052]**



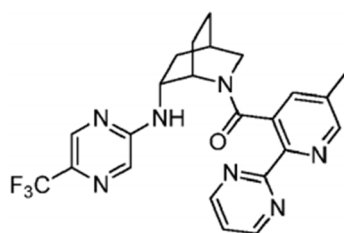
Ejemplo 566: (6-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1053]**



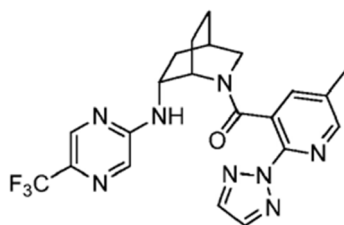
Ejemplo 567: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1054]**



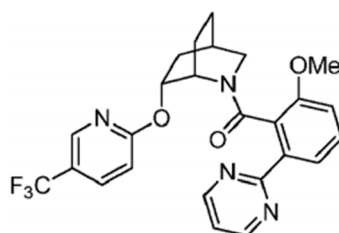
Ejemplo 568: (5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1055]**



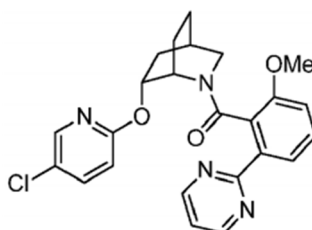
Ejemplo 569: (2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1056]**



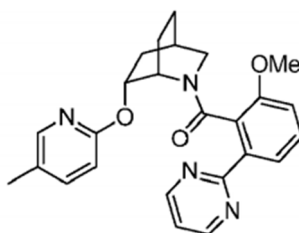
Ejemplo 570: ((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)(2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1057]**



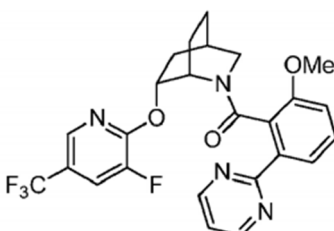
Ejemplo 571: (2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1058]**



Ejemplo 572: ((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

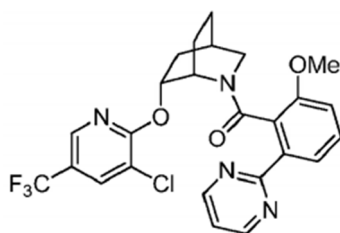
**[1059]**



Ejemplo 573: ((1S,4R,6R)-6-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-ilo)(2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

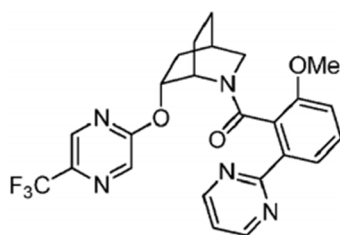
**[1060]**





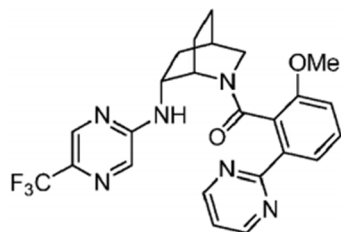
Ejemplo 574: (2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1061]**



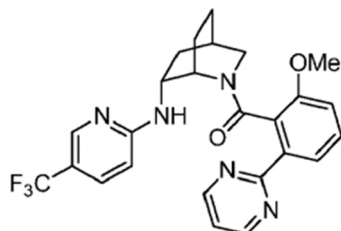
Ejemplo 575: (2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1062]**



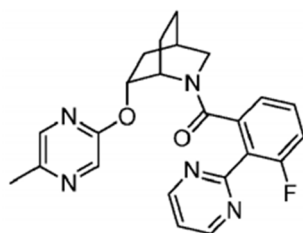
Ejemplo 576: (2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1063]**



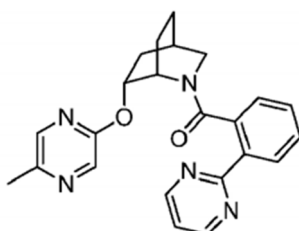
Ejemplo 577: (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1064]**



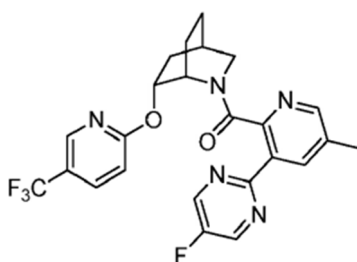
Ejemplo 578: ((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.

**[1065]**



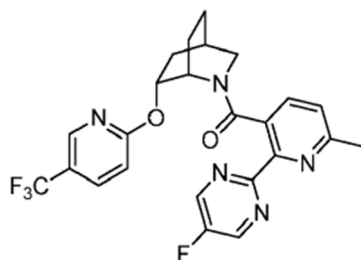
Ejemplo 579: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1066]**



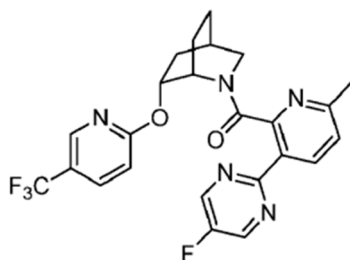
Ejemplo 580: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1067]**



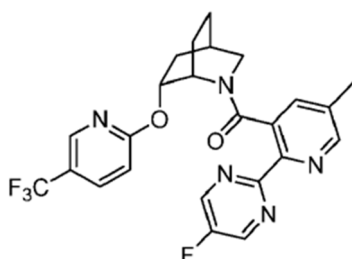
Ejemplo 581: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1068]**



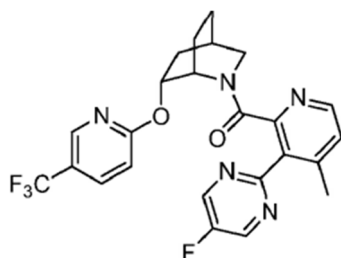
Ejemplo 582: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1069]**



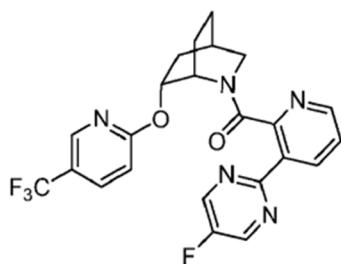
Ejemplo 583: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1070]**



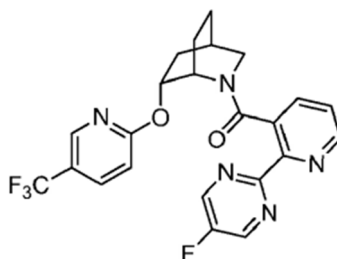
Ejemplo 584: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1071]**



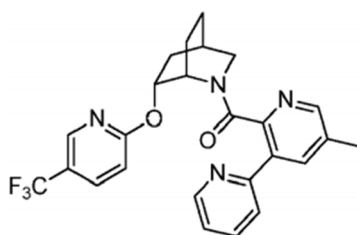
Ejemplo 585: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1072]**



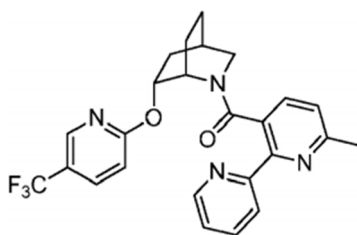
Ejemplo 586: (5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1073]**



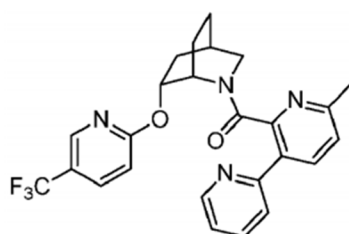
Ejemplo 587: (6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1074]**



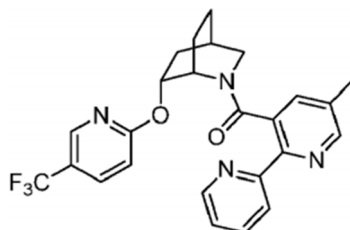
Ejemplo 588: (6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1075]**



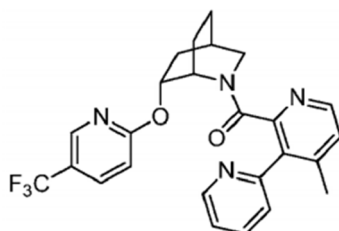
Ejemplo 589: (5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1076]**



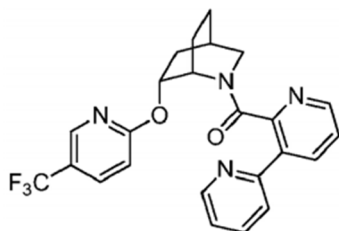
Ejemplo 590: (4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1077]**



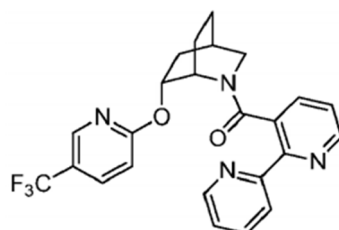
Ejemplo 591: [2,3'-bipiridin]-2'-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1078]**



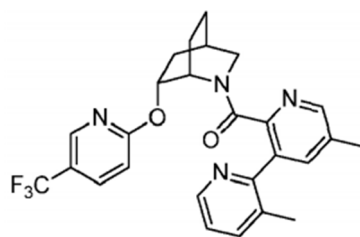
Ejemplo 592: [2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1079]**



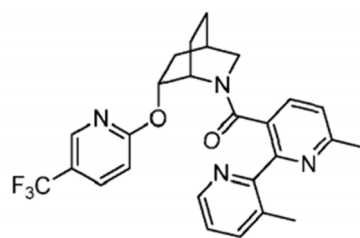
Ejemplo 593: (3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1080]**



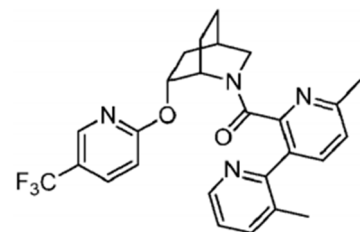
**[1081]** Ejemplo 594:  
azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

(3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-



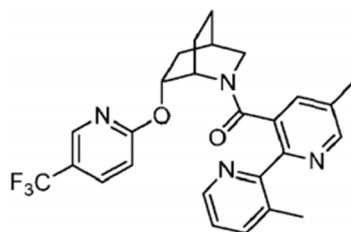
**[1082]** Ejemplo 595:  
azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

(3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-



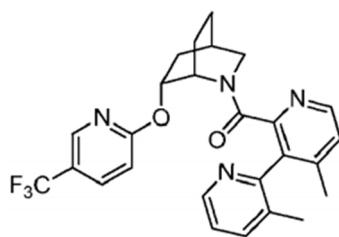
**[1083]** Ejemplo 596:  
azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

(3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-



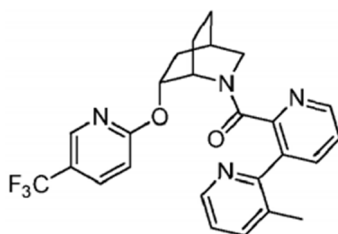
Ejemplo 597: (3,4'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1084]**



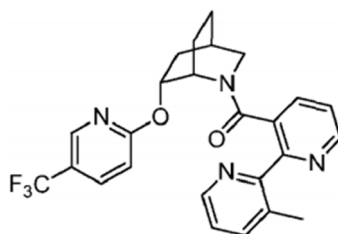
Ejemplo 598: (3-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1085]**



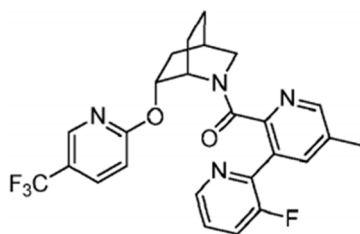
Ejemplo 599: (3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1086]**



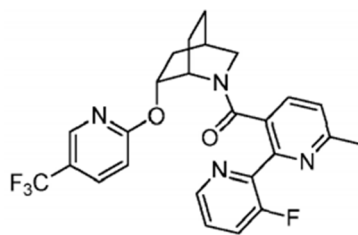
Ejemplo 600: (3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1087]**



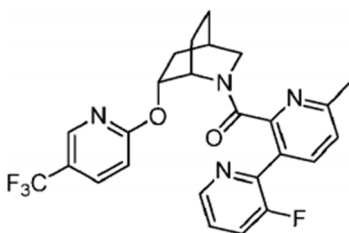
Ejemplo 601: (3'-fluoro-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1088]**



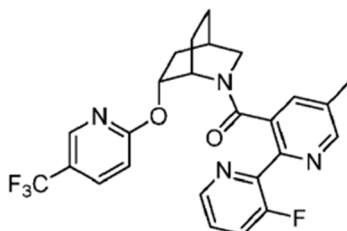
Ejemplo 602: (3-fluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1089]**



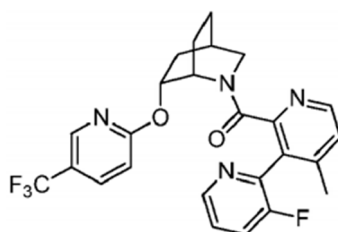
Ejemplo 603: (3'-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1090]**



Ejemplo 604: (3-fluoro-4'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

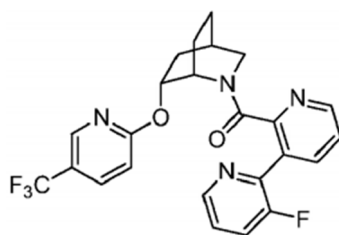
**[1091]**



Ejemplo 605: (3-fluoro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

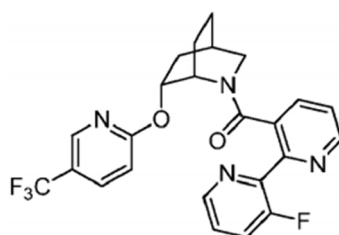
**[1092]**





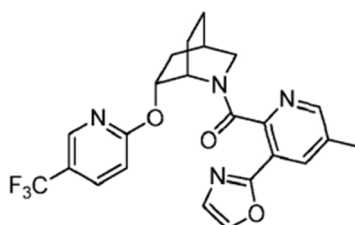
Ejemplo 606: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1093]**



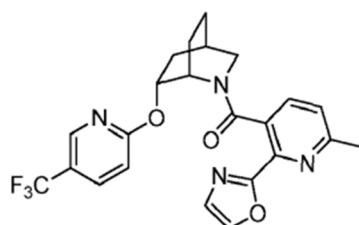
Ejemplo 607: (5-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1094]**



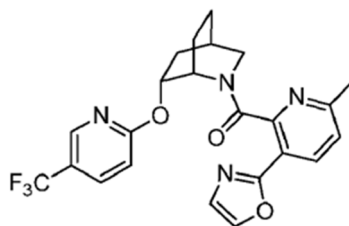
Ejemplo 608: (6-metil-2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1095]**



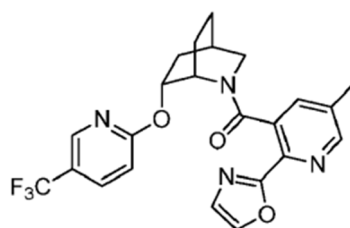
Ejemplo 609: (6-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1096]**



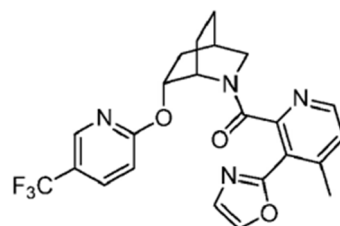
Ejemplo 610: (5-metil-2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1097]**



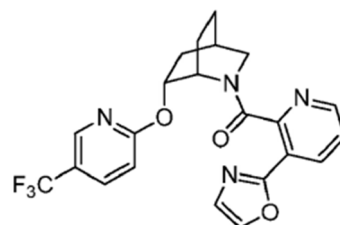
Ejemplo 611: (4-metil-3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1098]**



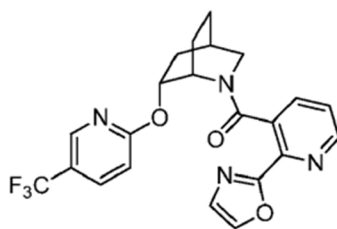
Ejemplo 612: 3-(oxazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1099]**



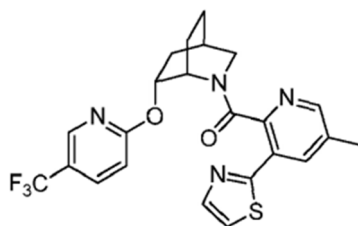
Ejemplo 613: (2-(oxazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1100]**



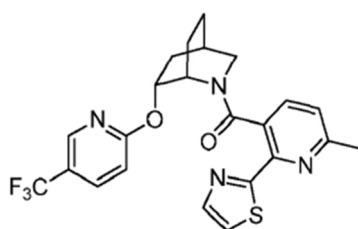
Ejemplo 614: 5-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1101]**



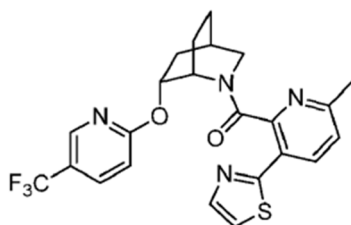
Ejemplo 615: (6-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1102]**



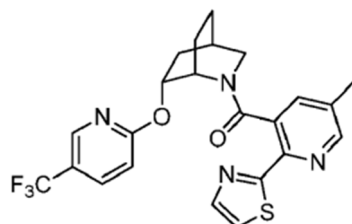
Ejemplo 616: (6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1103]**



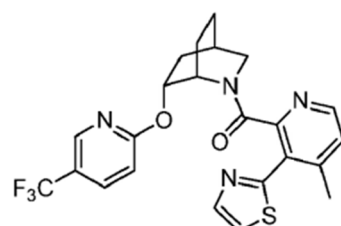
Ejemplo 617: (5-metil-2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1104]**



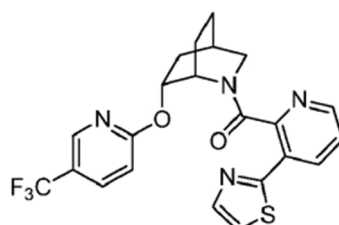
Ejemplo 618: (4-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1105]**



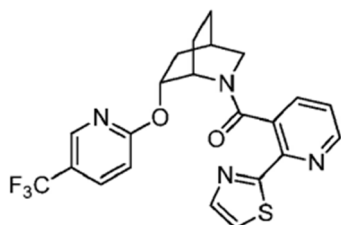
Ejemplo 619: (3-(tiazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1106]**



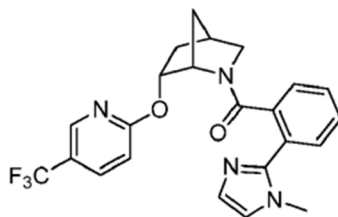
Ejemplo 620: (2-(tiazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1107]**



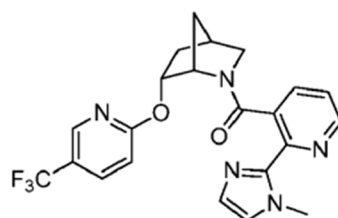
Ejemplo 621: (2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1108]**



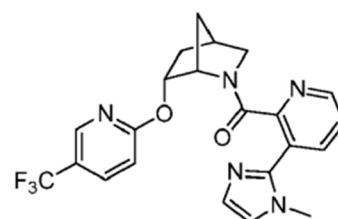
Ejemplo 622: (2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1109]**



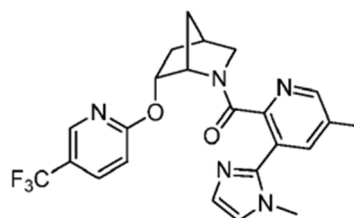
Ejemplo 623: (3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1110]**



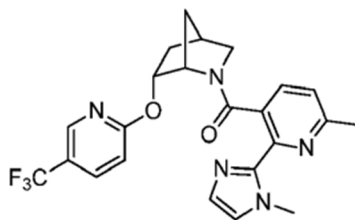
Ejemplo 624: (5-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1111]**



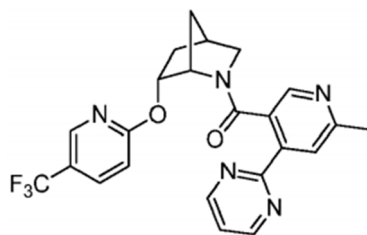
Ejemplo 625: (6-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1112]**



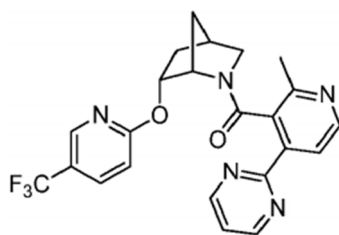
Ejemplo 626: (6-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1113]**



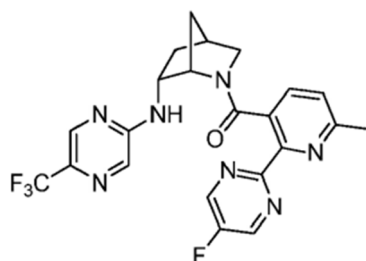
Ejemplo 627: (2-metil-4-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1114]**



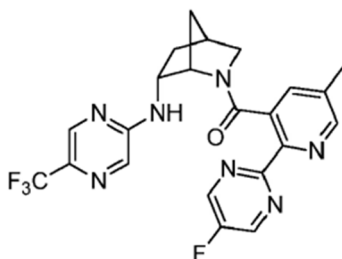
Ejemplo 628: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1115]**



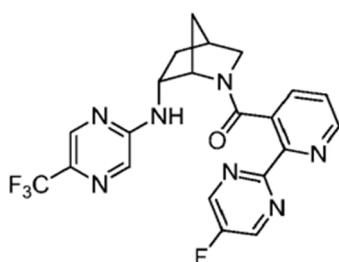
Ejemplo 629: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1116]**



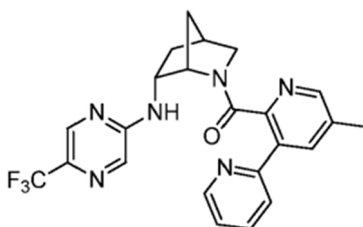
Ejemplo 630: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1117]**



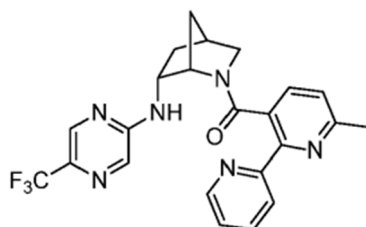
Ejemplo 631: (5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1118]**



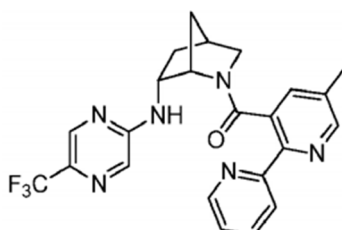
Ejemplo 632: (6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1119]**



Ejemplo 633: (5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

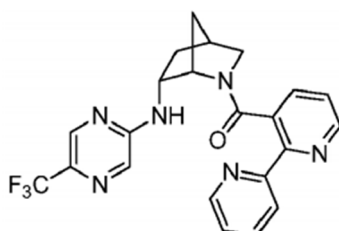
**[1120]**



Ejemplo  
il)metanona.

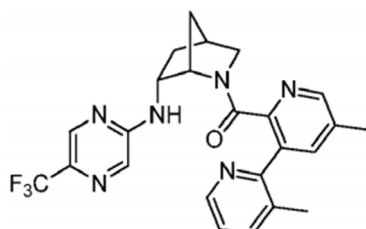
634:[2,2'-bipiridin]-3-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-

**[1121]**



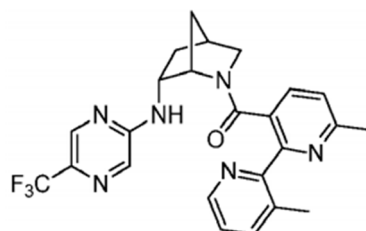
Ejemplo 635: (3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1122]**



Ejemplo 636: (3',6-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

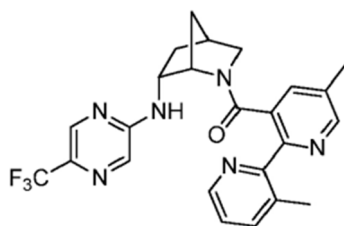
**[1123]**



Ejemplo 637: (3',5-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

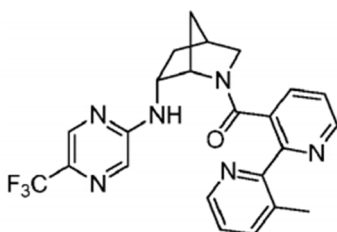
**[1124]**





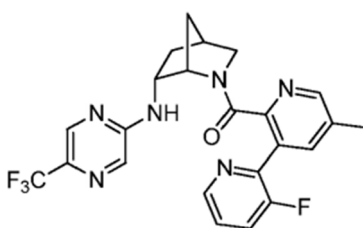
Ejemplo 638: (3'-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1125]**



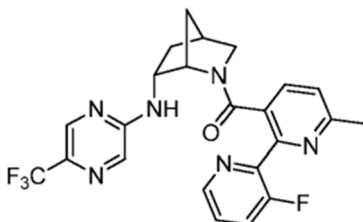
Ejemplo 639: (3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1126]**



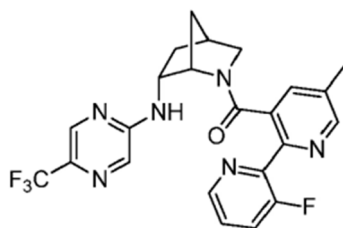
Ejemplo 640: (3'-fluoro-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1127]**



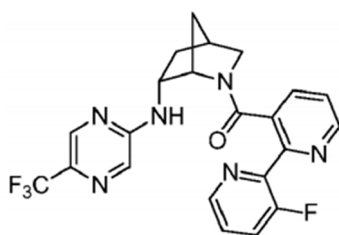
Ejemplo 641: (3'-fluoro-5-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1128]**



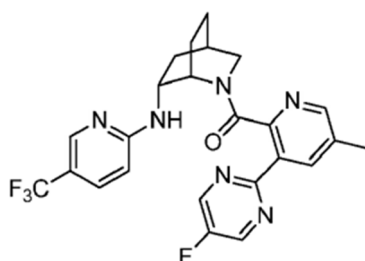
Ejemplo 642: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona.

**[1129]**



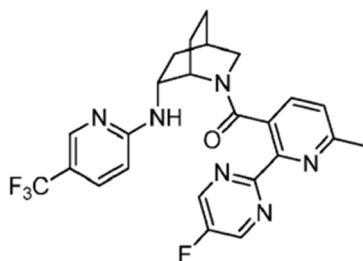
Ejemplo 643: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1130]**



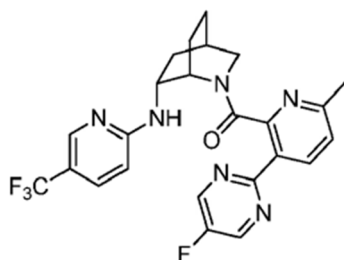
Ejemplo 644: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1131]**



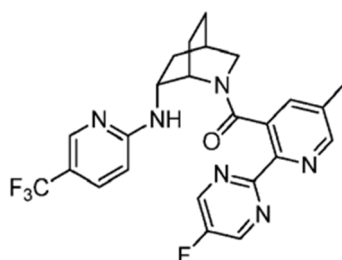
Ejemplo 645: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1132]**



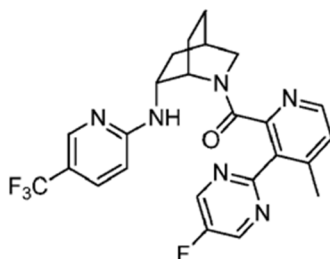
Ejemplo 646: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-metilpiridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1133]**



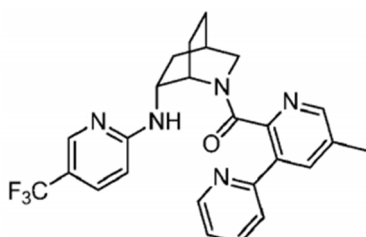
Ejemplo 647: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1134]**



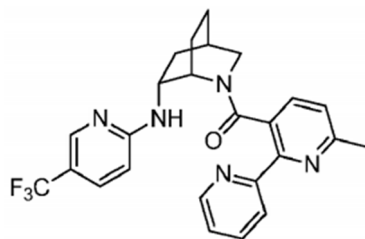
Ejemplo 648: (5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1135]**



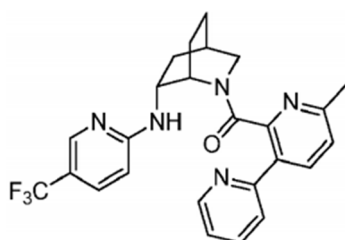
Ejemplo 649: (6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1136]**



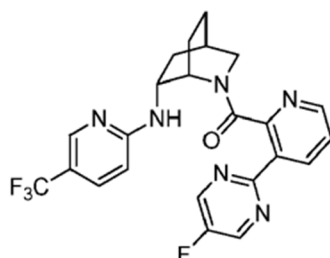
Ejemplo 650: (6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1137]**



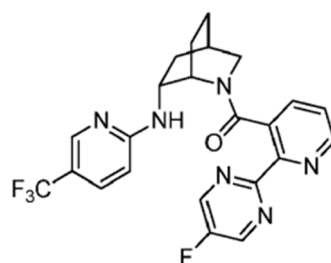
Ejemplo 651: (3-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1138]**



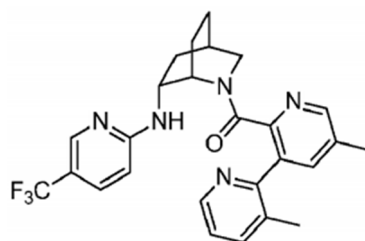
Ejemplo 652: (2-(5-fluoropirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1139]**



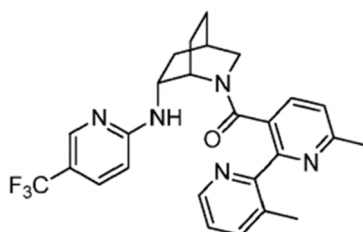
Ejemplo 653: (3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1140]**



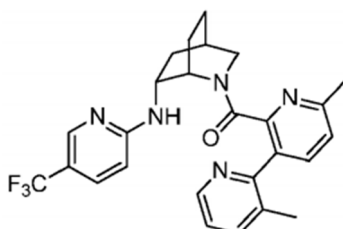
Ejemplo 654: (3',6'-dimetil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilo)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1141]**



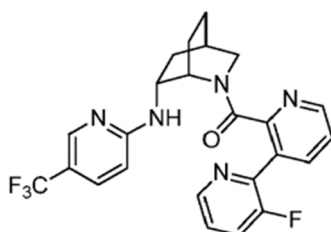
Ejemplo 655: (3,6'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1142]**



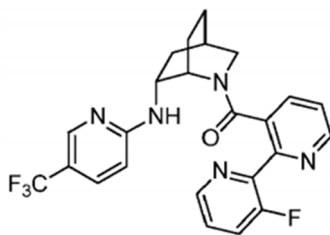
Ejemplo 656: (3-fluoro-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1143]**



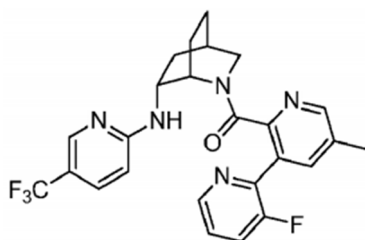
Ejemplo 657: (3'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1144]**



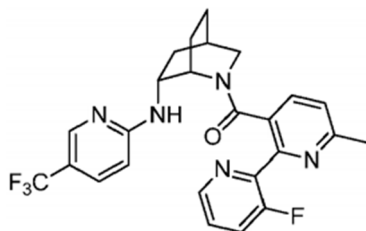
Ejemplo 658: (3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1145]**



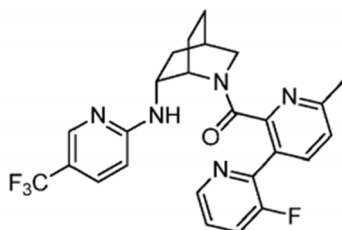
Ejemplo 659: (3'-fluoro-6-metil-[2,2'-bipiridin]-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1146]**



Ejemplo 660: (3-fluoro-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-2'-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona.

**[1147]**



**Ensayos:**

**[1148]** La afinidad *in vitro* de los compuestos de la invención por los receptores de orexina 1 de rata/humana y orexina 2 humana se determinó mediante la unión competitiva de radioligando usando [<sup>3</sup>H] (1-(5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il)-1-((S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona) (Langmead et al., 2004) y [<sup>3</sup>H]EMPA (n-etil-2[96-metoxi-piridin-3-il)-(tolueno-2-sulfonil)-amino]-N-piridin-3-ilmetilacetamida), respectivamente (Langmead et al., 2004, British Journal of Pharmacology 141:340-346; Malherbe et al., 2004, British Journal of Pharmacology 156:1326-41).

**[1149]** El antagonismo funcional *in vitro* de los compuestos sobre los receptores humanos de orexina 1 y orexina 2 se determinó usando ensayos de calcio basados en lectores de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR).

**[1150]** Los datos se analizan utilizando pc-Sandy macro y se grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto

de concentración se promedia a partir de valores triplicados y los valores promediados se representan en Graphpad Prism. La  $CI_{50}$  se determinó aplicando la siguiente ecuación (GraphPad Prism 5.0, SanDiego) para una competición en un sitio donde  $X = \log(\text{concentración})$  e  $Y = \text{unión específica}$ . Arriba indica el total de [ $^3H$ ]-1-(5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il)-1-((S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona, la parte inferior indica el enlace no específico [ $^3H$ ]-1-(5-(2-fluoro-fenil)-2-metil- unión de tiazol-4-il)-1-((S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona). Graphpad Prism calcula el valor  $K_i$  a partir de  $CI_{50}$  y los valores predeterminados de  $K_d$  para [ $^3H$ ]-1-(5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il)-1-((S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona y [ $^3H$ ]-EMPA. A continuación, el  $K_i$  de cada compuesto se carga en 3DX. Cada ejecución comprende compuestos individuales por triplicado. Los datos de la Tabla 1 y la Tabla 2 representan promedios de entre 2 y 20

#### Análisis de estudios de unión de radioligandos al receptor de orexina 1 en ratas y humanos

**[1151]** Se cultivaron células de ovario (CHO) que expresan de manera estable el receptor de orexina 1 humana (número de acceso de Genbank NM\_001526) hasta la confluencia en DMEM (Hyclone, Cat. N° SH30022), FBS al 10 %, IX Pen/Strep, piruvato de sodio IX, HEPES 10 mM, 600 µg/mL G418 y DMEM/F12 (Gibco, Cat #11039), 10 % FBS, IX Pen/Strep, 600 µg/mL G418 media, respectivamente en placas de cultivo de tejido de 150 cm<sup>2</sup>, lavadas con EDTA 5 mM en PBS (HyClone Dulbecco's Phosphate Buffered Saline IX with Calcium and Magnesium, Cat. N° SH30264.01, en lo sucesivo denominado simplemente PBS) y raspado en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 5 min a 4 °C), se aspiró el sobrenadante y los sedimentos se congelaron y almacenaron a -80 °C. Las células se resuspendieron en PBS en presencia de 1 tableta de cóctel inhibidor de proteasa (Roche, Cat. N° 11836145001) por 50 ml. Cada sedimento celular de una placa de 15 cm se resuspendió en 10 ml, se almacenó en hielo y se homogeneizó durante 45 segundos antes de agregarlo a las reacciones. Se realizaron experimentos de unión competitiva en placas de polipropileno de 96 pocillos utilizando [ $^3H$ ]-1-(5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il)-1-((S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona (Moraveck Corporation, actividad específica = 35,3 Ci/mmol), diluido a una concentración de 10 nM en PBS (4 nM finales). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100 % (Acros Organics, Cat. N° 61042-1000) y se probaron en un intervalo de 7 concentraciones (de 0,1 nM a 10 µM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual o inferior al 0,1 %. La unión total y no específica se determinó en ausencia y presencia de almorexant 10 µM. El volumen total de cada reacción es de 200 µL (20 µL de compuestos diluidos, 80 µL de [ $^3H$ ]-1-(5-(2-fluorofenil)-2-metil-tiazol-4-il)-1-((S)-2-(5-fenil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona) diluida en PBS y 100 µL de suspensión celular). Las reacciones se llevaron a cabo durante 60 min a temperatura ambiente y se terminaron por filtración a través de placas de filtro GF/C (PerkinElmer, Cat. N° 6005174) empapadas previamente en polietilenimina al 0,3 % utilizando el recolector de células (PerkinElmer Filtermate). Las placas se lavaron 3 veces aspirando 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas se secaron en un horno a 55 °C durante 60 min, se añadió fluido de centelleo y se contó la radiactividad en un Topcount (Packard).

**[1152]** Los valores  $CI_{50}$  (es decir, la concentración de compuesto sin marcar necesaria para competir por el 50 % de la unión específica al radioligando) se calcularon usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) con un ajuste a una curva dosis-respuesta sigmoidea. Los valores aparentes de  $K_i$  se calcularon como  $K_i = CI_{50} / (1 + C/K_d)$ , donde C es la concentración de radioligando y  $K_d = 4$  nM para el receptor de orexina 1 de rata y 6 nM para el receptor de orexina 1 humano.

#### Estudios de unión de radioligandos del receptor de orexina 2 humana

**[1153]** HEK293 que expresa de forma estable el receptor de orexina 2 humana (número de acceso de Genbank NM\_001526) se cultivaron hasta la confluencia en DMEM (Hyclone, Cat. N° SH30022), FBS al 10 %, IX Pen/Strep, IX NaPiruvate, 10 HEPES mM, 600 µg/ml de medio G418 en placas de cultivo tisular de 150 cm<sup>2</sup>, lavado con EDTA 5 mM en PBS (HyClone Dulbecco's Phosphate Buffered Saline IX with Calcium and Magnesium, Cat. N° SH30264.01, en lo sucesivo denominado simplemente PBS) y raspado en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 5 min a 4°C), se aspiró el sobrenadante y los sedimentos se congelaron y almacenaron a -80°C. Las células se resuspendieron en PBS en presencia de 1 tableta de cóctel inhibidor de proteasa (Roche, Cat. N° 11836145001) por 50 ml. Cada sedimento celular de una placa de 15 cm se resuspendió en 10 ml, se almacenó en hielo y se homogeneizó durante 45 segundos justo antes de agregarlo a las reacciones. Se realizaron experimentos de unión competitiva en placas de polipropileno de 96 pocillos utilizando [ $^3H$ ]-EMPA (Moraveck Corporation, actividad específica = 29,6 Ci/mmol), diluido a una concentración 5 nM en PBS (concentración final 2 nM). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100 % (Acros Organics, Cat. N° 61042-1000) y se ensayaron en un intervalo de 7 concentraciones (de 0,1 nM a 10 mM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual o inferior al 0,1 %. La unión total y no específica se determinó en ausencia y presencia de almorexant 10 mM. El volumen total de cada reacción es de 200 mL (20 mL de compuestos diluidos, 80 mL de [ $^3H$ ]-EMPA diluida en PBS y 100 mL de suspensión celular). Las reacciones se llevaron a cabo durante 60 min a temperatura ambiente y se terminaron por filtración a través de placas de filtro GF/C (PerkinElmer, Cat. N° 6005174) empapadas previamente en polietilenimina al 0,3 % utilizando el recolector de células (PerkinElmer Filtermate). Las placas se lavaron 3 veces aspirando 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas se secaron en un horno a 55°C durante 60 min, se añadió fluido de centelleo y se contó la radiactividad en un Topcount (Packard).

**[1154]** Los valores  $CI_{50}$  (es decir, la concentración de compuesto sin marcar necesaria para competir por el 50 % de la unión específica al radioligando) se calcularon utilizando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) con un ajuste a una sigmoideal curva dosis-respuesta. Los valores aparentes de  $K_i$  se calcularon como  $K_i =$

$CI_{50}/(1+C/K_d)$ , donde C es la concentración de radioligando y  $K_d = 2$  nM.

#### Ensayo de movilización de $Ca^{2+}$ del receptor de orexina 1 humana

- 5 **[1155]** Se cultivaron células CHO transfectadas de forma estable con el receptor de orexina 1 humana (número de acceso de Genebank NM\_001526) hasta la confluencia en DMEM/F12, FBS al 10 %, IX pen-strep, 400 µg/ml G418. Las células se sembraron en placas de visualización Packard de 384 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Las células se cargaron con colorante con el kit BD Calcium Assay (BD, Cat. N° 640178) en HBSS (Gibco, Cat. N° 14025-092) con probenecid 2,5 mM y se incubaron a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 45 min.
- 10 Las células se preincubaron con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 15-30 minutos antes de la estimulación con agonista (orexina A, 10 nM). La liberación de  $Ca^{2+}$  inducida por ligando se midió utilizando un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales se midieron como la intensidad máxima de fluorescencia menos la basal. La concentración de agonista que produjo la mitad de la respuesta máxima está representada por el valor  $CE_{50}$ . Los valores de potencia antagonista se convirtieron en valores de  $pK_B$  aparentes usando una corrección de Cheng-Prusoff modificada.  $pK_B$  aparente =  $-\log CI_{50}/1+[agonista\ conc/CE_{50}]$ .
- 15

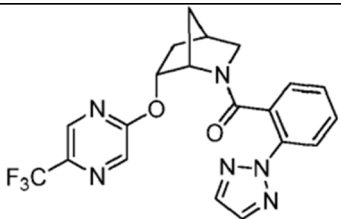
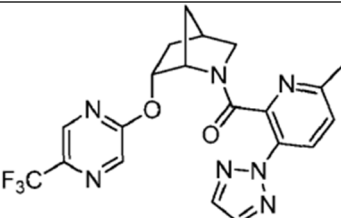
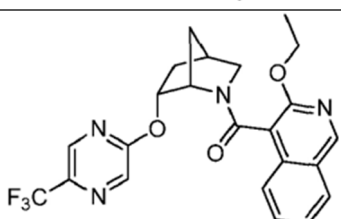
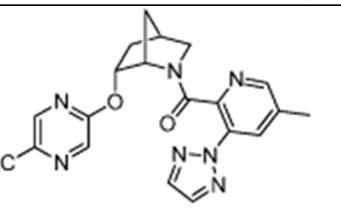
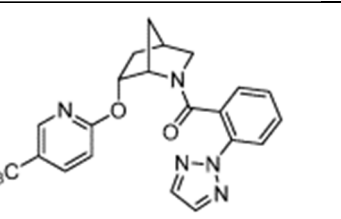
#### Ensayo de movilización de $Ca^{2+}$ del receptor de orexina 2 humana

- 20 **[1156]** Células PFSK-1 que expresan endógenamente el receptor de orexina 2 humana se cultivaron hasta la confluencia en RPMI1640 (Hyclone, Cat. N° 30027.02), FBS al 10 %, IX pen-strep. Las células se sembraron en placas de visualización Packard de 384 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Las células se cargaron con colorante con el kit BD Calcium Assay (BD, Cat. N° 640178) en HBSS (Gibco, Cat. N° 14025-092) con probenecid 2,5 mM y se incubaron a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 45 min. Las células se preincubaron con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 15-30 minutos antes de la estimulación con agonista (orexina B, 100 nM). La liberación de  $Ca^{2+}$  inducida por ligando se midió utilizando un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales se midieron como la intensidad máxima de fluorescencia menos la basal. La concentración de agonista que produjo la mitad de la respuesta máxima está representada por el valor  $CE_{50}$ . Los valores de potencia antagonista se convirtieron en valores de  $pK_B$  aparentes utilizando una corrección de Cheng-Prusoff modificada.  $pK_B$  aparente =  $-\log CI_{50}/1+[agonista\ conc/CE_{50}]$ .
- 25
- 30

**[1157]** Los compuestos preferidos de la invención se exponen en la siguiente tabla. La actividad del receptor de orexina de ciertos compuestos de la invención también se expone en la Tabla 1 a continuación.



Tabla 1

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
2		200	342	10000	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) (6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
3		63	123	8900	(R/S)-(3-etoxiisquinolin-4-il)((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
4		837		>10000	(R/S)-5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
8		16	15	1450	(R/S)-(3-etoxiisoquinolin-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
9		56	101	2554	(R/S)-5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
10		18	27	526	(R/S)-(7-etoxiisoquinolin-8-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
11		11	8	1475	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
12		44	59	>10000	(R/S)-(4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
13		52	109	>10000	(R/S)-4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
14		16	21	855	(R/S)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
15		17	40	229	(R/S)-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
16		8	7	1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
17		8	3	234	(R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
18		25	23	1800	(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
19		18	9	945	(R/S)-(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil) (6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
20		15	15	2700	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il) 6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
23		>10000		>10000	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
24		20	16	692	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
25		17	15	466	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
26		12	15	2100	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)metanona
27		4	4	767	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)metanona
28		32	21	1600	(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
29		55	47	>10000	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
31		707		>10000	(3-fluoro-2-metoxifenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

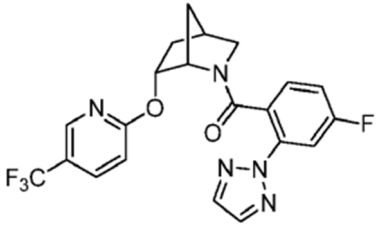
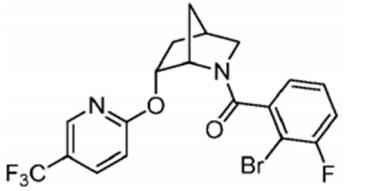
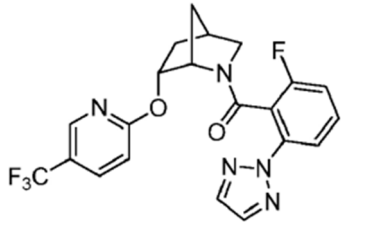
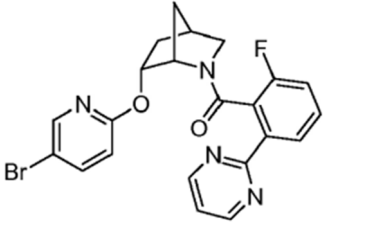
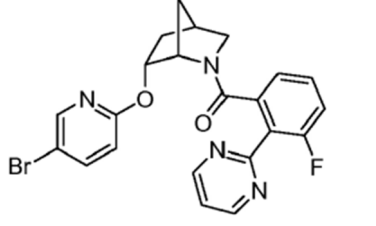
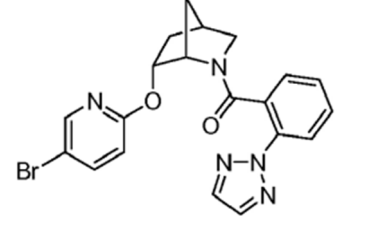
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
32		3	4	143	(3-metil-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1] heptan-2-il)metanona
33		74	86	3500	(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
34		117	462	1100	(6-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
35		8	3	542	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
36		5	11	322	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
37		170	265	1800	(3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

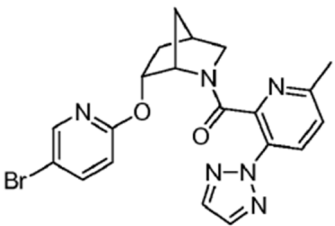
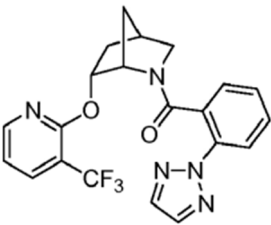
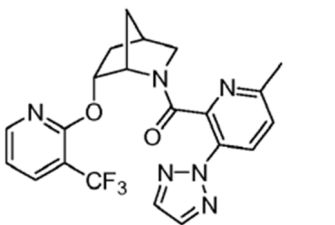
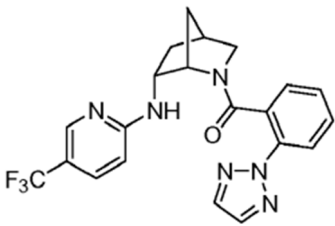
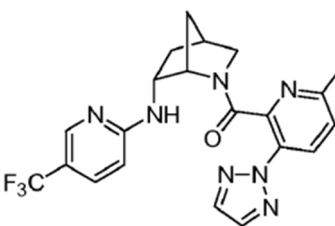
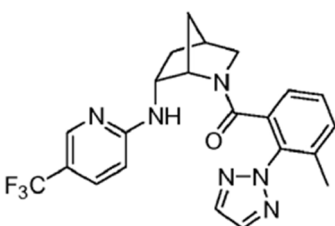
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
38		8	8	690	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
39		132	17	108	(2-metoxi-6-(1H-pirazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
40		16	9	340	(2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
41		4399		>10000	(2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
42		184	175	5800	(1H-indol-7-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
43		16	8	557	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
44		22	42	2198	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
45		60	55	1500	(2-bromo-3-fluorofenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo)metanona
46		10	12	650	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
47		7	11	503	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
48		3	6	972	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
49		6	6	507	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona



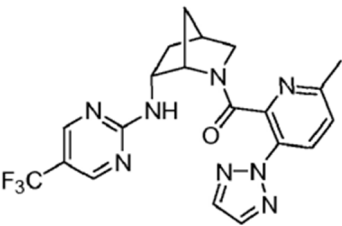
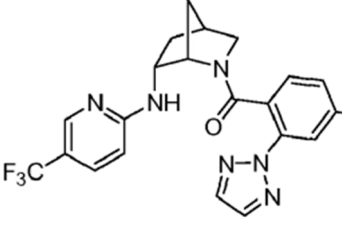
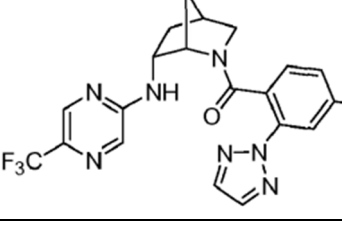
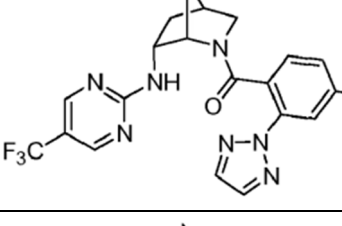
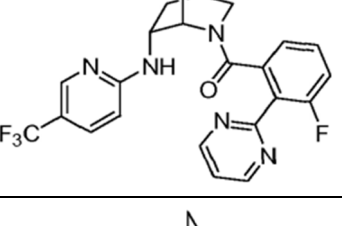
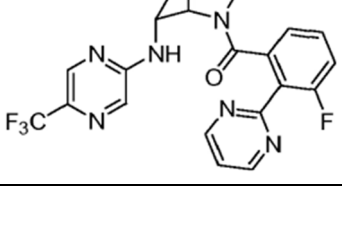
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
50		7	9	670	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
52		550		4000	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
53		3	3	165	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
54		5	6	132	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2,1]heptan-2-il)metanona
55		3	3	46	(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona

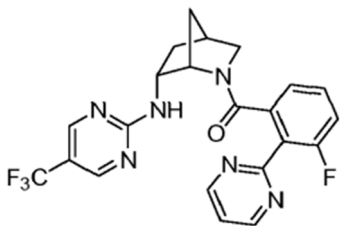
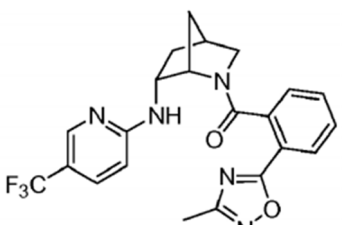
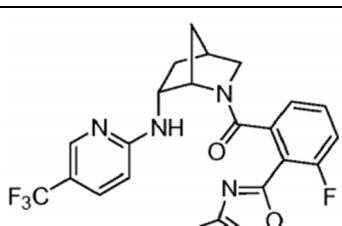
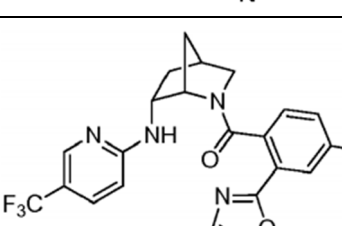
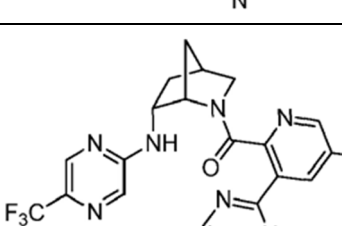
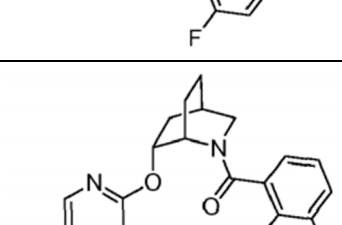
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
56		8	10	192	(7-etoiquinolin-8-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
57		5	5	225	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
58		5	3	193	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
59		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
60		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
61		15	19	248	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
62		28	19	569	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
63		2	5	181	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
64		7	7	264	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
65		7	8	612	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
66		8	11	575	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
67		16	16	1800	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

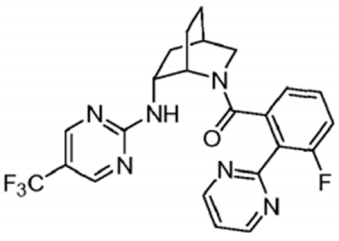
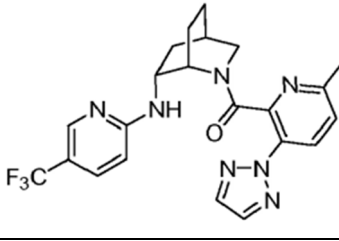
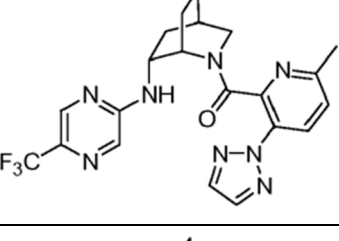
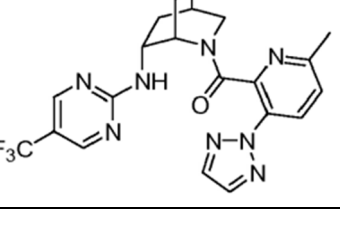
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
68		4	3	211	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
69		9	13	1700	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
70		9	7	456	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
71		8	5	289	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
72		5	5	225	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
73		5	3	193	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

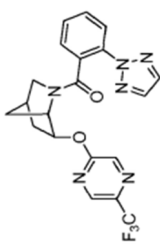
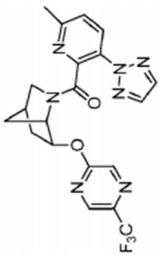
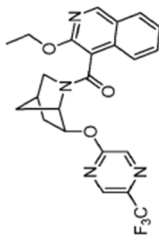
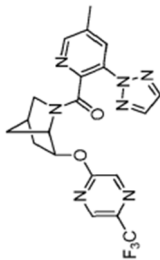
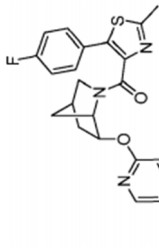
Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
74		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
75		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
76		15	19	248	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
77		28	19	569	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]heptan-2-il)metanona
78		2	5	181	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
79		7	7	264	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
80		9	7	456	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

(Continuación)

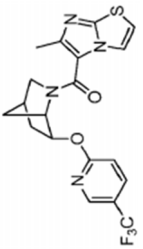
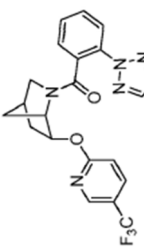
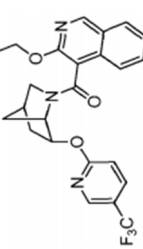
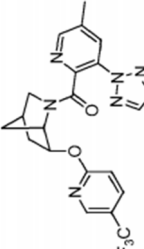
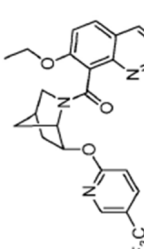
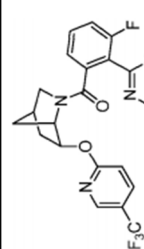
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
81		8	11	575	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
82		16	16	1800	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
83		4	3	211	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
84		9	13	1700	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

**[1158]** Los compuestos preferidos de la invención se exponen en la siguiente tabla. La actividad del receptor de orexina de ciertos compuestos de la invención también se expone en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

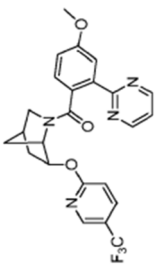
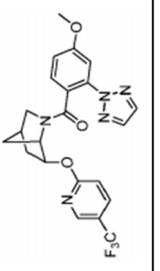
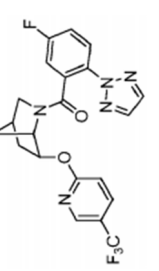
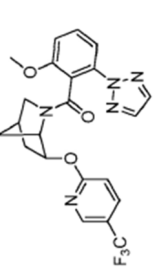
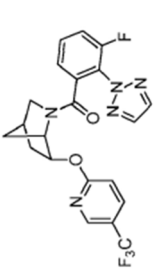
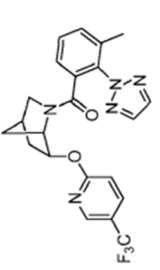
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
2		200	342	10000	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
3		63	123	8900	(R/S)-(3-etoxiisquinolin-4-il)((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
4		837		>10000	(R/S)-5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
5		25	18	779	(R/S)-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

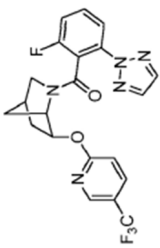
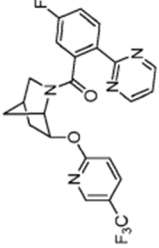
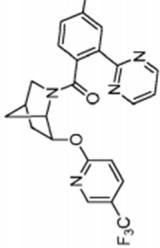
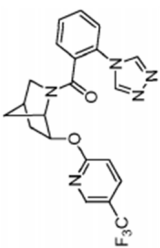
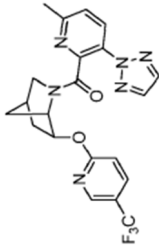
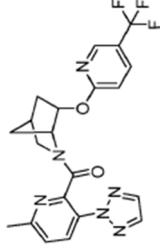
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
6		>10000			(R/S)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
8		16	15	1450	(R/S)-(3-etoxiisquinolin-4-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
9		56	102	2575	(R/S)-(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
10		18	27	526	(R/S)-(7-etoxiisquinolin-8-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
11		11	9	1475	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-il)metanona



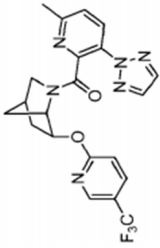
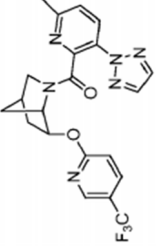
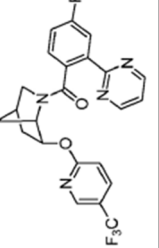
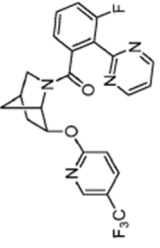
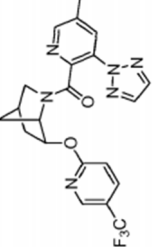
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
12		44	59	>10000	(R/S)-4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
13		52	109	>10000	(R/S)-4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
14		17	23	882	(R/S)-5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
15		17	40	229	(R/S)-2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
16		8	7	1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
17		8	3	234	(R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

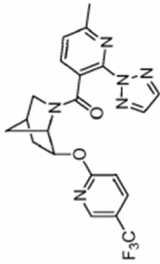
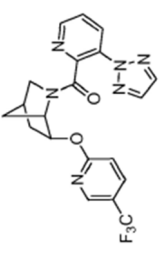
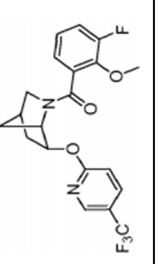
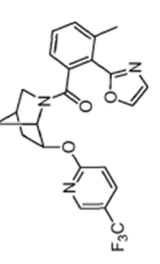
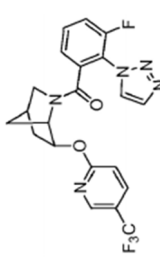
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
18		25	23	1800	(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
19		18	9	945	(R/S)-(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
20		15	15	2700	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
23		>10000		>10000	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

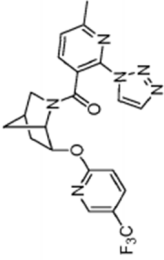
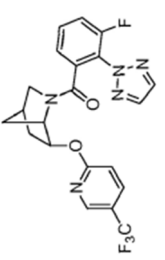
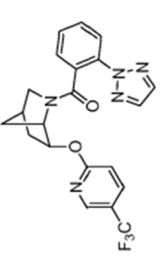
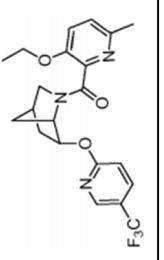
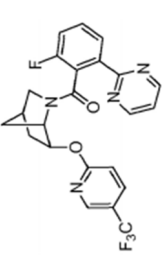
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
24		20	16	692	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
25		14	15	483	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
26		12	15	2100	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
27		6	5	725	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
28		32	21	1600	(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

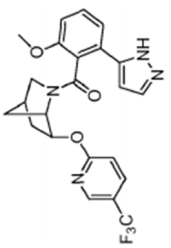
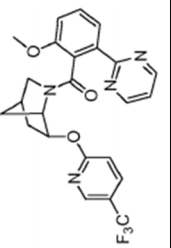
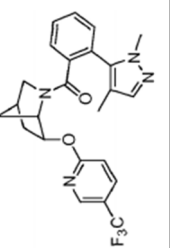
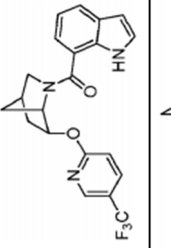
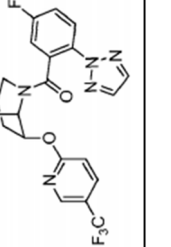
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
29		55	47	>10000	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
31		707		>10000	(3-fluoro-2-metoxifenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
32		3	6	149	(3-metil-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
33		74	86	3500	(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

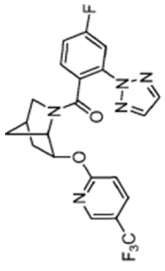
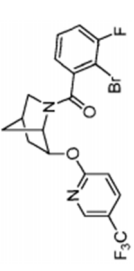
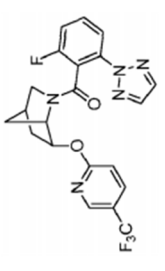
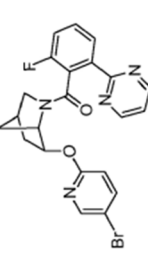
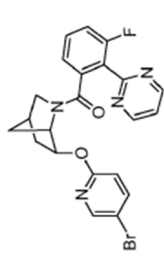
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
34		162	368	1050	(6-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
35		8	3	546	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
36		5	13	343	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
37		170	265	1800	(3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
38		8	8	633	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

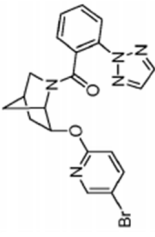
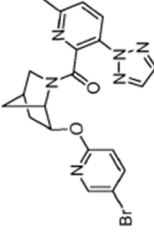
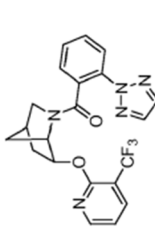
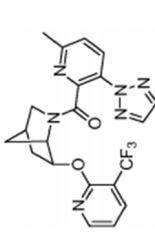
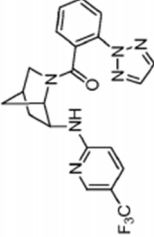
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
39		72	17	104	(2-metoxi-6-((1H-pirazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
40		15	9	333	(2-metoxi-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
41		4400		>10000	(2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
42		184	175	5800	(1H-indol-7-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
43		24	16	550	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

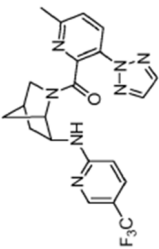
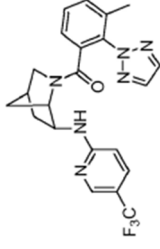
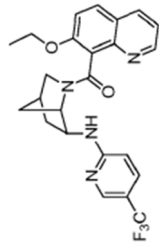
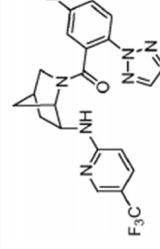
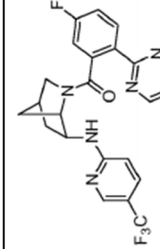
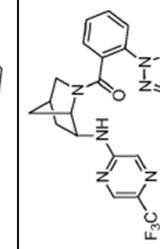
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
44		21	39	2333	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
45		60	55	1500	(2-bromo-3-fluorofenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-ilo)metanona
46		10	12	650	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
47		6	9	524	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
48		4	5	903	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

(Continuación)

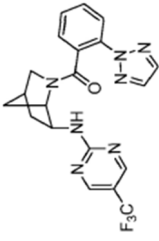
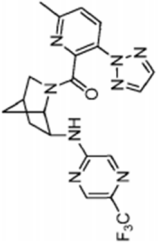
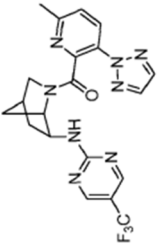
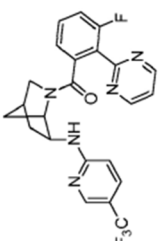
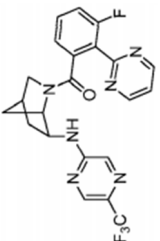
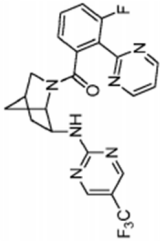
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
49		6	5	443	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
50		7	10	578	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1, 2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
52		550		4000	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
53		3	4	169	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona



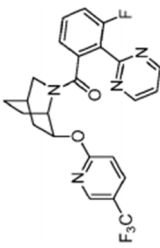
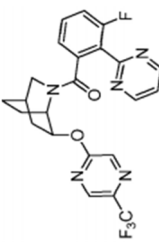
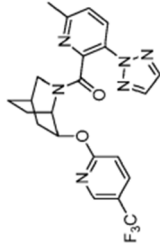
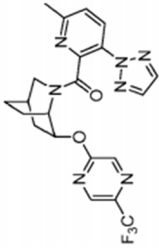
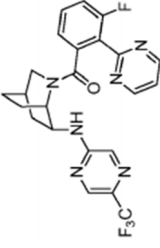
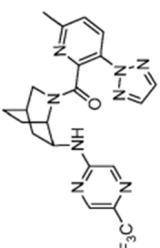
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
54		6	5	126	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1 S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
55		3	3	46	(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
56		8	10	192	(7-etoxiquinolin-8-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il) metanona
57		5	5	225	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
58		5	3	193	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
59		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

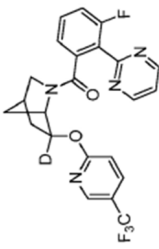
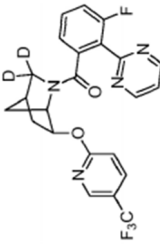
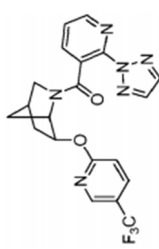
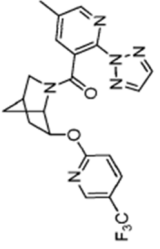
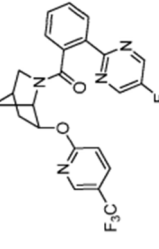
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
60		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
61		15	19	248	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
62		28	19	569	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
66		2	5	181	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
67		7	7	264	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
68		7	8	612	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

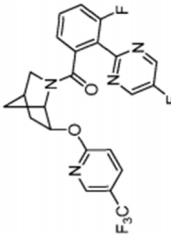
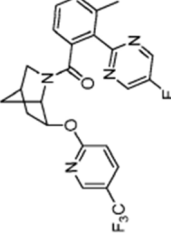
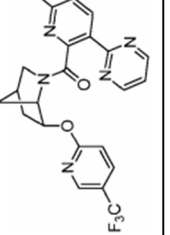
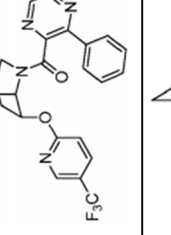
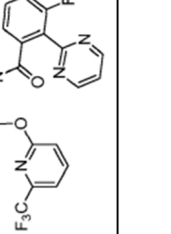
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
73		8	11	575	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
74		16	16	1800	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
76		4	3	211	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
77		9	13	1700	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
80		9	7	456	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
83		8	5	289	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

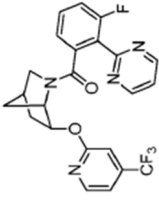
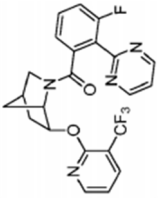
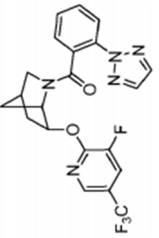
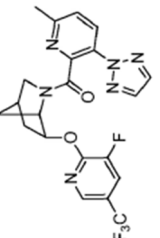
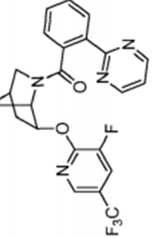
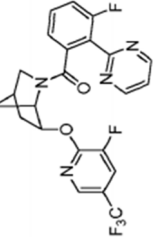
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
85		6	6	910	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-2 H)-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
86		7	9	946	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]-(3-2 H)-heptan-2-il)metanona
87		156	211	>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
88		45	36	>10000	(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
89		18	8	1100	(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona

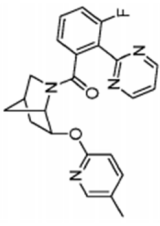
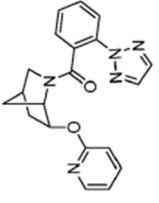
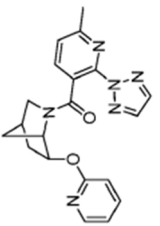
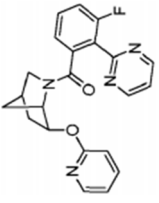
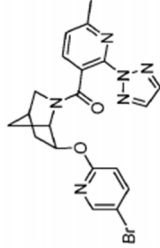
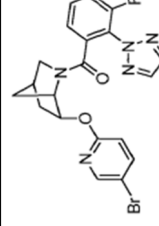
(Continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
90		15	19	2150	(3-fluoro-2-(5-fluoropyrimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
91		8	6	331	(2-(5-fluoropyrimidin-2-il)-3-metilfenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
92		13	19	362	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
93		125	76	3100	(3-fenilpirazin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il) metanona
94		35	30	848	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

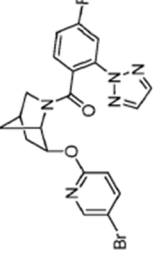
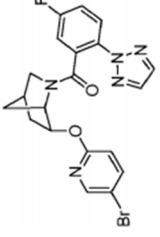
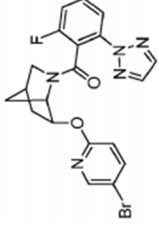
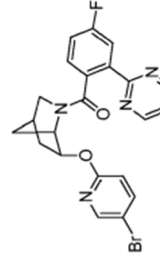
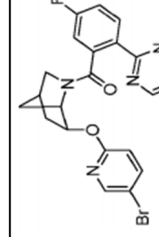
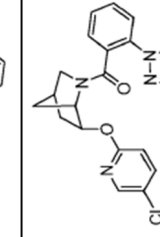
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
95		29	37	137	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
96		320		1700	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
97		21	15	1100	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
98		37	28	1200	((1S,4R,6R)-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
99		11	10	725	((1S,4R,6R)-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona
100		13	12	1600	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

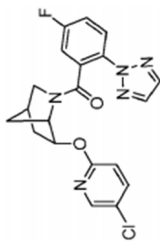
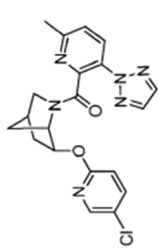
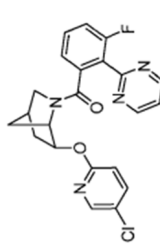
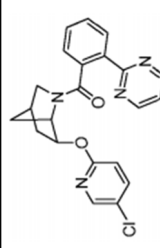
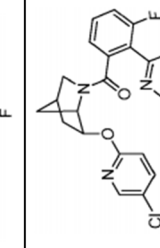
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
101		26	11	710	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabicio[2,2,1]heptan-2-il)metanona
102		404		1600	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicio[2,2,1]heptan-2-il)metanona
103		>10000		>10000	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicio[2,2,1]heptan-2-il)metanona
104		497		5000	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-(piridin-2-iloxi)-2-azabicio[2,2,1]heptan-2-il)metanona
105		119	337	>10000	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicio[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)metanona
106		3	4	436	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicio[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

(Continuación)

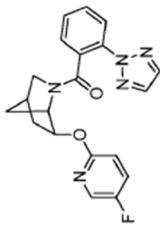
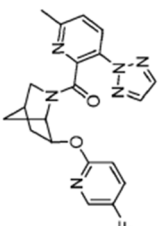
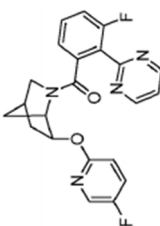
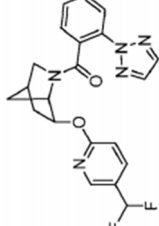
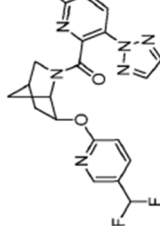
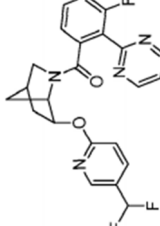
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
107		16	26	1960	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
108		8	31	776	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
109		6	5	442	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
110		6	11	1200	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
111		5	5	458	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
112		8	10	459	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona



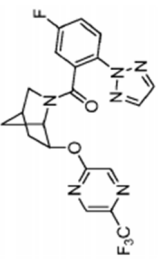
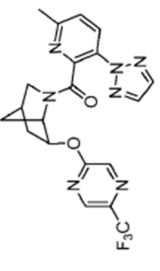
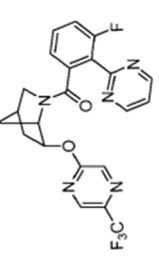
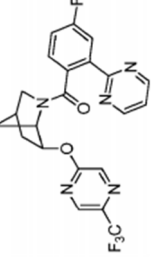
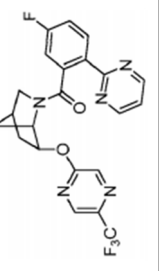
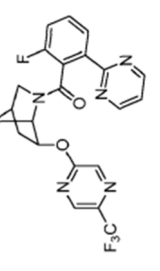
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
113		17	14	984	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
114		11	23	668	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
115		7	8	852	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
116		11	12	939	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona
117		16	28	1600	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona

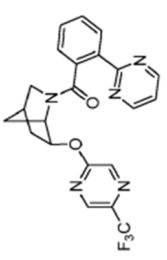
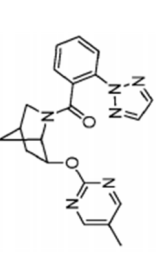
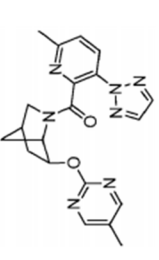
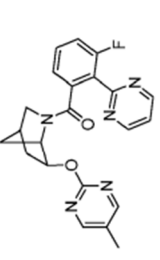
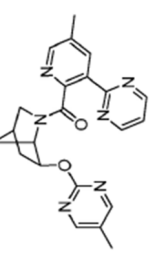
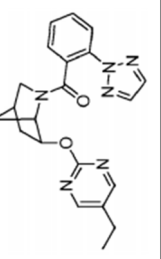
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
118		133	105	1600	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
119		262		3600	((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
120		60	111	4100	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
121		10	11	50	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
122		28	30	218	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il) (6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
123		11	10	149	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il) (3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona

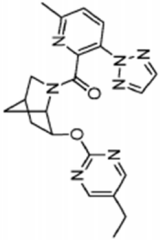
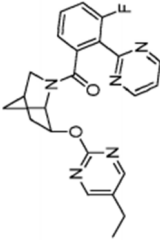
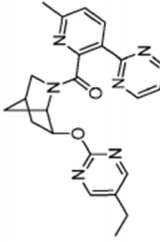
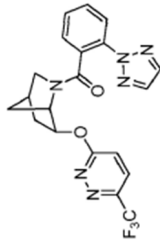
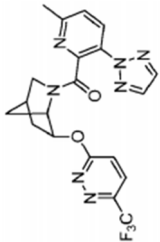
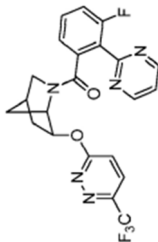
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
124		200	109	4500	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
125		220	88	5500	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
126		27	22	4200	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
127		116	143	>10000	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
128		69	62	3800	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
129		53	47	4400	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

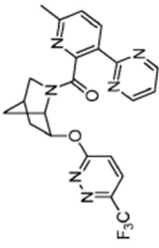
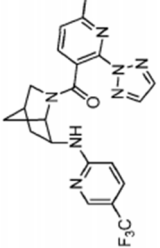
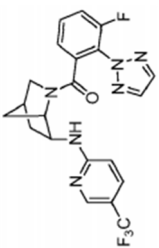
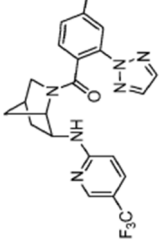
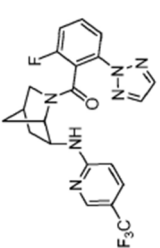
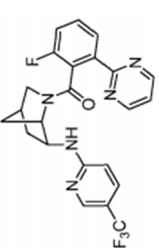
(Continuación)

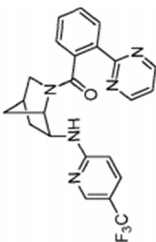
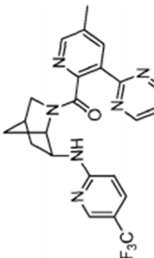
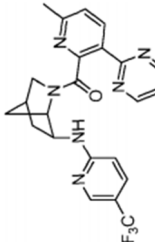
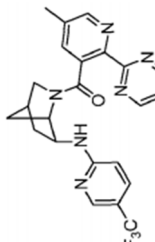
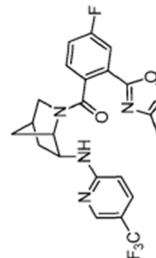
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
130		29	27	3500	(2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
131		140	132	2200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
132		425		6800	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
133		60	102	4200	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
134		668		>10000	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
135		61	100	1200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

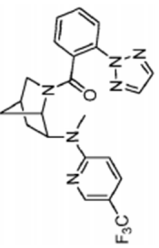
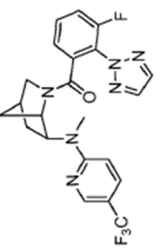
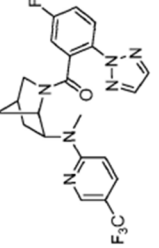
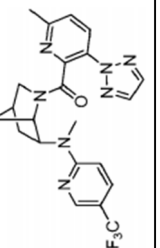
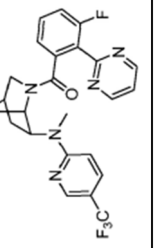
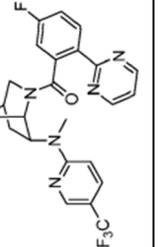
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
136		380	4700		((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
137		39	65	1700	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
138		300		2700	((1S,4R,6R)-6-((5-etilpirimidin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona
139		208	150	3700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
140		330		7700	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
141		208	348	>10000	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
142		376		7900	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
143		24	34	7300	(6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
144		3	3	133	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
145		17	7	934	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
146		6	3	150	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
147		5	6	190	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

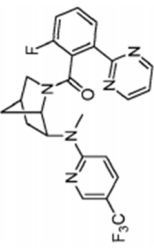
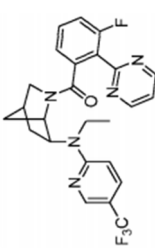
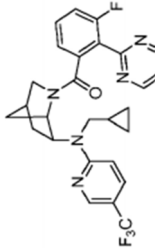
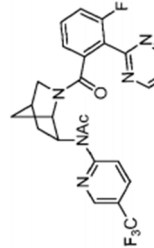
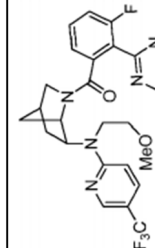
Ej. N°	Compuesto	(Continuación)			Nombre compuesto
		rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	
148		3	5	189	(2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
149		14	7	4600	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
150		13	9	88	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
151		21	47	5100	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
152		30	16	1600	(4-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

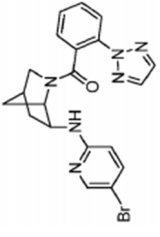
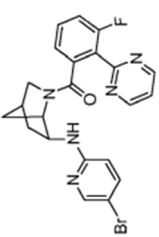
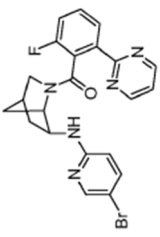
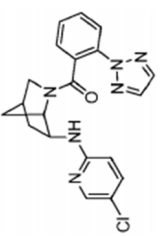
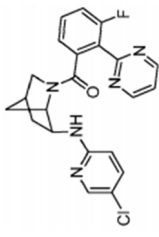
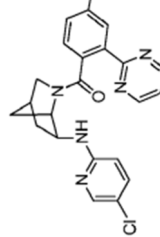
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
153		3	3	342	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
154		4	6	329	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
155		5	3	303	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
156		7	5	274	((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
157		6	3	351	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
158		5	2	340	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona



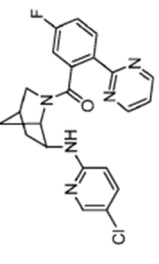
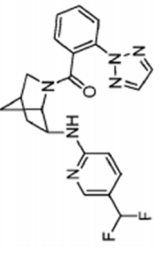
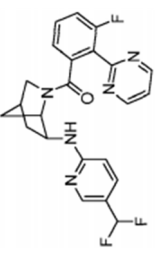
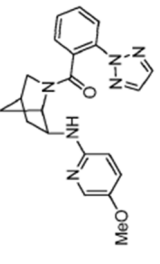
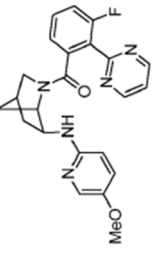
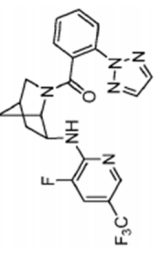
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
159		6	4	209	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
160		9	6	208	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
161		14	5	384	((1S,4S,6R)-6-(ciclopropilmetil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
162		>10000		>10000	N-((1S,4R,6R)-2-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoi)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-6-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida
163		19	12	962	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((2-metoxietil)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

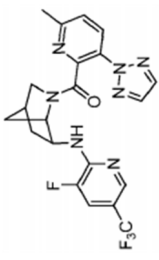
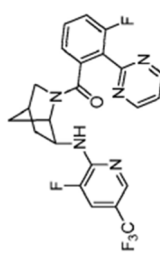
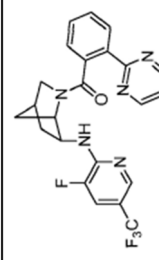
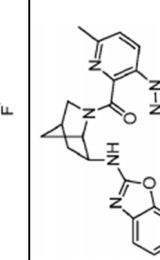
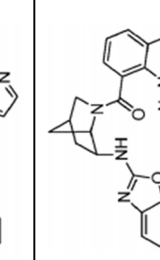
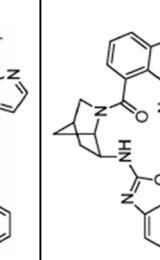
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
166		2	4	236	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil)((1S,4S,6R)-6-(5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
167		2	6	239	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
168		2	4	351	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
169		3	4	285	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
170		4	12	321	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
171		27	25	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

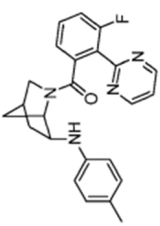
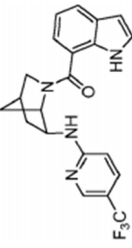
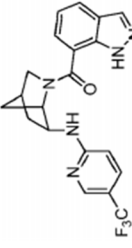
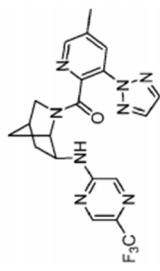
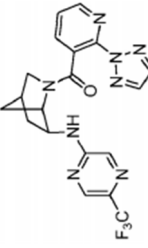
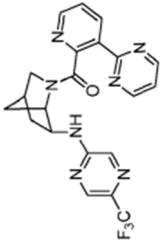
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
172		8	7	400	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
173		55	33	264	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
174		18	15	230	((1S,4S,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona
175		170	191	844	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
176		56	52	1300	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxipiridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
177		3	3	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

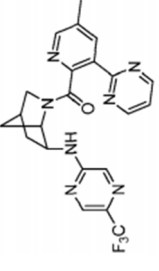
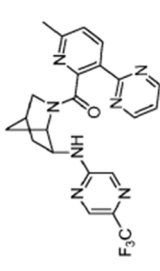
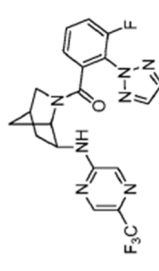
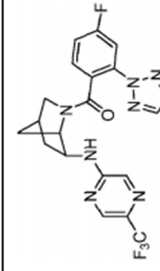
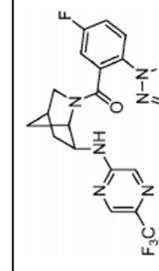
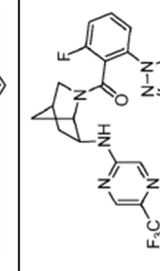
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
178		6	8	112	((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
179		5	5	217	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
180		6	5	380	((1S,4S,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona
181		5	8	163	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
182		3	4	218	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
183		5	7	206	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-azabencilo[2.2.1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

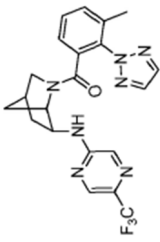
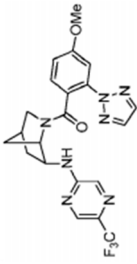
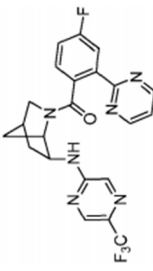
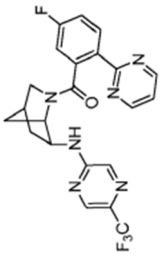
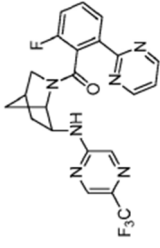
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
184		13	15	337	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(p-tolilamino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
185		27	33	146	(1H-indol-7-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il) metanona
186		123	151	2700	(1H-indazol-7-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
187		28	30	1600	(5-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazina-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
188		191	210	>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
189		14	11	678	(3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona.

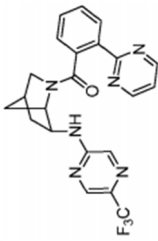
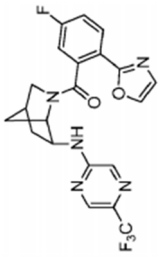
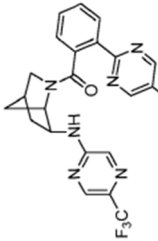
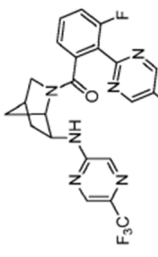
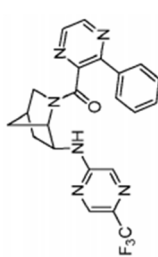
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
190		12	12	>10000	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
191		15	13	163	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
192		8	7	249	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
193		40	65	2000	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
194		8	8	241	((5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
195		9	8	199	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

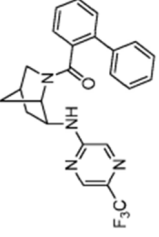
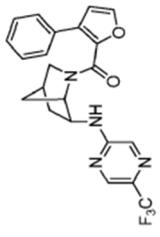
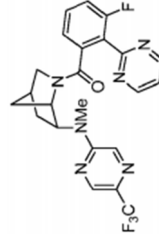
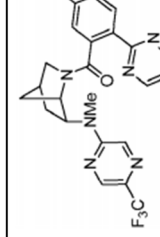
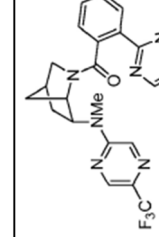
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
196		6	4	60	(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
197		93	39	9700	(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
198		11	9	1375	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
199		6	8	221	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
200		7	6	240	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

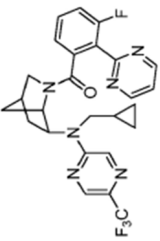
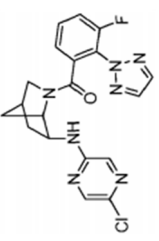
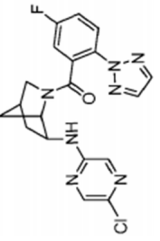
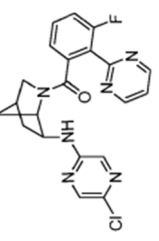
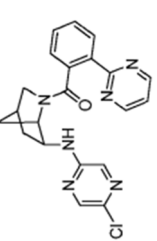
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
201		6	6	213	(2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
202		13	13	302	(5-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
203		9	9	545	(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
204		9	9	960	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
205		51	35	846	(3-fenilpirazin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona



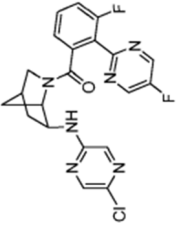
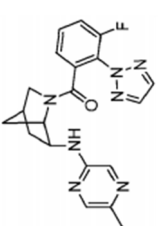
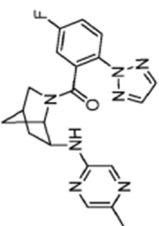
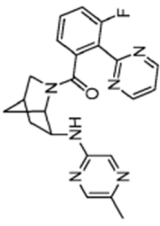
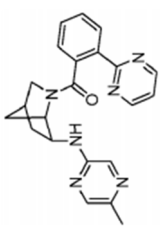
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
206		8	10	103	[1,1'-bifenil]-2-il((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
207		143	127	611	(3-fenilfuran-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)metanona
208		7	6	846	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
209		9	5	753	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
210		6	5	502	((1S,4S,6R)-6-(metil(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
211		31	16	1300	((1S,4S,6R)-6-((ciclopropilmetil)(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
212		14	9	607	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
213		39	31	871	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
214		13	14	708	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
215		12	13	435	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

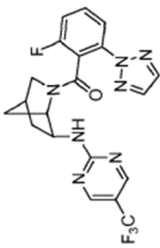
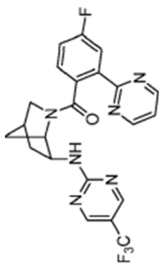
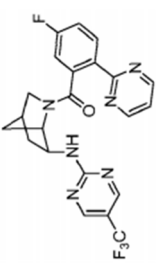
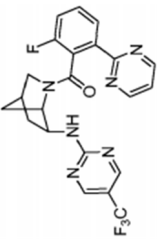
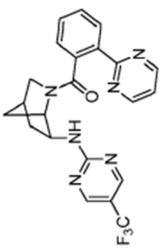
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
216		9	9	500	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona
217		12	29	390	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
218		31	49	490	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
219		20	27	480	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
220		11	17	284	((1S,4S,6R)-6-((5-metilpirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
221		2100		3000	5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-6-il)amino)pirazina-2-carboxilato de metilo
222		261		>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
223		11	6	619	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
224		37	33	1900	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
225		20	16	800	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

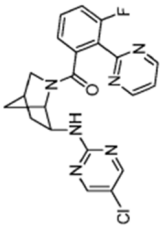
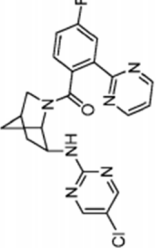
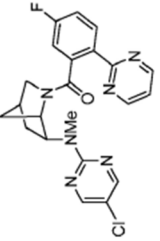
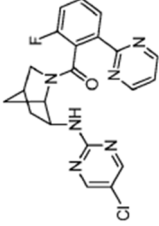
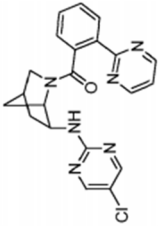
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
226		17	19	874	(2-fluoro-6-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil))((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
227		12	13	3100	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil))((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
228		11	9	544	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil))((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
229		9	11	724	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil))((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
230		4	4	470	(2-(pirimidin-2-il)fenil))((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

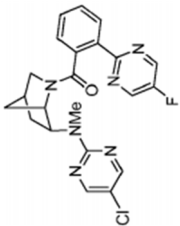
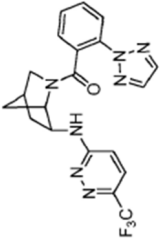
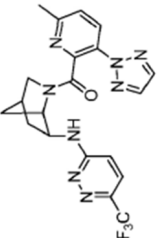
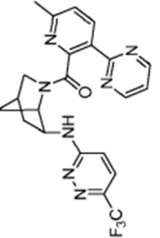
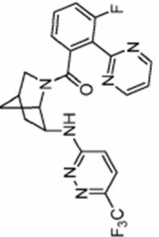
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
231		9	12	1300	(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
232		24	25	1352	(2-fluoro-6-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
233		280		1100	(3-etoxi-6-metilpiridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)metanona
234		17	12	827	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
235		36	41	1300	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptano-2-il)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

(Continuación)

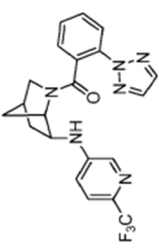
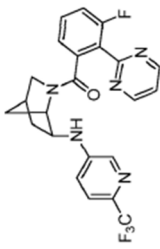
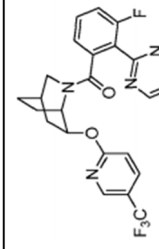
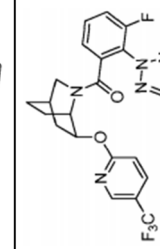
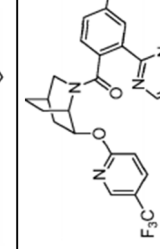
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
236		10	9	1020	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
237		32	13	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
238		20	8	991	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-il)fenil)metanona
239		23	41	726	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
240		17	12	831	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona

(Continuación)

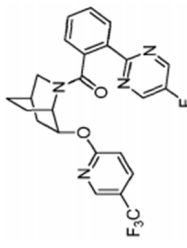
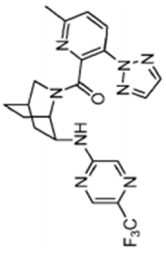
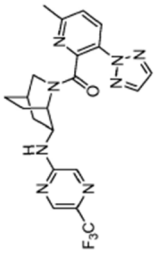
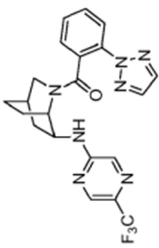
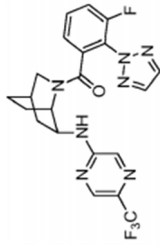
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
241		21	12	971	((1S,4S,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)metanona
242		89	113	2100	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
243		112	131	1800	(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
244		114	143	1700	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
245		65	53	4300	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona



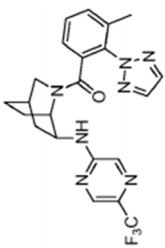
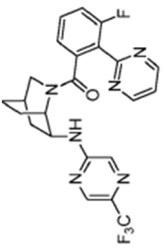
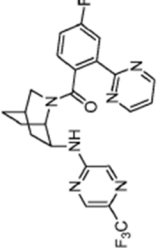
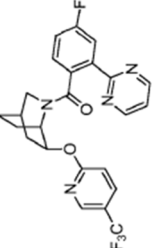
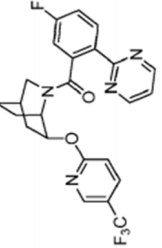
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
246		194	155	843	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
247		26	31	939	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4S,6R)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
248		11	14	467	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona
249		8	15	758	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
250		22	24	1800	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona

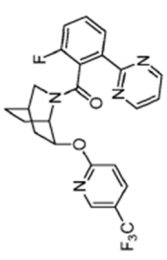
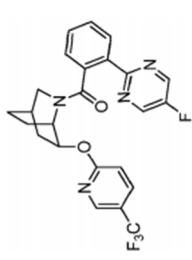
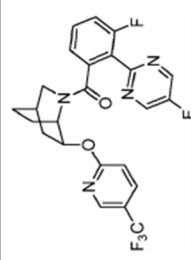
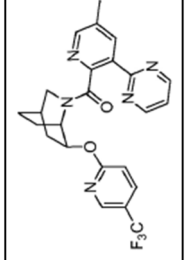
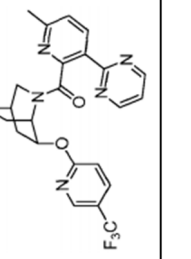
(Continuación)

Ej. Nº	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
251		18	11	760	(R/S)-(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
252		13	14	312	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
253		>10000		>10000	(R/S)-(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6S)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
254		12	10	307	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
255		12	11	1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

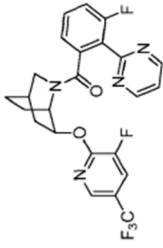
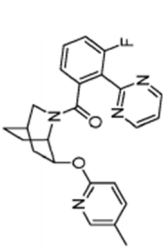
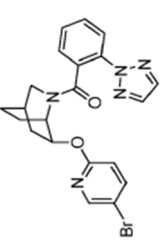
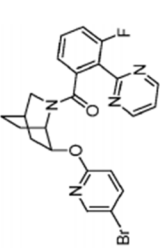
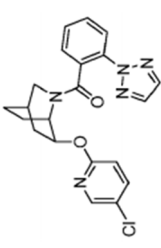
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
256		20	10	348	(R/S)-(3-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabencilo[2,2,2]octan-2-il)metanona
257		21	24	741	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabencilo[2,2,2]octan-2-il)metanona
258		26	17	2600	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabencilo[2,2,2]octan-2-il)metanona
259		16	19	865	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,2]octan-2-il)metanona
260		11	10	294	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabencilo[2,2,2]octan-2-il)metanona

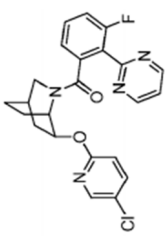
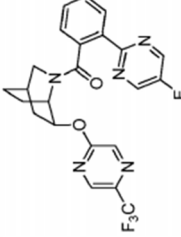
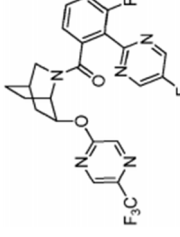
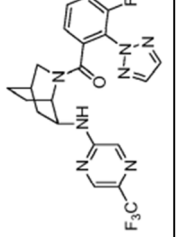
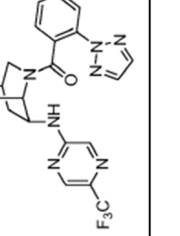
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
261		21	9	400	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona
262		10	10	550	(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona
263		11	9	1100	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona
264		10	16	>10000	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona
265		14	19	306	(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona

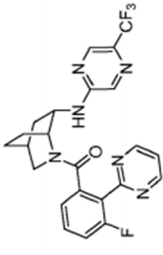
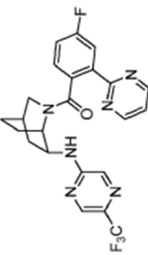
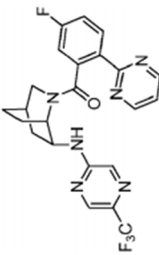
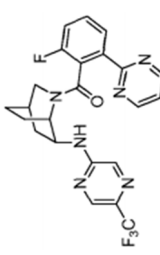
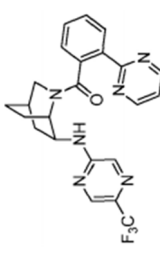
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
266		11	11	654	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona
267		26	19	1100	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-metilpiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona
268		5	4	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona
269		4	5	363	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
270		4	3	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona

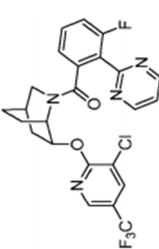
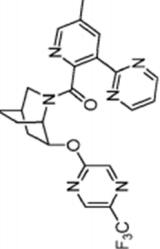
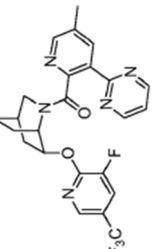
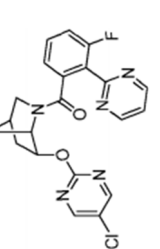
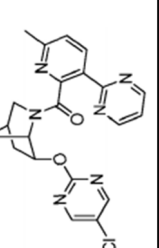
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
271		7	8	452	((1S,4R,6R)-6-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
272		23	11	1400	(2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octano-2-il)metanona
273		44	16	3800	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
274		11	8	534	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
275		8	5	175	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

(Continuación)

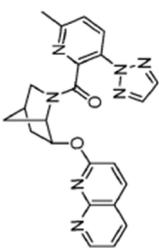
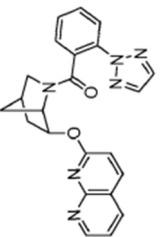
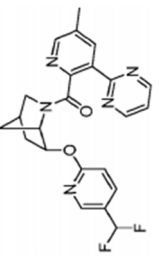
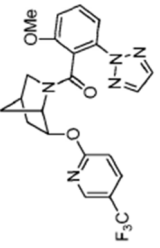
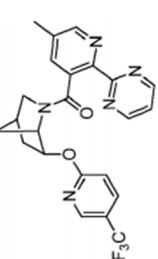
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
276		2700		>10000	(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,4S,6S)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
277		17	15	998	(4-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
278		14	7	243	(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
279		11	13	177	(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona
280		7	4	189	(2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)-2-azabíciclo[2,2,2]octan-2-il)metanona

(Continuación)

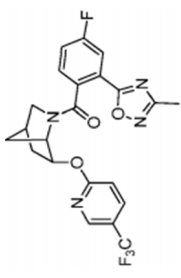
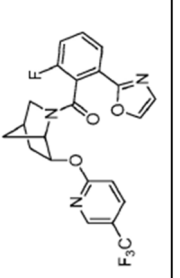
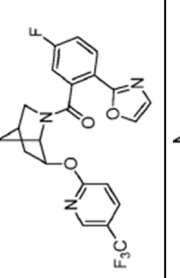
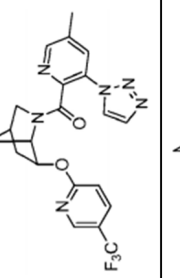
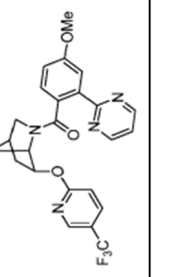
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
281		5	19	336	((1S,4R,6R)-6-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
282		81	65	>10000	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)metanona
283		21	27	>10000	((1S,4R,6R)-6-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-il)(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona
284		45	47	5600	((1S,4R,6R)-6-(5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
285		117	215	6000	((1S,4R,6R)-6-(5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona



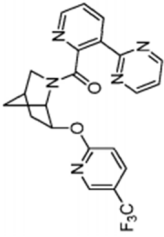
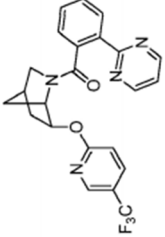
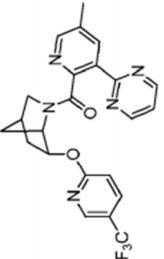
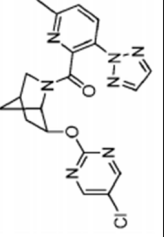
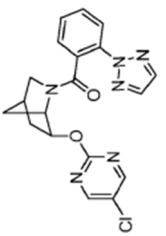
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
286		822		3100	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
287		155	226	2700	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona
288		29	39	5100	((1S,4R,6R)-6-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)piridin-2-il)metanona
289		14	24	207	(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
290		97	188	>10000	(5-metil-2-(pirimidin-2-il)piridin-3-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

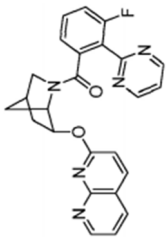
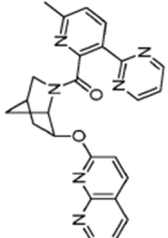
(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
291		43	82	4200	(4-fluoro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
292		19	40	673	(2-fluoro-6-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
293		16	26	535	(5-fluoro-2-(oxazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
294		166	580	1400	(5-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona
295		19	34	5800	(4-metoxi-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

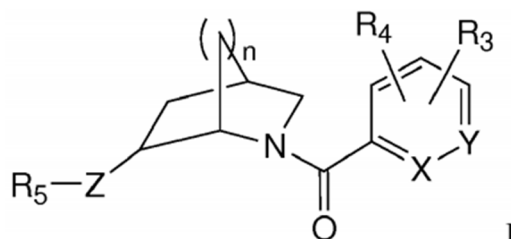
Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
296		8	14	474	(3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
297		10	10	606	(2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
298		24	29	>10000	(5-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona
299					((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)(6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il)metanona
300		92	112	3700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

(Continuación)

Ej. N°	Compuesto	rOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX1 K <sub>i</sub> (nM)	hOX2 K <sub>i</sub> (nM)	Nombre compuesto
301					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona
302					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naftiridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo;  
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,  
para uso en terapia,  
en donde

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

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

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

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

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

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

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

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

n es 1 o 2,

en donde "alquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena o un grupo hidrocarbonado monocíclico no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un compuesto farmacéuticamente aceptable. excipiente, para uso en terapia.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección médica es un trastorno del sueño, un trastorno metabólico, un trastorno neurológico, arritmias, insuficiencia cardíaca aguda, úlceras, síndrome del intestino irritable, diarrea, reflujo gastroesofágico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno de pánico, un trastorno por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.

4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, donde la enfermedad, trastorno o condición médica es un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno de pánico, un trastorno por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.

5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en la que la enfermedad, trastorno o condición médica es un trastorno del sueño.

6. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 5, donde el trastorno del sueño es un trastorno de transición sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, sueño perturbado o un trastorno del sueño secundario a trastornos neurológicos.

7. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3, en la que la enfermedad, trastorno o condición médica es un trastorno metabólico.

8. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 7, donde el trastorno metabólico es sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, varicosas venas u osteoartritis.

9. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3, en la que la enfermedad, trastorno o condición médica es un trastorno neurológico.

10. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en la que el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, la catatonia, la ansiedad, el delirio o la demencia.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para administración oral.

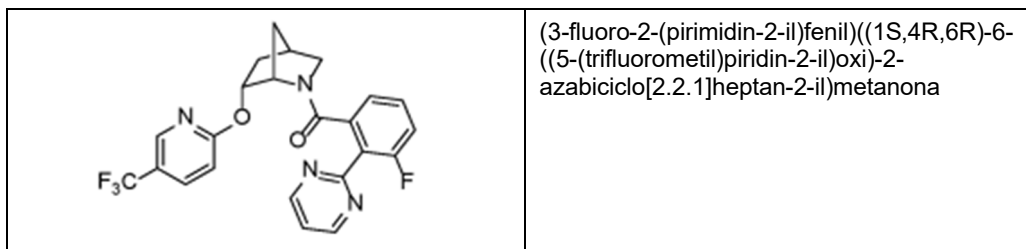
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en forma de tableta, cápsula, solución, emulsión o suspensión.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en forma de tableta.

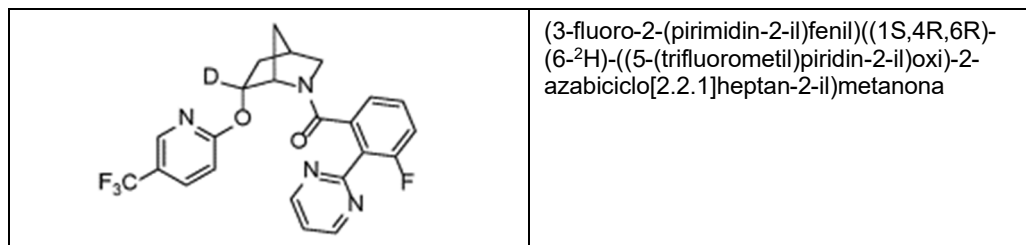
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en donde los excipientes se seleccionan de diluyentes inertes, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes lubricantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, donde los rellenos inertes se seleccionan de carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol y sorbitol.

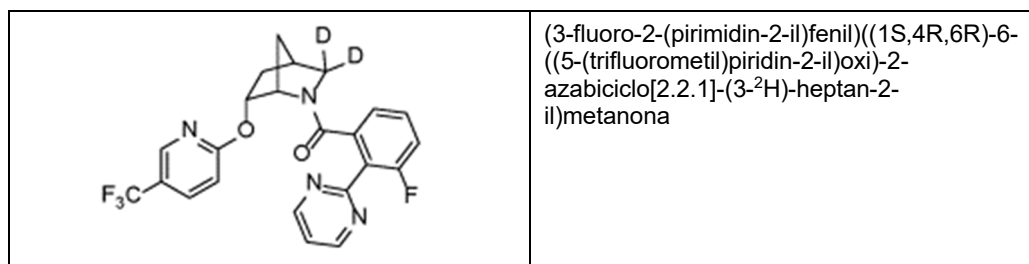
16. El compuesto o composición farmacéutica para uso en las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 11-15, en el que el compuesto es



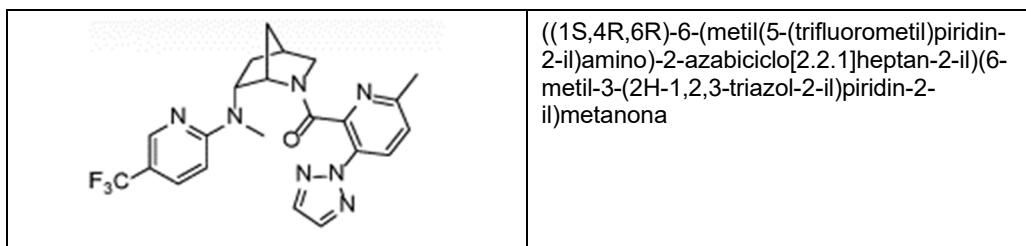
17. El compuesto o composición farmacéutica para uso en las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 11-15, en el que el compuesto es



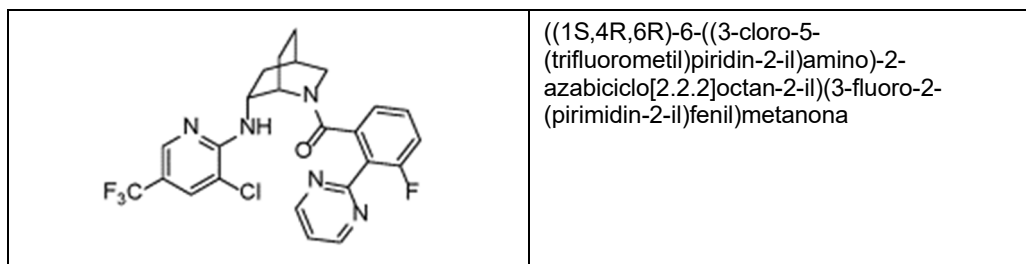
18. El compuesto o composición farmacéutica para uso en las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 11-15, en el que el compuesto es

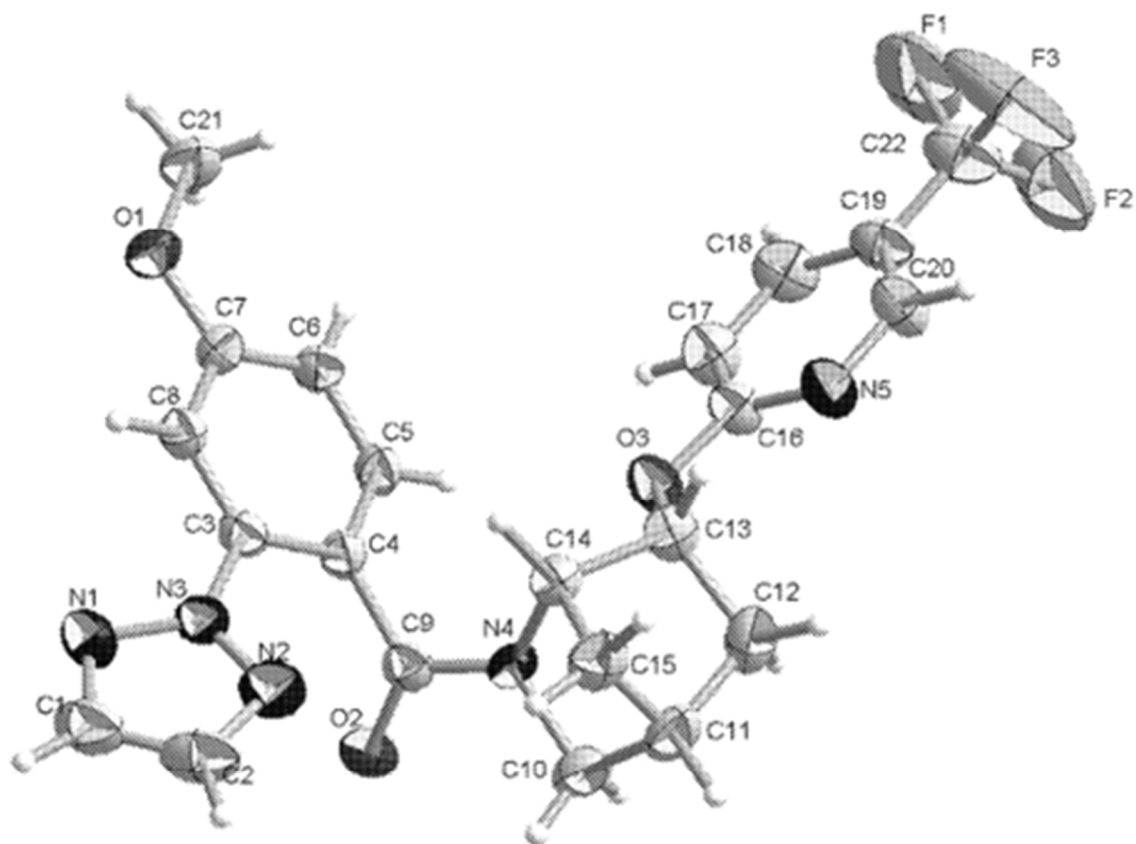


19. El compuesto o composición farmacéutica para uso en las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 11-15, en el que el compuesto es



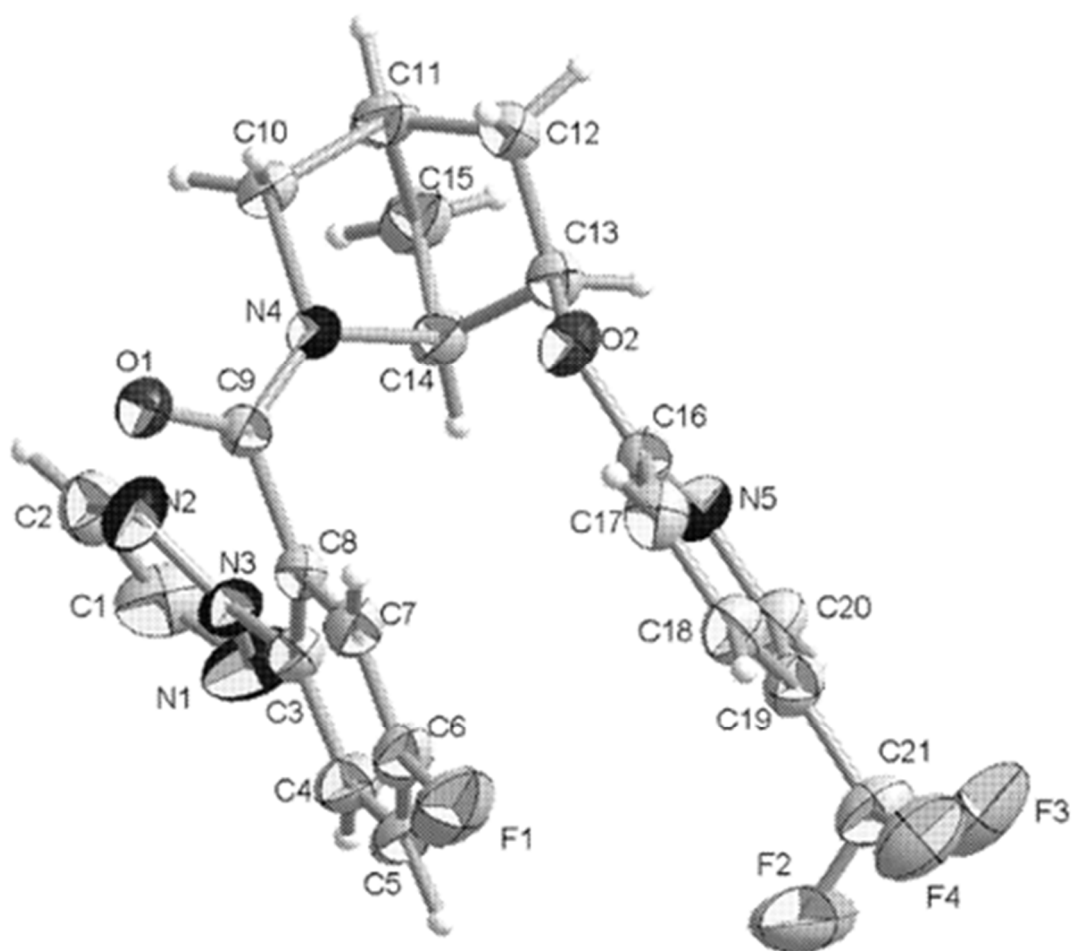
20. El compuesto o composición farmacéutica para uso en las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 11-15, en el que el compuesto es





**Figura 1**





**Figura 2**