



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 873**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08789439 .0**

96 Fecha de presentación : **25.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2185512**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

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

30 Prioridad: **27.07.2007 PCT/IB2007/052987**
28.03.2008 PCT/IB2008/051167

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

73 Titular/es: **ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.**
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 873 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

Derivados de TRANS-3-AZA-BICICLO [3.1.0] Hexano

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

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

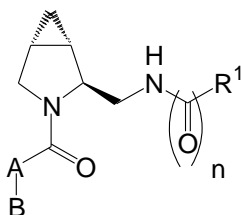
Los receptores de orexina se hallan en el cerebro de los mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en las patologías, como se sabe a partir de la literatura.

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

En la actualidad, se conocen varios compuestos de bajo peso molecular que tienen potencial para antagonizar específicamente OX₁ u OX₂, o ambos receptores al mismo tiempo. Los derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de orexina se revelan en WO01/096302. Los derivados de N-aróilo amina cíclica se revelan en WO02/090355.

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

i) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que los centros estereogénicos están en una configuración (1S,2S,5R)



Fórmula (I)

en la que

A representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno;

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, ciano, -NR²R³, -NHSO₂-alquilo(C₁₋₄), -N(R²)C(O)R³ y halógeno;

n representa el número entero 0 ó 1;

R¹ representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y -NR²R³; o R¹ representa un grupo fenilo, grupo que está mono-sustituido con un grupo seleccionado de morfolin-4-ilo y 4-metil-

5 piperazinilo; o R^1 representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-*b*][1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2*H*-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

R^2 representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

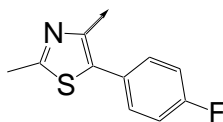
R^3 representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄).

También forman parte de la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o varios átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de manera conocida para el experto en la técnica.

15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se deberán aplicar de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición contraria expresamente mencionada proporcione una definición más amplia o más acotada.

En la presente solicitud de patente, una flecha indica el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



20 es el grupo 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-ilo.

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

El término "alquilo(C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. Se prefieren metilo y etilo, en especial metilo.

25 El término "cicloalquilo(C₃₋₆)", solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo(C₃₋₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se prefieren ciclopropilo y ciclohexilo. Se prefiere más ciclopropilo.

30 El término "alcoxi(C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil(C₁₋₄)-O-, en el cual el término "alquilo(C₁₋₄)" tiene el significado mencionado antes, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Se prefieren metoxi y etoxi, en especial metoxi.

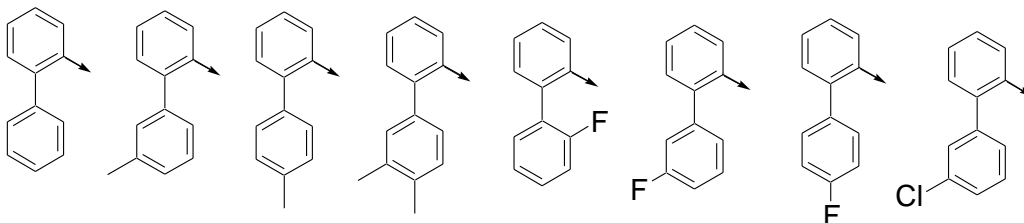
35 El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. El grupo arilo puede no estar sustituido o estar independientemente mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR²R³, -NHSO₂-alquilo(C₁₋₄) y -N(R²)C(O)R³. En caso de que "A" represente "arilo", el término preferentemente significa el grupo antes mencionado, el cual no está sustituido o está mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno. Los ejemplos preferidos donde "A" representa "arilo" son fenilo no sustituido o mono- o di-sustituido (se prefiere el fenilo no sustituido o mono-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) y trifluorometilo (preferentemente de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y trifluorometilo, en especial alcoxi(C₁₋₄) y trifluorometilo). Los ejemplos son fenilo, 3-trifluorometilfenilo y 2-metoxifenilo. Además de los ejemplos antes mencionados, otros ejemplos son 2-trifluorometilfenilo y 2-ciclohexilfenilo. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "A" también es sustituido por el sustituyente "B", donde B preferentemente está unido en posición orto al punto de unión del grupo carbonilo, que une A al resto 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

45 En caso de que "B" represente "arilo", el término preferentemente significa el grupo antes mencionado, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido (se prefiere que esté mono- o di-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, ciano, -NR²R³, -NHSO₂-alquilo(C₁₋₄), -N(R²)C(O)R³ y halógeno. Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, ciano, -NHSO₂-alquilo(C₁₋₄), -N(R²)C(O)R³ y halógeno. Los ejemplos preferidos donde "B" representa "arilo" son fenilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido (se prefiere el fenilo mono- o di-sustituido, en especial mono-sustituido), donde los sustituyentes se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno (en especial, alquilo(C₁₋₄) y halógeno). Los ejemplos son fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo,

4-etilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y 3-clorofenilo. Además de los ejemplos antes mencionados, otros ejemplos son 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 3-acetilamino-fenilo y 3-metansulfonilamino-fenilo. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "B" está unido al sustituyente "A".

En caso de que tanto "A" como "B" representen "arilo", la combinación "A-B" preferentemente significa un grupo bifenilo que no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente para "A", y que no está sustituido o está independientemente mono-, di- o tri-sustituido para "B", donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. Los ejemplos preferidos en los que tanto "A" como "B" representan "arilo" son grupos bifenilo, que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos para "A", y que no están sustituidos o están independientemente mono-, di- o tri-sustituidos para "B", donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno. Los ejemplos son:



En caso de que R¹ represente "arilo", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, que no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y -NR²R³. En una sub-realización, los sustituyentes preferentemente se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano y trifluorometilo. En otra forma de realización, en caso de que R¹ represente "arilo", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, que no están sustituidos o están mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano y trifluorometilo. Los ejemplos preferidos donde R¹ representa "arilo" son naftilo, 4-etilfenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 2-bromo-5-metilfenilo, 4-metil-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 3-trifluorometil-4-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3-iodofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 5-bromo-2-clorofenilo, 2-cloro-4,5-difluorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo y 3-trifluorometilfenilo. Además de los ejemplos antes mencionados, otro ejemplo es 3-metilfenilo.

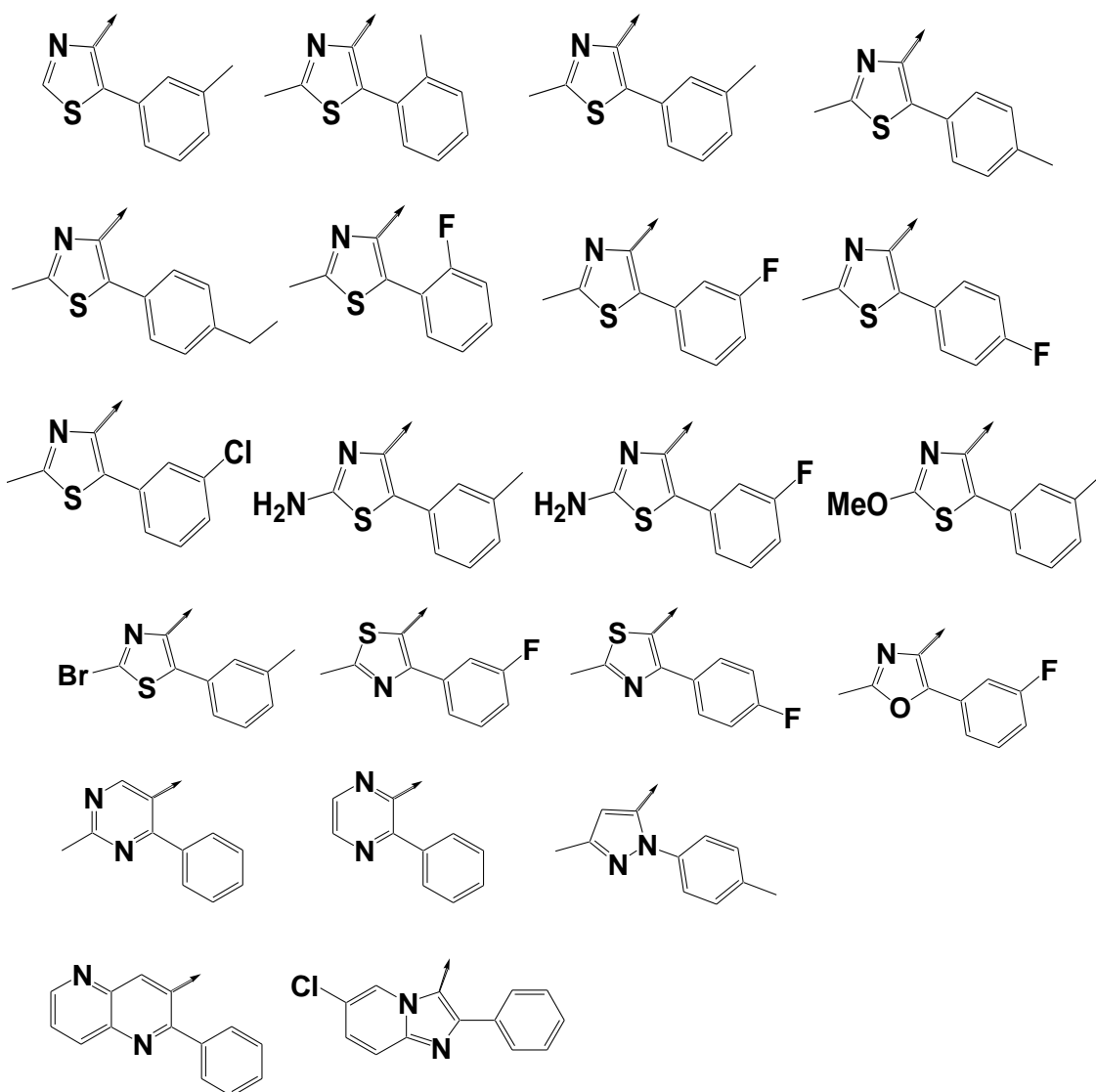
El término "heterociclilo", solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo. Además de los ejemplos antes mencionados, otros ejemplos son benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo y 4H-furo[3,2-b]pirrolilo. Los grupos heterociclilo antes mencionados no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR²R³.

En caso de que "A" represente "heterociclilo", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están mono- o di-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno. En otra forma de realización preferida, en caso de que "A" represente "heterociclilo", el término significa los grupos antes mencionados, los cuales no están sustituidos o están mono-sustituidos, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) y -NR²R³ (en especial, el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y -NR²R³). En otra forma de realización preferida, en caso de que "A" represente

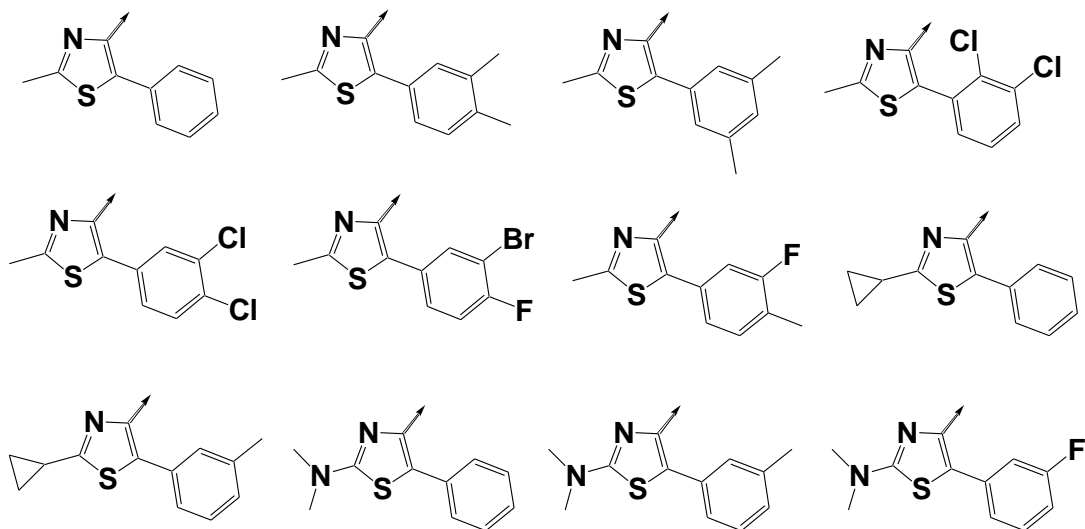
5 “heterociclilo”, el término significa un grupo no sustituido o mono-sustituido seleccionado de tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, pirazinilo, naftiridinilo e imidazo[1,2-a]piridilo (en una sub-realización, preferentemente se selecciona de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, pirazinilo, naftiridinilo e imidazo[1,2-a]piridilo; en otra sub-realización, preferentemente se selecciona de tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo y pirazinilo (y especialmente de tienilo y tiazolilo)), donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) y -NR²R³ (especialmente de alquilo(C₁₋₄) y -NR²R³). Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente “A” también está sustituido por el sustituyente “B”, donde B preferentemente está unido en posición orto al punto de unión del grupo carbonilo que une A al resto 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

10 Los ejemplos particulares donde “A” representa “heterociclilo” son tioen-2-ilo, tioen-3-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-tiazol-4-ilo, 2-dimetilamino-tiazol-4-ilo, 2-bromo-tiazol-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo y 2-ciclopropil-tiazol-4-ilo; donde B está unido en la posición 5 de los grupos tiazol-4-ilo anteriores, en la posición 3 de los grupos tioen-2-ilo anteriores y en la posición 2 de los grupos tioen-3-ilo anteriores. En una sub-realización, se prefieren 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-tiazol-4-ilo y 2-dimetilamino-tiazol-4-ilo. En otra sub-realización se prefiere tioen-3-ilo.

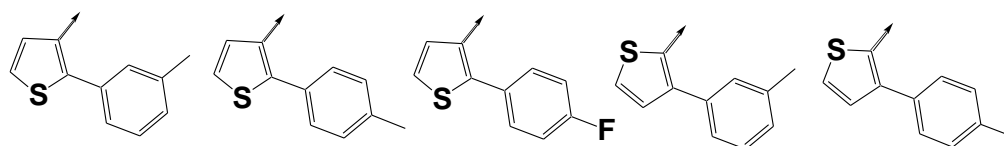
15 Otros ejemplos donde “A” representa “heterociclilo” y uno de los sustituyentes está representado por “B” son:



Además de los grupos antes mencionados, otros ejemplos donde “A” representa “heterociclilo” y uno de los sustituyentes está representado por “B” son:



Además de los grupos antes mencionados, otros ejemplos donde "A" representa "heterociclilo" y uno de los sustituyentes está representado por "B" son:



5

En caso de que "B" represente "heterociclilo", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, que no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos independientemente (se prefiere que estén mono- o di-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno. Los ejemplos donde "B" representa "heterociclilo" son pirazolilo, tienilo y 2-aminotiazolilo. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "B" está unido al sustituyente "A".

En caso de que R¹ represente "heterociclilo", el término preferentemente significa los grupos antes mencionados, que no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y -NR²R³. En una sub-realización, los sustituyentes preferentemente se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR²R³. En otra forma de realización preferida, en caso de que R¹ represente "heterociclilo", el término significa los grupos antes mencionados, que no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos (se prefiere que no estén sustituidos o que estén mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.

En otra forma de realización, en caso de que "n" represente el número entero 1, otros ejemplos preferidos donde R¹ representa "heterociclilo" son heterociclilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido (se prefiere no sustituido o mono-sustituido); donde el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo (en especial, pirrolo[2,1-b]tiazolilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo); donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. En una sub-realización, el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo (en especial, imidazo[2,1-b]tiazolilo); donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.

En otra forma de realización, en caso de que n represente el número entero 1, los ejemplos preferidos son benzo[d]isoxazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo y pirrolo[2,1-b]tiazolilo. En otra forma de realización, en caso de que "n" represente el número entero 1, los ejemplos particulares donde "R¹" representa "heterociclilo" son pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, benzofuran-4-ilo, indazol-3-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-7-ilo, benzisoxazol-3-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-7-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo, benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo, 4H-furo[3,2-b]pirrol-5-ilo, pirrolo[2,1-b]tiazol-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo,

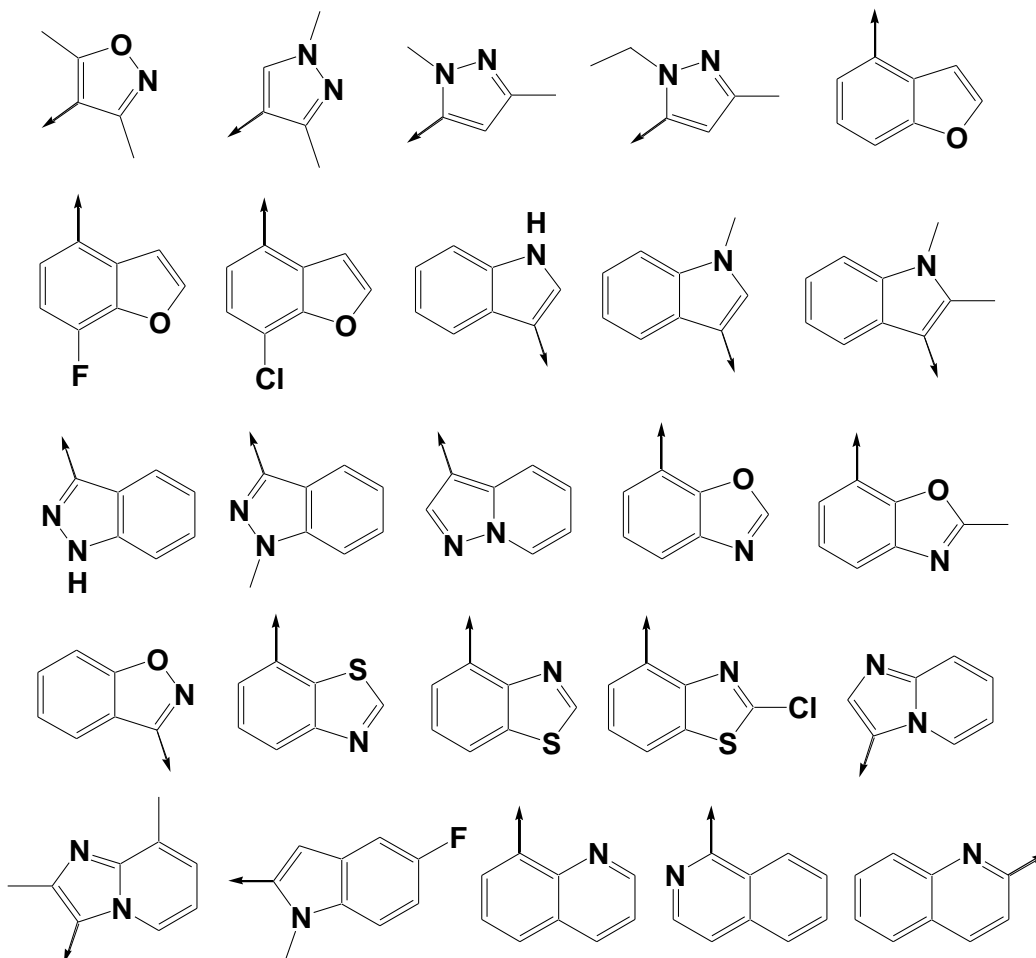
pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo y imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo (en especial, pirrolo[2,1-b]tiazol-7-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-2-ilo e imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo). Los grupos heterociclilo antes mencionados no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.

- 5 En particular, los grupos "heterociclilo" antes mencionados según se usan para el sustituyente "R¹" preferentemente están sustituidos de la siguiente manera: los grupos pirazolilo están di-sustituidos con alquilo(C₁₋₄); los grupos indolilo no están sustituidos, o están mono- o di-sustituidos independientemente con alquilo(C₁₋₄) y halógeno (en especial, no están sustituidos, o están mono- o di-sustituidos con metilo); los grupos benzofuranilo no están sustituidos, o están mono-sustituidos con halógeno; los grupos indazolilo no están sustituidos, o están mono-sustituidos con alquilo(C₁₋₄) (en especial, metilo); los grupos benzoxazolilo no están sustituidos, o están mono-sustituidos con alquilo(C₁₋₄) (en especial, metilo); los grupos benzisoxazolilo no están sustituidos; los grupos benzotiazolilo no están sustituidos (se prefiere), o están mono-sustituidos con halógeno (en especial, cloro); los grupos quinolinilo no están sustituidos; los grupos isoquinolinilo no están sustituidos; los grupos benzo[2,1,3]tiadiazolilo no están sustituidos; los grupos benzo[2,1,3]oxadiazolilo no están sustituidos; los grupos 4H-furo[3,2-b]pirrolilo están mono-sustituidos con alquilo(C₁₋₄) (en especial, metilo); los grupos pirrolo[2,1-b]tiazolilo no están sustituidos, o están mono-sustituidos con alquilo(C₁₋₄) (en especial, metilo); los grupos imidazo[1,2-a]piridinilo no están sustituidos, o están di-sustituidos con alquilo(C₁₋₄); los grupos pirazolo[1,5-a]piridinilo no están sustituidos; y los grupos imidazo[2,1-b]tiazolilo no están sustituidos, están mono-sustituidos con alquilo(C₁₋₄), trifluorometilo o halógeno, o están di- o tri-sustituidos con alquilo(C₁₋₄) (en especial, no están sustituidos o están mono-sustituidos con metilo).

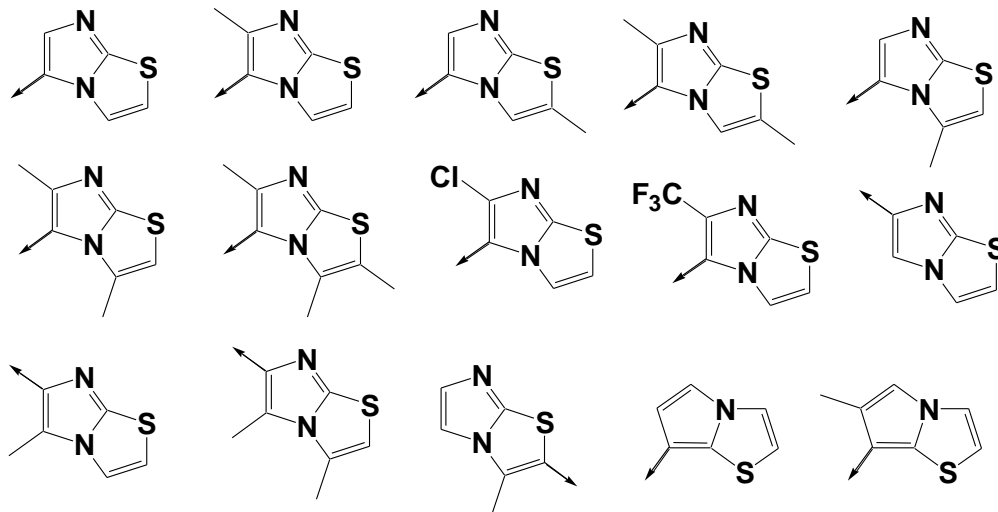
En otra forma de realización, en caso de que n represente el número entero 0, un ejemplo preferido donde "R¹" representa "heterociclilo" es heterociclilo mono- o di-sustituido, donde el heterociclilo es pirimidilo (en especial, pirimidin-2-ilo); donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, ciano y -NR²R³. En especial, dicho pirimidinilo está mono-sustituido con halógeno. Un ejemplo particular es 5-bromo-pirimidin-2-ilo.

25

Ejemplos preferidos en los que R¹ representa "heterociclilo" son:



Además de los grupos anteriores, otros ejemplos preferidos en los que R¹ representa "heterociclilo" son:



Otros ejemplos preferidos en los que R¹ representa "heterociclilo" son los grupos pirrolo[2,1-b]tiazolilo y (en especial) imidazo[2,1-b]tiazolilo antes mencionados.

- 5 En caso de que R¹ represente "un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno", dichos grupos,
- 10 según se usan para el sustituyente "R¹", preferentemente son de la siguiente manera:

los grupos 2,3-dihidro-benzofuranilo (en especial, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo o 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo) no están sustituidos o están independientemente di-sustituidos con alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno (en especial, no están sustituidos o están di-sustituidos en la posición 2 con metilo); los grupos 4H-benzo[1,3]dioxinilo (en especial, 4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo) preferentemente están mono-sustituidos en la posición 6 con flúor; los grupos

15 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo (en especial, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo) y los grupos 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo (en especial, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo) preferentemente no están sustituidos o están mono-sustituidos en el átomo de nitrógeno con metilo; los grupos 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo (en especial, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo), 2H-cromenilo (en especial, cromen-5-ilo), cromanilo (en especial, cromen-5-ilo o cromen-8-ilo) y 2,3-dihidro-tieno

20 [3,4-b][1,4]dioxinilo (en especial, 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo) preferentemente no están sustituidos.

El término "-NR²R³" significa, por ejemplo, -NH₂ o -N(CH₃)₂.

El término "-NH-SO₂-alquilo(C₁₋₄)" significa, por ejemplo, -NH-SO₂-CH₃.

El término "-N(R²)C(O)R³" significa, por ejemplo, el grupo -NH-C(O)-CH₃.

- 25 A continuación se describen otras formas de realización de la invención:

ii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización i), en la que n representa el número entero 1.

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

- 30 A representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno;

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno;

35

R¹ representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y -NR²R³; o R¹ representa un grupo fenilo, grupo que está mono-sustituido con un grupo seleccionado de morfolin-4-ilo y 4-metil-piperazinilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;
- R² representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y
- R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄).
- 10 iv) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a iii), en la que A representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno.
- 15 v) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a iv), en la que A representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno.
- 20 vi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a v), en la que B representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno.
- 25 vii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera una de las formas de realización i) a vi), en la que R¹ representa arilo o heterociclilo, en la que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano y trifluorometilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno.
- 30 viii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a iv) o vi) a vii), en la que A representa un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidilo, un grupo [1,6]naftiridinilo o un grupo imidazo[1,2-a]piridilo, donde el grupo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno.
- 35 ix) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a viii), en la que A representa un grupo fenilo o un grupo tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno.
- 40 x) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a ix), en la que A representa un grupo fenilo o (preferentemente) un grupo tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y -NR²R³.
- 45 xi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a x), en la que B representa un grupo fenilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno (en especial, alquilo(C₁₋₄) y halógeno).
- 50 xii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xi), en la que R¹ representa un grupo fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzo[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno.
- 55

- xiii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xii), en la que R¹ representa un grupo fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno.
- xiv) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xii), en la que R¹ representa un grupo fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzo[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo.
- xv) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xiv), en la que R¹ representa un grupo fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo.
- xvi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xiii), en la que R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno.
- xvii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xvi), en la que A representa un grupo tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y -NR²R³.
- xviii) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) a xii) o xiv) o xvii), en la que R¹ representa un grupo pirrolo[2,1-b]tiazolilo o un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo.
- xix) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización i) o iii) a xi) o xvii), donde n representa el número entero 0.
- xx) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la forma de realización xix), en la que R¹ representa un grupo pirimidilo, donde el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido, donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, ciano y -NR²R³.
- xxi) Otra forma de realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las formas de realización xix) o xx), en la que R¹ representa un grupo pirimidilo, que está mono-sustituido con halógeno.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos de acuerdo con la forma de realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

- [(1S,2S,5R)-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

- {(1S,2S,5R)-3-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-tiofen-2-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-fenil-[1,6]naftiridin-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[4-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 45 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- N-[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 10 3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 45 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- 15 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 3-Bromo-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 20 N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 3-Cloro-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3,5-dimetoxi-benzamida;
- 25 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 30 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- 35 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;
- 40 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
- 45 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;

- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 5 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-
 fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-
 metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- 15 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 20 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 25 N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-
 trifluorometil-benzamida;
- N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-cloro-
 benzamida;
- 30 N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3,5-dimetoxi-
 benzamida;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 35 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 quinolin-8-carboxílico;
- 40 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 1H-indazol-3-carboxílico;
- 45 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido
 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;

- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 5 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 2-Metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 15 4-Cloro-2-metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,4-Dicloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2-Cloro-4,5-difluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 20 3-Fluoro-2-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 5-Fluoro-2-metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2,5-Dimetil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 25 2-Cloro-4-fluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-Dimetil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Ciano-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- N-[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2-morfolin-4-il-benzamida;
- 30 4-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2,3-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-cromen-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido croman-8-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico; y
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico.
- Además de los compuestos enumerados anteriormente, otros compuestos de fórmula (I) preferidos de acuerdo con la forma de realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:
- 15 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 20 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 30 {(1S,2S,5R)-3-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(3-m-tolil-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(3-p-tolil-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 {(1S,2S,5R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-tiofen-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 45 [(1S,2S,5R)-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona;
- 25 {(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona;
- {(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzoxazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-cloro-benzofuran-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-fluoro-benzofuran-4-carboxílico;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 45 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 15 3-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]tiadiazol-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzoxazol-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 40 3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo [2,1,3]tiadiazol-4-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo [2,1,3] oxadiazol-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-7-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-cloro-benzotiazol-4-carboxílico; y
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-4-carboxílico.
- 15 Toda referencia a un compuesto de fórmula (I) debe entenderse como que se refiere también a las sales (y en especial a las sales farmacéuticamente aceptables) de dicho compuesto, según sea apropiado y expeditivo.
- El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición no tóxicas de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas. Se puede tomar como referencia "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* **1986**, 33, 201-217.
- 20 Otro aspecto de la invención consiste en una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un material portador farmacéuticamente aceptable.
- La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de manera familiar para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición (2005), Parte 5, "Elaboración Farmacéutica" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) opcionalmente combinando los
- 25 compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración médica, junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles, y, si así se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral.
- Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos
- 35 distímicos que incluyen depresión grave y ciclotimia, neurosis afectiva, todo tipo de trastornos maniaco-depresivos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia delusional, trastornos de ajuste y toda combinación de trastornos de la personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de la ansiedad, que incluyen ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ataques de pánico, todo tipo de ansiedad fóbica y rechazo; ansiedad por separación; todo tipo de uso, abuso, búsqueda y dependencia de sustancias psicoactivas; todo tipo de adicciones psicológicas o físicas, trastornos disociativos, que incluyen
- 40 síndromes de personalidad múltiple y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; aumento del riesgo anestésico, respuesta anestésica; disfunciones hipotalámico-adrenales; alteración del ritmo biológico y circadiano; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, que incluyen dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todo tipo de insomnios idiopáticos y parasomnias; trastornos del patrón de sueño y vigilia, que incluyen
- 45 *jet-lag*; todo tipo de demencia y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales de la edad; todo tipo de amnesia; retardo mental severo; disquinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos del movimiento; disquinesias espontáneas e inducidas por medicación; trastornos neurodegenerativos, que incluyen las enfermedades de Huntington, Creutzfeld-Jacob, Alzheimer y el síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; traumatismo de la médula espinal; traumatismo de cráneo; hipoxia perinatal; pérdida de la audición; tinnitus; enfermedades desmielinizantes; enfermedades de nervios de médula y
- 50 cráneo; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos de esquizofrenia; ataques de ausencia, ataques complejos parciales y generalizados; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefalea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo;
- 55 dolor por quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I

- y II; dolor artrítico; dolor por lesiones producidas en deportes; dolor dental; dolor relacionado con infección, por ejemplo por VIH; dolor post–quimioterapia; dolor post–accidente cerebrovascular; dolor post–quirúrgico; neuralgia; osteoartritis; afecciones asociadas con dolor visceral, tales como síndrome de intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos, que incluyen anoxia cerebral, neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, el gusto, la alimentación o la bebida; trastornos somatoformes, que incluyen hipocondriasis; vómitos/náuseas; emesis; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman (anosmia); alteración de la tolerancia a la glucosa; disquinesias de motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, ataques febriles, deficiencia del desarrollo idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; cáncer de endometrio, mama, colon; todo tipo de disfunción testicular, control de la fertilidad; anomalías de las hormonas reproductivas; sofocones; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia urinaria; asma; alergias; todo tipo de dermatitis, acné y quistes, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; dislipidemias, hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención de orina; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia de ventrículo izquierdo; ataque isquémico o hemorrágico; todo tipo de trastornos cerebrovasculares, que incluyen hemorragia subaracnoide, ataque isquémico y hemorrágico y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer de riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones generales del sistema de orexina.
- 5
- 10
- 15
- 20 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, síndromes relacionados con el estrés, uso, abuso, búsqueda y dependencia de sustancias psicoactivas, disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos de la alimentación o la bebida.
- 25 Los trastornos de la alimentación se pueden definir de manera de incluir la disfunción metabólica; control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto–bulimia o anorexia nerviosa. La ingesta de alimentos patológicamente modificada puede ser consecuencia de una alteración del apetito (atracción o aversión por la comida); alteración del equilibrio energético (ingesta vs. gasto); percepción alterada de la calidad de los alimentos (alto contenido de grasas o carbohidratos, alta palatabilidad); alteración en la disponibilidad de alimentos (dieta
- 30 irrestricta o carencia de alimentos) o alteración del equilibrio de agua. Los trastornos de la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los demás tipos de ingesta excesiva de líquidos. Los trastornos del sueño incluyen todo tipo de parasomnias, insomnios, narcolepsia y demás trastornos de la somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de *jet-lag*; síndrome de cambio de turno, síndrome de fase de sueño retardada o avanzada o insomnios relacionados con
- 35 trastornos psiquiátricos. Los insomnios se definen de modo tal que incluyan los trastornos del sueño asociados con la edad; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio situacional (nuevo entorno, ruidos) o insomnio de corto plazo debido a estrés; pena; dolor o enfermedad. El insomnio también incluye síndromes relacionados con el estrés, que incluyen trastornos de estrés post–traumático, así como otros tipos y subtipos de trastornos de la ansiedad, tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico y
- 40 todo tipo de ansiedad fóbica y rechazo. El uso, abuso, búsqueda y dependencia de sustancias psicoactivas se define como todo tipo de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados. Las disfunciones cognitivas incluyen déficits de todo tipo de funciones de atención, aprendizaje y memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal sana de jóvenes, adultos o mayores, y también que se producen de manera transitoria o crónica en los trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e
- 45 inmunológicos.
- En otra forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos del sueño, que comprenden todo tipo de insomnio, narcolepsia y otros trastornos de la somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas,
- 50 apneas del sueño, síndrome de *jet-lag*, síndrome de cambio de turno, síndrome de fase de sueño retardada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.
- En otra forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en disfunciones cognitivas, que comprenden déficits en todo tipo de funciones
- 55 de atención, aprendizaje y memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal sana de jóvenes, adultos o mayores, y también que se producen de manera transitoria o crónica en los trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunológicos.
- En otra forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades
- 60 seleccionadas del grupo que consiste en trastornos de la alimentación, que comprenden disfunción metabólica; control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto–bulimia o anorexia nerviosa.

En otra forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en uso, abuso, búsqueda y dependencia de sustancias psicoactivas, que comprende como todo tipo de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados.

5

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en la presente, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I).

10

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

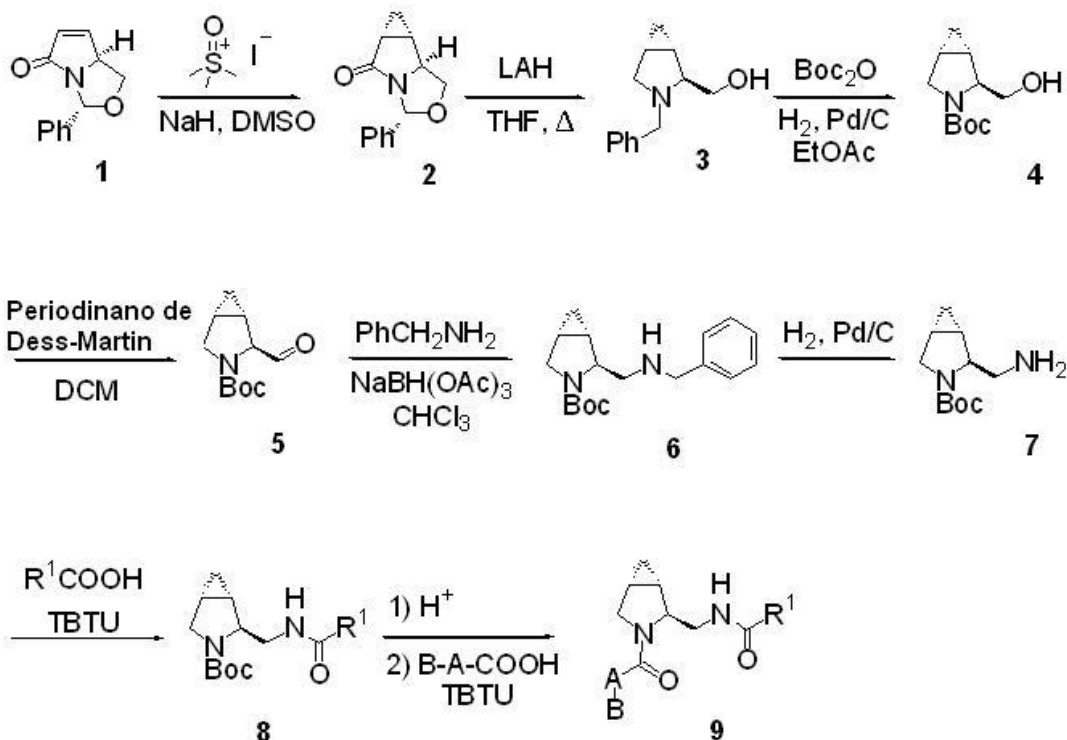
15

Otro aspecto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se delinea en los esquemas a continuación, donde A, B, n y R¹ son como se definen para la fórmula (I). Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables de manera conocida *per se*. En general, todas las transformaciones químicas se pueden llevar a cabo de acuerdo con metodologías habituales bien conocidas, como se describe en la literatura o como se describe en los procedimientos a continuación o en la parte experimental.

Preparación de compuestos de fórmula (I):

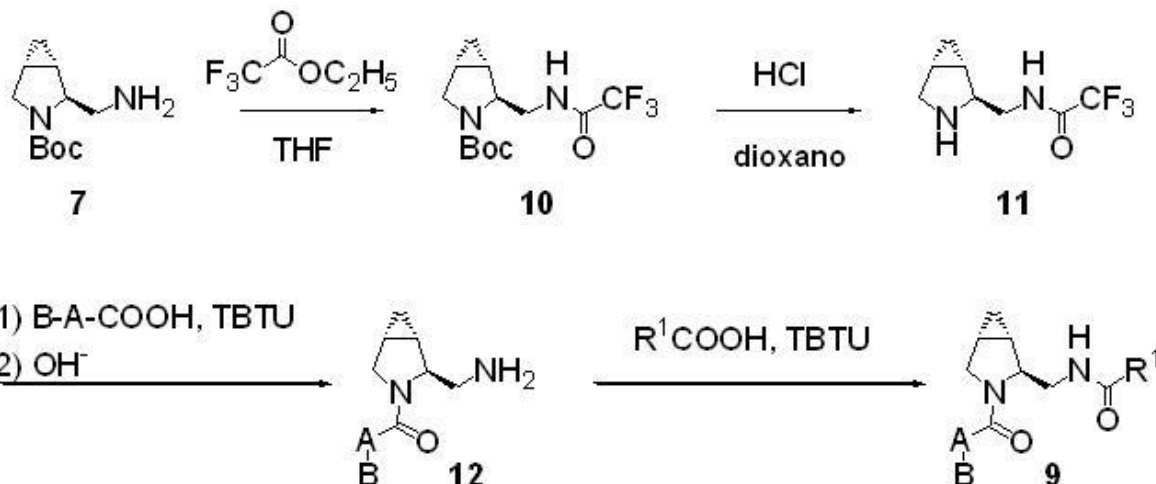
La primera etapa en la síntesis de derivados de *trans*-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano de fórmula (I) como se menciona en el esquema 1 fue la ciclopropanación de (2R,5S)-2-fenil-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-6-en-8-ona (J. S. Madalengoitia y col. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 547-555) con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de NaH como base. El intermediario tricíclico obtenido (2) se redujo con LAH para proporcionar el alcohol bencil-prottegido (3). El grupo protector se cambió a *ter*-butoxicarbonilo mediante hidrogenación de (3) en presencia de Boc-anhídrido y el respectivo alcohol (4) se oxidó al correspondiente aldehído (5) con, por ejemplo, periodinano de Dess-Martin. Después de la aminación reductiva de (5) con bencilamina en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, el grupo bencilo se eliminó por hidrogenólisis para proporcionar la amina primaria (7). La acilación de (7) con un ácido carboxílico R¹COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU dio como resultado la formación de amidas (8), las cuales, después de la eliminación del grupo Boc, se transfirieron a compuestos de fórmula (I) por acoplamiento de amida (por ejemplo, B-A-COOH, TBTU).

30

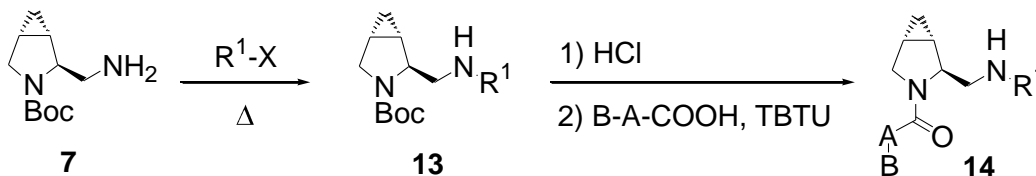


Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I), en la que n representa 1

Un enfoque alternativo a los compuestos de fórmula (I) (esquema 2) comenzó con la protección de la amina (7) con trifluoroacetato de etilo para proporcionar amidas (10) que estaban Boc-desprotegidas con un ácido tal como HCl en un disolvente tal como dioxano. La amina obtenida (11) se acopló con un ácido carboxílico B-A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU. Después de la eliminación del grupo trifluoroacetilo con una base tal como K₂CO₃ o NaOH en un disolvente o una mezcla de disolventes tales como agua, MeOH y/o isopropanol, se obtuvieron aminas (12) que estaban acopladas con un ácido carboxílico R¹COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU o con un cloruro de ácido R¹COCl en presencia de una base tal como DIPEA para obtener compuestos (9) de fórmula (I).

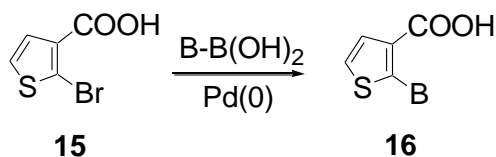
**Esquema 2: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (I), en la que n representa 1**

Los compuestos de fórmula (I), donde n representa el número entero 0, se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema 3.

**Esquema 3: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (I), en la que n representa 0; X representa Cl, Br o OTf.**

Partiendo del bloque de construcción (7), se pueden obtener aminas (13) mediante reacción con compuestos R¹-X disponibles en el comercio o bien conocidos, donde X representa Cl, Br o OTf (en especial, heterociclii cloruros o bromuros, tales como derivados de cloro-pirimidina) en presencia de una base tal como K₂CO₃ y/o DIPEA, con calentamiento, opcionalmente en presencia de un catalizador de metal adecuado (en condiciones de Buchwald-Hartwig). Después de la eliminación del grupo Boc-protector con un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como dioxano, se pueden sintetizar compuestos (14) de fórmula (I) por acoplamiento de amida con un ácido B-A-COOH, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU.

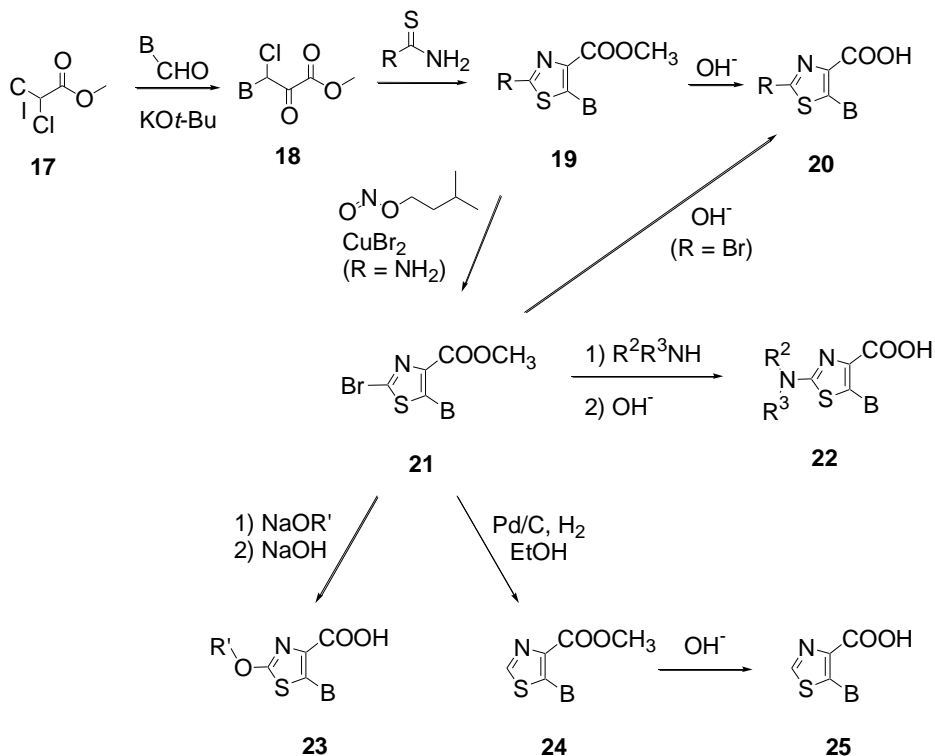
Los derivados de ácido tifen-3-carboxílico de fórmula B-A-COOH, por ejemplo, se sintetizaron de acuerdo con el esquema 4.



Esquema 4: Síntesis de derivados de ácido tiofen-3-carboxílico

Los derivados de ácido tiofen-3-carboxílico (**16**), por ejemplo, se sintetizaron en una reacción de acoplamiento de Suzuki del ácido 2-bromo-tiofen-3-carboxílico (**15**) (o un correspondiente éster) con un ácido arilborónico disponible en el comercio, en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄ y una base tal como K₂CO₃, en un disolvente tal como isopropanol o tolueno o una mezcla de ellos. Por analogía, los derivados del ácido tiofen-2-carboxílico se sintetizaron partiendo del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico.

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

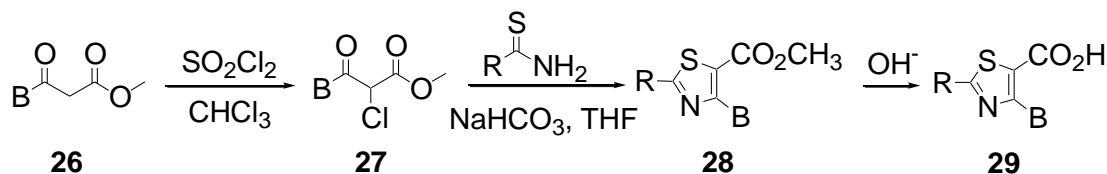
**Esquema 5: Síntesis de derivados del ácido tiazol-4-carboxílico, en la que**

R es alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆) o -NR²R³ y R' es alquilo(C₁₋₄).

Mediante reacción de dicloroacetato de metilo (**17**; disponible en el comercio) con un aldehído B-CHO en presencia de una base tal como KOtBu en un disolvente tal como THF, se obtuvieron los derivados del éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (**18**), los cuales se transformaron, en una reacción con tioamidas [R = alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆)], en derivados de tiazol 2-alquil- o 2-cicloalquil-sustituidos (**19**) o, en una reacción con tioureas (R = -NR²R³), en derivados de tiazol 2-amino-sustituidos (**19**). La saponificación de la función éster con una solución acuosa de, por ejemplo, NaOH en un disolvente tal como MeOH dio como resultado la formación de los ácidos carboxílicos deseados (**20**, R = alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆) o -NR²R³). Los derivados de 2-bromo-tiazol (**21**), por ejemplo, se obtuvieron mediante reacción del respectivo derivado de 2-amino-tiazol (**19**, R = NH₂) con isoamilnitrito en presencia de CuBr₂ en un disolvente, tal como MeCN. Los derivados éster (**21**) se transfirieron a derivados de tiazol 2-amino-sustituidos (**22**) mediante reacción de (**21**) con aminas HNR²R³ y posterior saponificación o a análogos 2-alcoxi sustituidos (**23**) mediante reacción con un alcóxido de sodio y posterior saponificación con solución de NaOH. La saponificación del éster (**21**) como se describió antes dio como resultado la formación de ácidos carboxílicos (**20**, R = Br). Además, los compuestos (**25**) que no están sustituidos en la posición 2 se sintetizaron mediante hidrogenación de (**21**) en presencia de paladio sobre carbón y posterior saponificación del éster intermediario (**24**).

Los aldehídos B-CHO están disponibles en el comercio o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos de la literatura, como por ejemplo la reducción del respectivo ácido carboxílico o sus diferentes derivados con un agente reductor, por reducción del respectivo nitrilo o por oxidación de alcoholes bencílicos y sus análogos heterocíclicos con agentes oxidantes (por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, John Wiley & Sons, págs. 447-449, 919-920 y 1167-1171). Las cicloalquil(C₃₋₆)-tioamidas se pueden sintetizar por tratamiento de cicloalquil(C₃₋₆)-carboxamidas con un reactivo de Lawesson.

Los derivados de ácido tiazol-5-carboxílico de fórmula B-A-COOH, por ejemplo, se sintetizaron de acuerdo con el esquema 6.

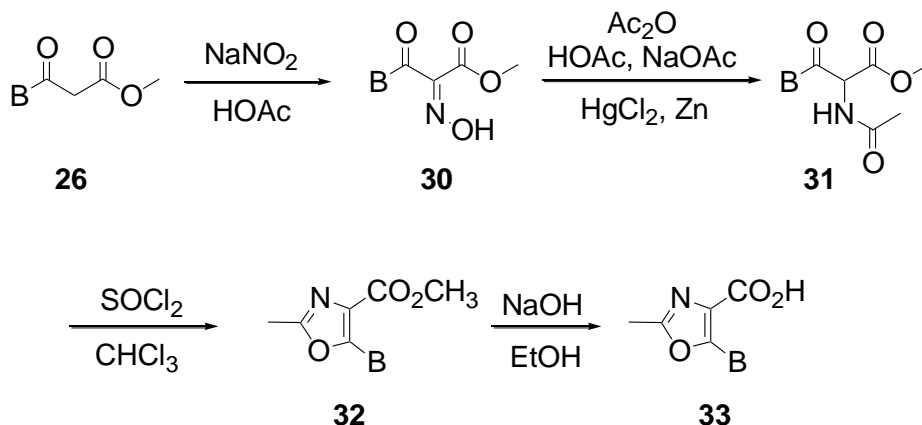


Esquema 6: Síntesis de derivados de ácido tiazol-5-carboxílico, en la que

5 R es alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆) α

Mediante cloración de derivados de β -ceto éster (**26**) con cloruro de sulfurilo en cloroformo, se obtuvieron derivados de α -cloro éster (**27**), los cuales, mediante reacción con tioamidas en un disolvente tal como THF, proporcionaron los respectivos ésteres del ácido tiazol-5-carboxílico (**28**). Éstos se transfirieron a los ácidos deseados (**29**) mediante saponificación con, por ejemplo, KOH en una mezcla de disolventes, tales como agua y EtOH.

10 Los derivados de ácido oxazol-4-carboxílico de fórmula B-A-COOH, por ejemplo, se sintetizaron de acuerdo con el esquema 7.

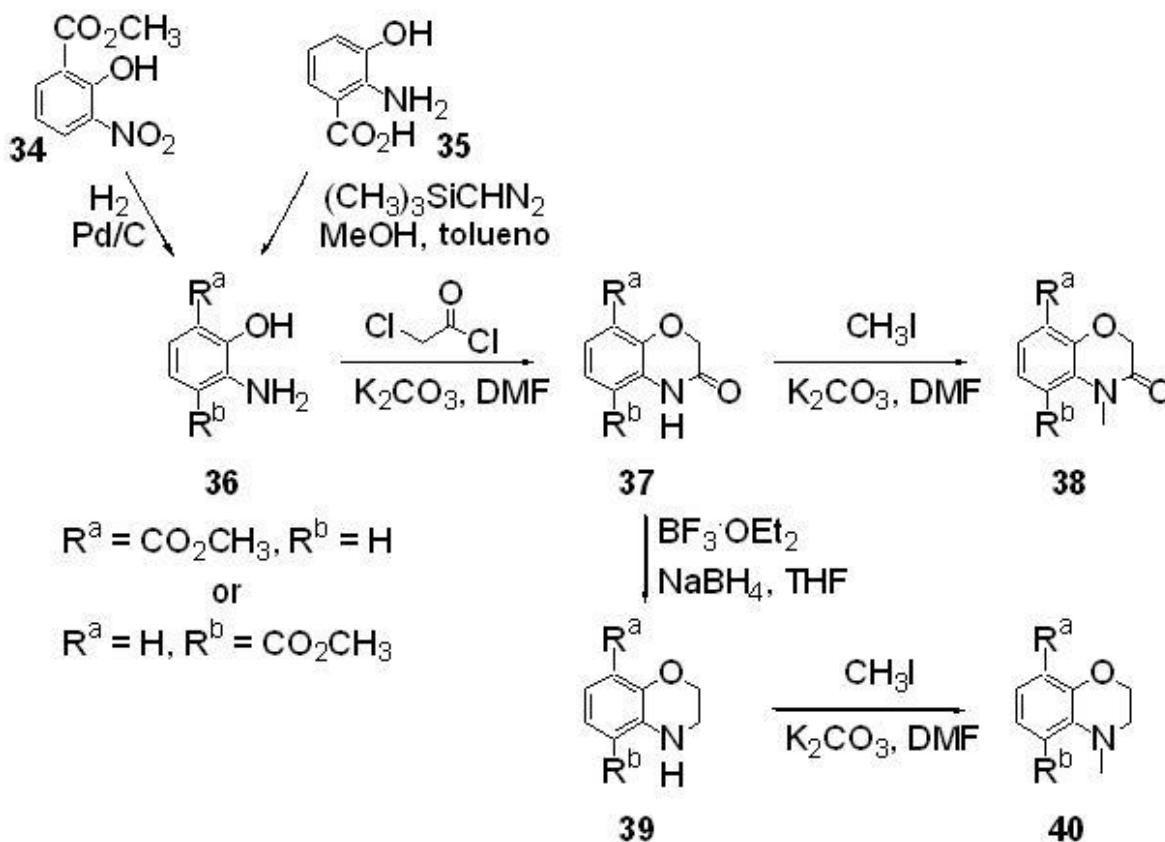


Esquema 7: Síntesis de derivados de ácido oxazol-4-carboxílico

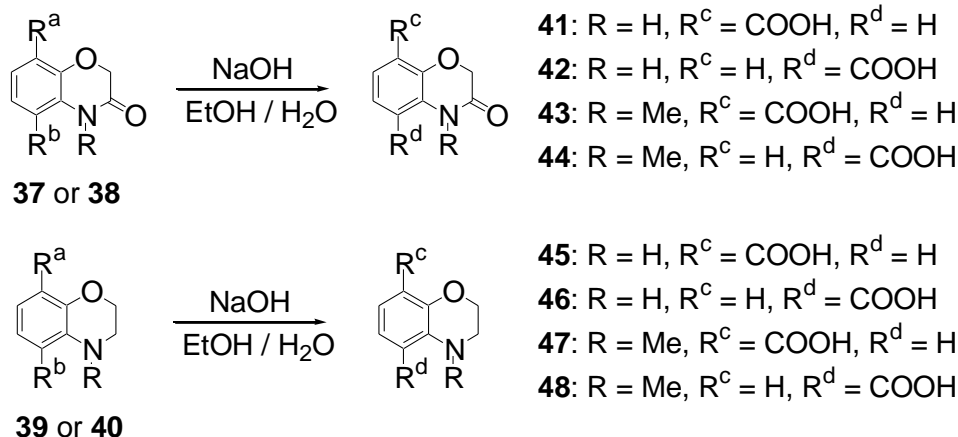
15 Mediante reacción de derivados de β -ceto éster (**26**) con NaNO₂ en presencia de ácido acético, se obtuvieron derivados de α -hidroxiimino éster (**30**), los cuales se transformaron en derivados de α -acetilamino éster (**31**) en una reacción con Ac₂O en presencia de HgCl₂ y cinc. Mediante ciclación de estos intermediarios con SOCl₂ en un disolvente tal como CHCl₃, se sintetizaron los respectivos derivados de éster oxazol-4-carboxílico (**32**), los cuales se saponificaron como se describió antes para proporcionar los ácidos deseados (**33**).

20 Los derivados de β -ceto éster (**26**) están disponibles en el comercio o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en la literatura, como por ejemplo por condensación de Claisen, reacción de derivados éster aromáticos y heteroaromáticos con derivados de éster acético en presencia de bases fuertes, reacción de acetofenonas y sus análogos heterocíclicos con cianoformiato de metilo o dicarbonato de dietilo en presencia de bases, o una reacción de tipo Reformatsky (por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^o edición, John Wiley & Sons, págs. 491-493 y 931).

Los derivados del ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico de fórmula R^1 -COOH, por ejemplo, se sintetizaron de acuerdo con el *esquema 8*.



Escisión del éster:



5

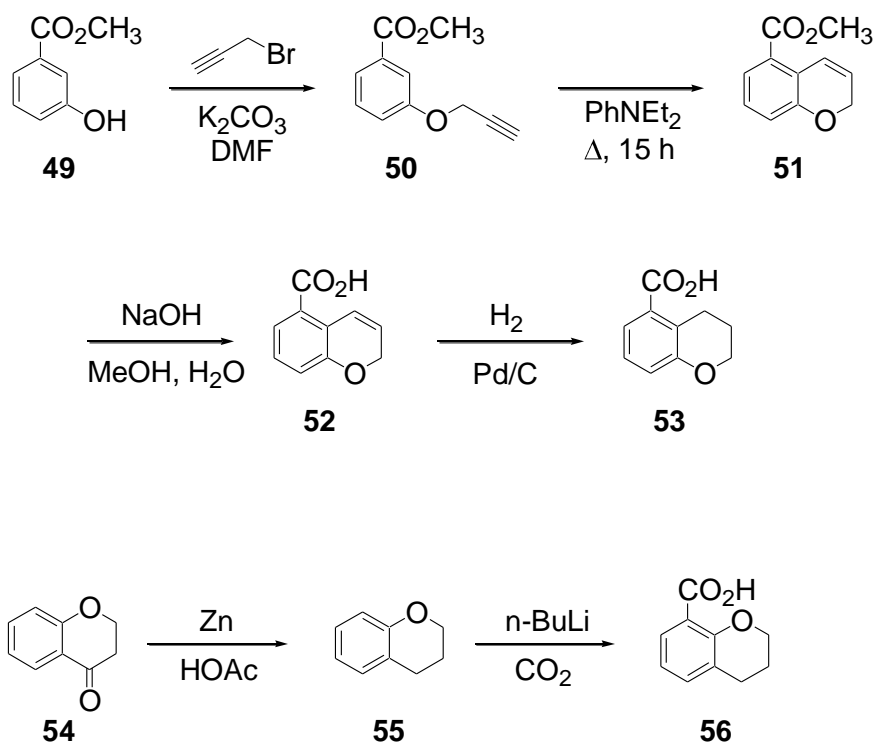
Esquema 8: Síntesis de derivados del ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico

Mediante hidrogenación de 3-nitrosalicilato (disponible en el comercio) en MeOH, se obtuvo el éster metílico de ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (**36**, $R^a = \text{COOMe}$, $R^b = \text{H}$). El regioisómero (**36**, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{COOMe}$) se sintetizó por esterificación de ácido 3-hidroxiantranílico disponible en el comercio con (trimetilsilil)diazometano. La ciclación de uno u otro ácido amino-hidroxi-benzoico (**36**) con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 condujo a derivados de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**37**), los cuales se redujeron a derivados de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**39**) con NaBH_4 en presencia de trifluoruro de boro dietiliterato. Los compuestos (**37**), así como los (**39**), se pueden alquilar en el átomo de nitrógeno con yoduro de metilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como DMF, para proporcionar los respectivos análogos (**38**) ó (**40**). Mediante saponificación de los respectivos derivados de éster (**37**, **38**, **39** ó **40**) como se describió antes, se pudo obtener los ácidos deseados (**41**, **42**, **43**, **44**, **45**, **46**, **47** ó **48**).

10

15

Los derivados del ácido croman-carboxílico de fórmula R^1-COOH , por ejemplo, se sintetizaron de acuerdo con el esquema 9.



Esquema 9: Síntesis de derivados de ácido croman-carboxílico

5

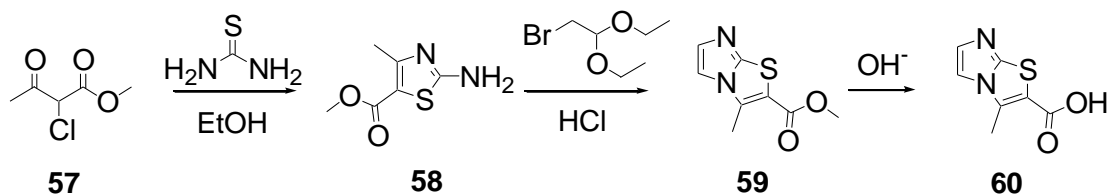
La síntesis de derivados del ácido croman-5-carboxílico comenzó con la alquilación del éster metílico de ácido 3-hidroxi-benzoico (**49**; disponible en el comercio) con bromuro de propargilo en presencia de K_2CO_3 para proporcionar feniléter (**50**), el cual se cicló al derivado de cromeno (**51**) por calentamiento a reflujo en *N,N*-dietilalanilina. El éster carboxílico se saponificó por tratamiento de (**51**) con NaOH en MeOH y agua, y el derivado cromeno obtenido (**52**) se hidrogenó para proporcionar el ácido deseado (**53**). Los correspondientes derivados del ácido croman-8-carboxílico se sintetizaron por reducción de 4-cromanona (**54**; disponible en el comercio) con cinc en ácido acético y posterior *orto*-metalación del derivado cromano intermediario (**55**) con *n*-BuLi y captura con dióxido de carbono para proporcionar el ácido deseado (**56**).

10

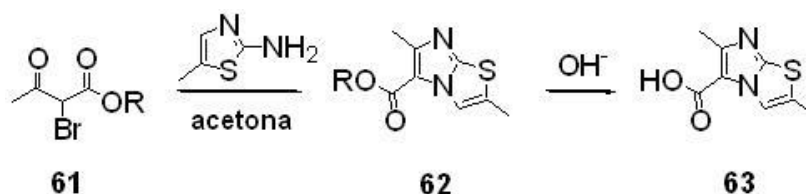
Los derivados del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-carboxílico de fórmula R^1-COOH , por ejemplo, se sintetizaron de acuerdo con una de las diferentes vías que se muestran en el esquema 10.

15

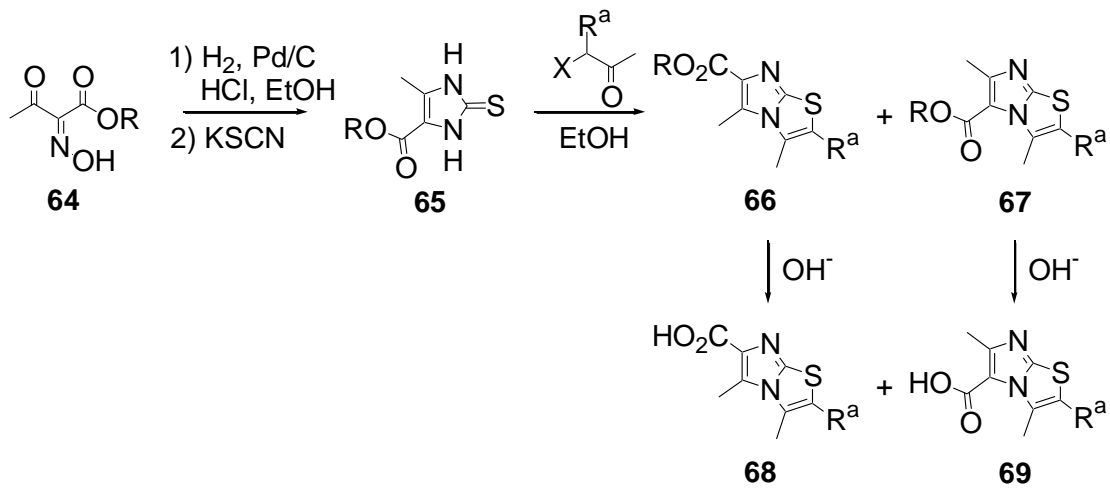
Vía A:



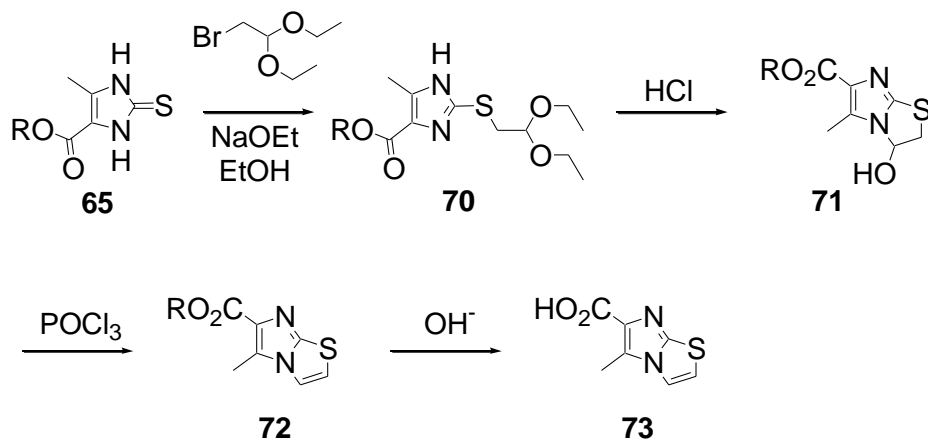
Vía B:



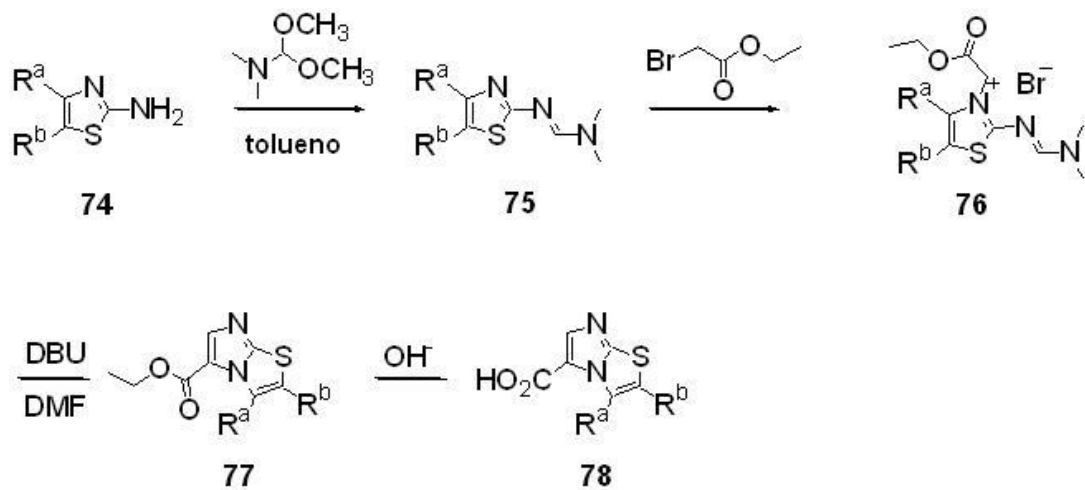
Vía C:



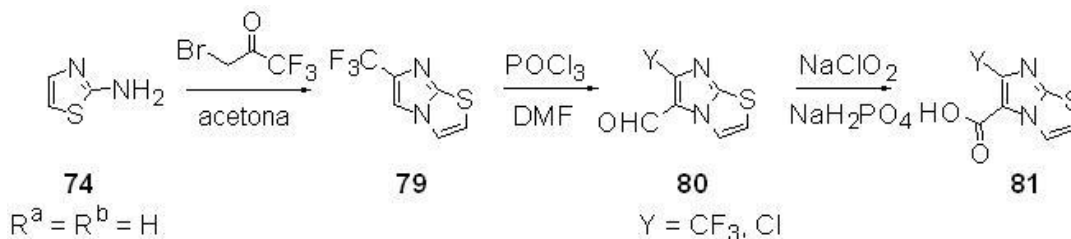
Vía D:



5 Vía E:



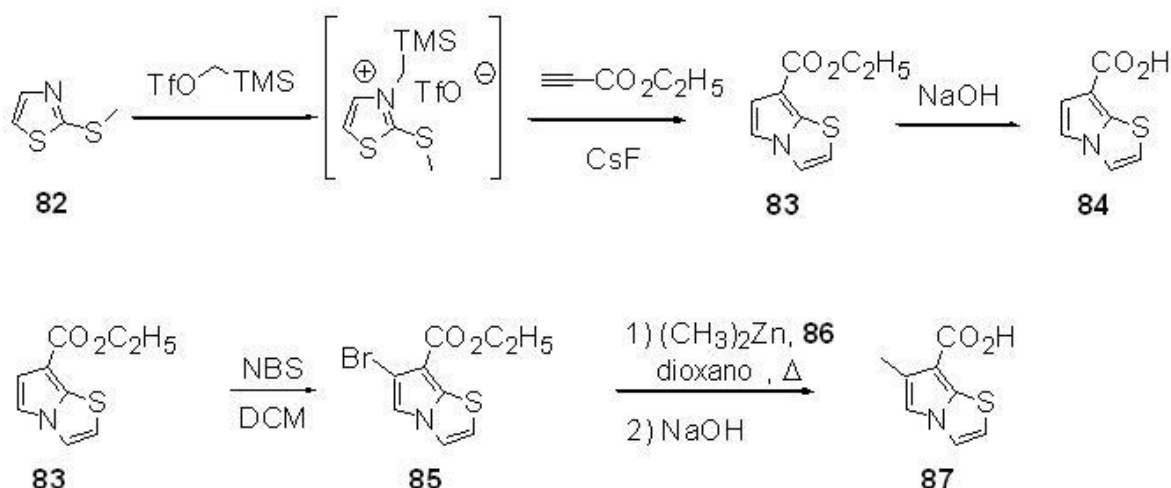
Vía F:

**Esquema 10: Síntesis de derivados del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico, donde**

R es metilo o etilo, R^a es hidrógeno o metilo, R^b es hidrógeno o metilo,

X es cloro o bromo, e Y es cloro o trifluorometilo

- 5 Siguiendo la vía A, se sintetizaron derivados del éster metílico de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico partiendo de ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (**57**; disponible en el comercio) mediante reacción con tiourea en un disolvente tal como EtOH a temperaturas elevadas. El amino-tiazol obtenido (**58**) se convirtió en el derivado de imidazo[2,1-b]tiazol (**59**) por alquilación y posterior ciclación con bromoacetaldehído dietil acetal en presencia de un ácido tal como HCl concentrado acuoso. Mediante saponificación de (**59**) con, por ejemplo, NaOH en disolventes tales como THF y MeOH, se obtuvieron los ácidos deseados (**60**). Un enfoque alternativo (vía B) comenzó con la reacción de
- 10 ácido 2-bromo-3-oxo-butírico éster (**61**; disponible en el comercio) con 2-amino-5-metil-tiazol en un disolvente tal como acetona, para proporcionar el derivado de imidazo[2,1-b]tiazol (**62**), el cual se transformó en el ácido deseado (**63**) mediante saponificación con, por ejemplo, NaOH en disolventes tales como THF y MeOH.
- Mediante hidrogenación de éster del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico (**64**; disponible en el comercio) en presencia de paladio sobre carbón en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en EtOH) y posterior reacción con KSCN, se obtuvo el derivado de imidazol (**65**), el cual se transfirió a una mezcla de los dos isómeros posibles (**66**) y (**67**) mediante reacción con el respectivo derivado de propanona o butanona α -halogenada (vía C). Después de la separación de los isómeros (**66**) y (**67**) por cromatografía se obtuvieron los derivados de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico deseados (**68**) y (**69**) mediante saponificación con, por ejemplo, NaOH en disolventes tales como THF y MeOH. Como alternativa (vía D), el derivado de imidazol (**65**) se puede transferir al acetal (**70**) por alquilación con bromoacetaldehído dietil acetal en presencia de una base tal como etóxido de sodio. La ciclación en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl acuoso) y la deshidratación del intermediario (**71**) con, por ejemplo, oxiclورو de fósforo condujeron al éster (**72**), el cual se transformó en el ácido deseado (**73**) mediante saponificación con, por ejemplo, NaOH en disolventes tales como THF y MeOH.
- 25 En incluso otro procedimiento alternativo (vía E), el respectivo amino-tiazol (**74**; disponible en el comercio) se convirtió en el derivado formamidina (**75**) por calentamiento (**74**) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal en un disolvente tal como tolueno. Después de la alquilación con bromoacetato de etilo, el respectivo bromuro de tiazolio (**76**) se cicló con DBU para obtener el éster (**77**), el cual se saponificó al ácido deseado (**78**) con, por ejemplo, NaOH en disolventes tales como THF y MeOH.
- 30 Finalmente, la vía F comenzó con la alquilación de 2-amino-tiazol con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona para proporcionar el derivado de imidazo[2,1-b]tiazol trifluorometilo-sustituido (**79**), el cual se formiló al aldehído (**80**) mediante reacción con oxiclورو de fósforo en un disolvente tal como DMF. Por oxidación del aldehído (**80**) con clorito de sodio, se obtuvo el ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico deseado (**81**, $Y = \text{CF}_3$). Por analogía, el aldehído clorado disponible en el comercio (**80**, $Y = \text{Cl}$) se oxidó al ácido (**81**, $Y = \text{Cl}$).
- 35 Los derivados de fórmula $R^1\text{-COOH}$ donde R^1 es pirrolo[2,1-b]tiazol se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con la vía mostrada en el *esquema 11*.

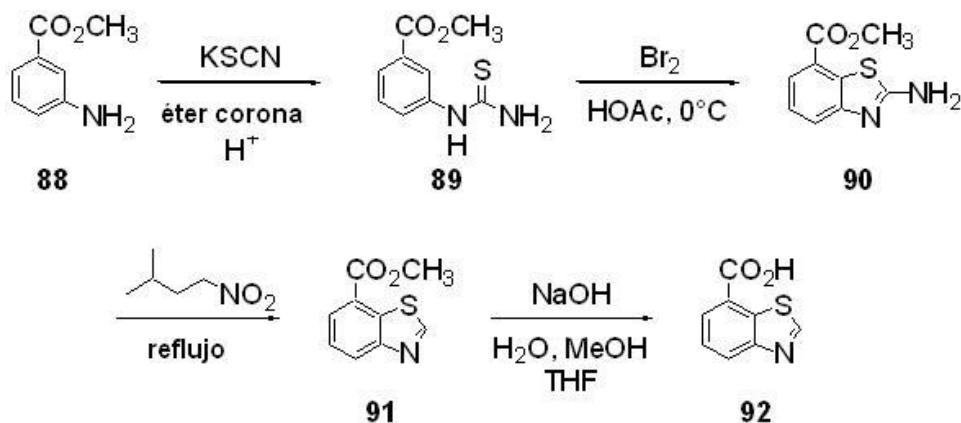


Esquema 11: Síntesis de derivados de ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-carboxílico

Mediante reacción de 2-metilsulfaniltiazol (**82**, disponible en el comercio) con trimetilsililmetil trifluoro-
 5 metansulfonato, seguida de ciclación de la sal de tiazolinio resultante mediante reacción con propiolato de etilo en presencia de CsF, se puede obtener el pirrolo[2,1-b]tiazol (**83**) (Berry C. R. y col., *Organic Letters* **2007**, 9, 21, 4099-4102). El éster se puede saponificar con una solución de NaOH al respectivo ácido (**84**) o bromar con NBS al derivado éster etílico (**85**). En un acoplamiento de tipo Negishi de (**85**) con dimetilcinc en presencia de cantidades catalíticas de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (**86**) el átomo de bromo se puede reemplazar por un grupo metilo para proporcionar, después de la saponificación con una base tal como NaOH en una mezcla de disolventes tales como EtOH/agua, el derivado ácido (**87**).

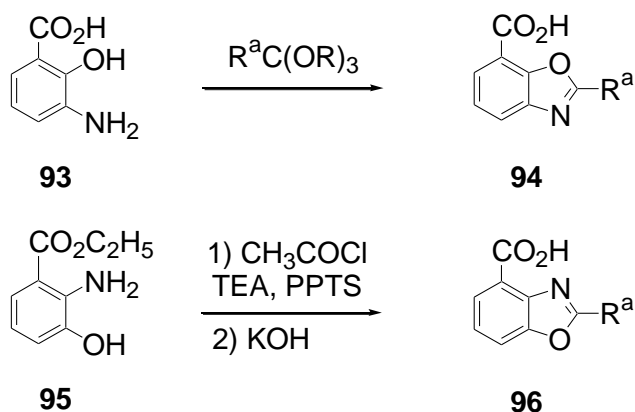
Los derivados de fórmula R¹-COOH donde R¹ es benzotiazol se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con la vía mostrada en el *esquema 12*.

Mediante reacción del éster metílico de ácido 3-amino-benzoico (**88**) con KSCN, se obtuvo el respectivo derivado tiourea (**89**), el cual se puede ciclar por tratamiento con un reactivo oxidante tal como bromo, en un ácido tal como ácido acético, a derivados de 2-amino-benzotiazol (**90**). El grupo amino se puede eliminar con, por ejemplo, nitrito de isoamilo para proporcionar derivados de éster (**91**), los cuales se saponificaron a derivados de ácido (**92**) con una base, tal como NaOH en disolventes tales como agua, MeOH y THF.



Esquema 12: Síntesis de derivados de ácido benzotiazol-carboxílico

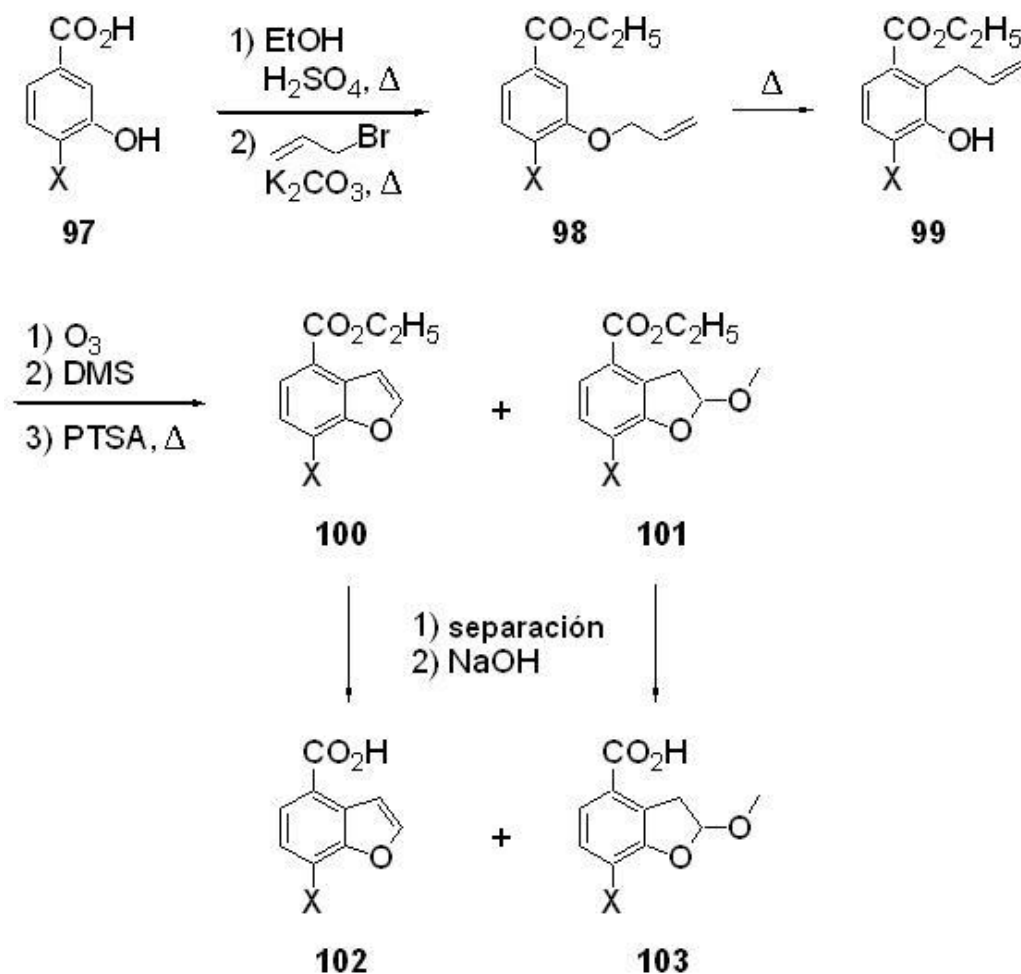
Los derivados de fórmula R¹-COOH donde R¹ es benzoxazol se sintetizaron, por ejemplo, de acuerdo con una de las vías mostradas en el *esquema 13*.



Esquema 13: Síntesis de derivados del ácido benzoxazol-carboxílico, en el que R es metilo o etilo y R^a es hidrógeno o metilo

- 5 Mediante reacción de ácido 3-aminosalicílico (**93**) con el respectivo derivado de *orto*-éster, se pudo obtener los derivados de ácido benzoxazol-7-carboxílico deseados (**94**). La reacción se puede catalizar mediante la adición de un ácido tal como PTSA. Los respectivos derivados del ácido benzoxazol-4-carboxílico (**96**) se pueden sintetizar por analogía mediante la reacción de ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico con un derivado *orto*-éster. En un procedimiento alternativo, los derivados del ácido benzoxazol-4-carboxílico (**96**) se pueden sintetizar mediante
- 10 reacción del éster etílico de ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico [(**95**), J. Reisch, G. M. K. B. Gunaherath *Monatshefte für Chemie*, **1988**, 119, 1169–1178] con cloruro de acetilo en presencia de TEA y PPTS a temperaturas elevadas y posterior saponificación del éster obtenido con una base tal como KOH, en una mezcla de disolventes tales como MeOH/agua.

Los derivados de fórmula R¹-COOH donde R¹ es benzofurano se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con una de las vías mostradas en el *esquema 14*.



Esquema 14: Síntesis de derivados del ácido benzofuran-carboxílico, donde X es flúor o cloro

El respectivo ácido 3-hidroxi-benzoico (**97**) se transfirió a derivados de éster (**98**) por tratamiento con un alcohol, tal como EtOH, en condiciones catalizadas con ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico) y posterior alilación del fenol con bromuro de alilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 , en un disolvente tal como acetona. En una redistribución de *Claisen*, se transfirió (**98**) al éster alil-sustituido (**99**) por calentamiento, y éste se cicló por ozonólisis a bajas temperaturas (por ejemplo, $-78^\circ C$) en una mezcla de disolventes, tales como DCM y MeOH, y posterior elaboración reductiva con, por ejemplo, sulfuro de dimetilo. Después de la eliminación de agua catalizada por ácido con, por ejemplo, PTSA, se obtuvo el derivado de benzofurano (**100**), el cual estaba contaminado con el subproducto (**101**). Después de la separación de ambos compuestos, por ejemplo, por cromatografía, el derivado de éster puro se saponificó con una base tal como NaOH en un disolvente o mezcla de disolventes, tales como MeOH y/o agua, para proporcionar los respectivos ácidos carboxílicos (**102**) y (**103**).

Sección experimental**Abreviaturas (según se usan en la presente memoria descriptiva y en la descripción anterior):**

	Ac	Acetilo (por ejemplo, en HOAc = ácido acético o Ac_2O = ácido acético anhídrido)
15	Ac.	Acuoso
	Boc	<i>ter</i> -Butoxicarbonilo
	BSA	Albúmina de suero bovino
	CHO	Ovario de hámster chino
	conc.	Concentrado
20	d	Día(s)
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
25	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMS	Dimetilsulfuro
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	eq.	Equivalente(s)
	ES	Pulverización de electrones
30	Et	Etilo (por ejemplo, en NaOEt = etóxido de sodio)
	Éter	Dietiléter
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	FC	cromatografía en columna flash sobre gel de sílice
35	FCS	Suero fetal bovino
	FLIPR	Lector de placas por imágenes fluorescentes
	h	Hora(s)
	HBSS	Solución de sal equilibrada de Hank
	HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etansulfónico
40	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	KOtBu	terc-butóxido de potasio

	LAH	Hidruro de litio y aluminio
	LC	Cromatografía líquida
	M	Molar(idad)
	Me	Metilo
5	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	Minuto(s)
	EM	Espectroscopia de masas
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
10	Ph	Fenilo
	PPTS	<i>para</i> -toluensulfonato de piridinio
	prep	Preparativa
	PTSA	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico monohidrato
	TA	Temperatura ambiente
15	sat	Saturado
	t_R	Tiempo de retención
	TBME	<i>ter</i> -Butil-metil-éter
	TBTU	<i>O</i> -Benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TEA	Trietilamina
20	Tf	Tetrafluoroborato de trifluorometansulfonilo (por ejemplo, en TfO = trifluorometansulfonilo)
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMS	Trimetilsililo

I-Química

25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención, pero no limitan en absoluto su alcance.

Todas las temperaturas se expresan en °C.

Los compuestos se caracterizan por:

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

CL-EM: Agilent 1100 serie con detección DAD y EN (EM: Finnigan cuadrupolo simple);

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

condiciones (si no se señala lo contrario, se usa el gradiente ácido):básico:

35 eluyente A: MeCN, eluyente B: NH_3 conc. en agua (1,0 ml/l), 5% a 95% de CH_3CN , velocidad de flujo 4,5 ml/min;

ácido: eluyente A: MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 ml/l), 5% a 95% de CH_3CN , velocidad de flujo 4,5 ml/min;

el t_R se proporciona en minutos;

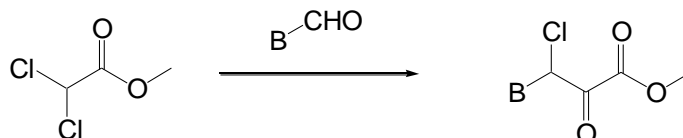
En caso de una separación parcial de rotámeros, como se observa para varios ejemplos de compuestos de fórmula (I), se proporcionan dos tiempos de retención.

Los compuestos se purifican mediante FC o mediante HPLC preparativa usando columnas a base de RP-C₁₈ con gradientes de MeCN/agua y aditivos de ácido fórmico o amoníaco.

5 **A. Preparación de precursores e intermediarios:**

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

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



10 Una solución del respectivo aldehído (338 mmol, 1,0 eq.) y dicloroacetato de metilo (338 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) se agrega mediante goteo a una suspensión fría (-60°C) de KOtBu (335 mmol, 1,0 eq.) en THF (420 ml). Después de 4 h, la mezcla se deja alcanzar TA, se agita durante toda la noche y se concentra al vacío. Se añade DCM y agua helada, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua helada y salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío para proporcionar el derivado de éster 3-cloro-2-oxo-propiónico deseado, que se usa sin purificación adicional.

15 **Éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-o-tolil-propiónico**

preparado mediante reacción de 2-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

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

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

20 preparado mediante reacción de 4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-propiónico

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

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

preparado mediante reacción de 3-metoxi-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

25 **Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico**

preparado mediante reacción de 2-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

30 preparado mediante reacción de 4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 3-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 3-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

35 **Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico**

preparado mediante reacción de 3,4-dimetil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 2,3-dimetil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 2,4-dimetil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

5 **Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico**

preparado mediante reacción de 3,5-dimetil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del ácido 3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico preparado mediante reacción de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del -ácido 3-cloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico

10 preparado mediante reacción de 3,4-dicloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del -ácido 3-cloro-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

preparado mediante reacción de 3,4-difluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 3-fluoro-4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

15 **Éster metílico del -ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico**

preparado mediante reacción de 3-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 3-fluoro-2-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del -ácido 3-cloro-2-oxo-3-fenil-propiónico

20 preparado mediante reacción de benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción de 3-bromo-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del -ácido 3-(4-bromo-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico

preparado mediante reacción de 4-bromo-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

25 **Éster metílico del -ácido 3-cloro-3-(4-ciano-fenil)-2-oxo-propiónico**

preparado mediante reacción de 4-ciano-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del -ácido 3-cloro-3-(2,3-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico

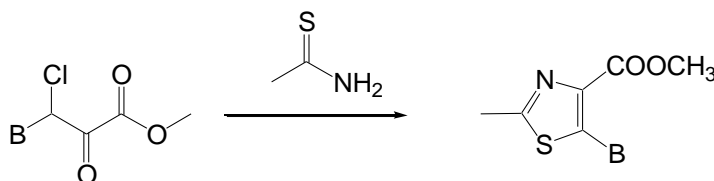
preparado mediante reacción de 2,3-dicloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

30 preparado mediante reacción de 3-nitro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

Éster metílico del -ácido 3-cloro-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

preparado mediante reacción de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

A.1.2 Síntesis de derivados de éster metílico del -ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

5 Una solución de tioacetamida (132 mmol, 1,0 eq..) en MeCN (250 ml) se agrega a una mezcla del respectivo derivado de éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (132 mmol, 1,0 eq.) y tamices moleculares (4Å, 12 g) en MeCN (60 ml). Después de agitar durante 5 h, la mezcla se enfría en un baño de hielo y el precipitado obtenido se filtra. El residuo se lava con MeCN frío, se seca, se disuelve en MeOH (280 ml) y se agita a 50°C durante 6 h. Los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el derivado tiazol deseado en forma de sólido blanco. La presencia de tamices moleculares no suele ser necesaria para lograr las reacciones.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 Éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

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

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

30 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. RMN de ¹H (CDCl₃): $\delta = 2,75$ (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,10 (m, 2H); 7,47 (m, 2H).

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

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

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

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

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

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

Éster metílico del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-fenil-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 234,3$.

Éster metílico del ácido 5-(3-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 5 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-(3-bromo-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 312,0$.

Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-(4-bromo-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 312,1$.

10 Éster metílico del ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-ciano-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 259,0$.

Éster metílico del ácido 5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 15 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2,3-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 302,2$.

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

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2,3-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 262,3$.

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

- 20 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 266,3$.

Éster metílico del ácido 5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 330,2$.

25 Éster metílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 302,2$.

Éster metílico del ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 30 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 270,3$.

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

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 266,0$.

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

- 35 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 262,3$.

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

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 319,8$.

40 Éster metílico del ácido 5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

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

Éster metílico del ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

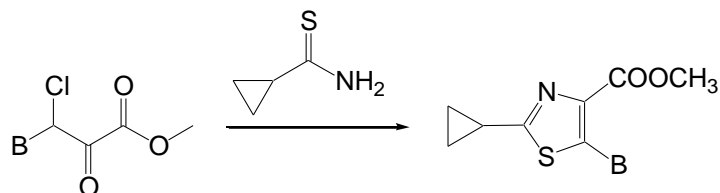
preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 286,2$.

Éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 5 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-nitro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 279,3$.

A.1.3 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-tiazol-4-carboxílico**Síntesis de amida del ácido ciclopropancarbotioico**

- 10 Se agrega 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson, 173 mmol) a una mezcla de ciclopropancarboxamida (173 mmol) y Na_2CO_3 (173 mmol) en THF (750 ml). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 h, se concentra al vacío y se diluye con éter (500 ml) y agua (500 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con éter (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto que se usa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): $\delta = 0,81-0,88$ (m, 2H); 0,96-1,00 (m, 2H); 2,00 (tt, J = 8,0 Hz, J = 4,3 Hz, 1H); 9,23 (s ancho, 1H); 9,33 (s ancho, 1H).
- 15

Síntesis de derivados de éster metílico de ácido 2-ciclopropil-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

- 20 Una solución de amida del ácido ciclopropancarbotioico (33,9 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (45 ml) se agrega a una mezcla del respectivo derivado del éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (33,9 mmol, 1,0 eq.) y NaHCO_3 (102 mmol, 3,0 eq.) en MeCN (45 ml). Después de agitar durante 2 d a TA, la mezcla se concentra al vacío y el residuo se diluye con EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío. El residuo se disuelve en MeOH (70 ml) y se trata con H_2SO_4 concentrado (0,18 ml). La mezcla se agita a 60°C durante 16 h y se concentra al vacío para proporcionar el respectivo producto en bruto, que se usa sin purificación adicional.

Éster metílico de ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico de ácido 3-cloro-2-oxo-3-fenil-propiónico con amida del ácido ciclopropancarbotioico. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 260,5$.

Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

- 30 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico con amida del ácido ciclopropancarbotioico. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 274,3$.

Éster metílico del ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-ciclopropil-tiazol-4-carboxílico

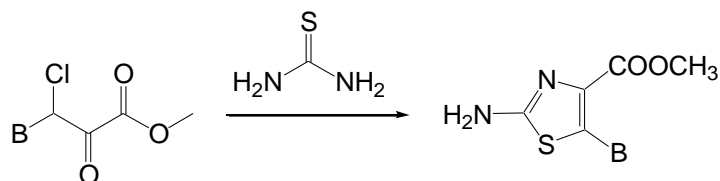
preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-ciano-fenil)-2-oxo-propiónico con amida del ácido ciclopropancarbotioico. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 285,0$.

Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 35 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con amida del ácido ciclopropancarbotioico. CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 278,0$.

Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico con amida del ácido ciclopropancarbotioico. CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 292,1$.

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

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

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

- 10 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 249,0$.

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

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

- 15 **Éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 253,2$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 20 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 265,3$.

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

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

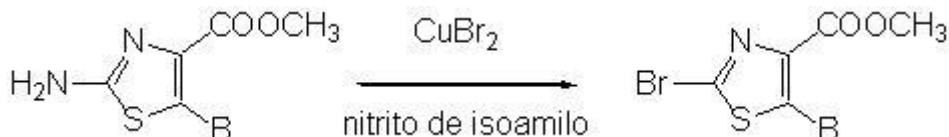
Éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 25 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 303,3$.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-fenil-propiónico con tiourea. CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 235,1$.

30

A.1.5 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

- 35 A 15°C en atmósfera de nitrógeno, el respectivo éster metílico de ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (7,10 mmol) se agrega en porciones a una mezcla de CuBr_2 (7,10 mmol) y nitrito de isoamilo (10,6 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla se agita durante 20 min a 15°C, durante 30 min a 40°C y durante 90 min a 65°C. Los disolventes se eliminan al vacío y el producto en bruto se purifica mediante FC (DCM/MeOH o EtOAc/heptano) o se usa sin purificación adicional.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,8$.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 5 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,1$.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 1,08$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,0$.

- 10 **Éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328,2$.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

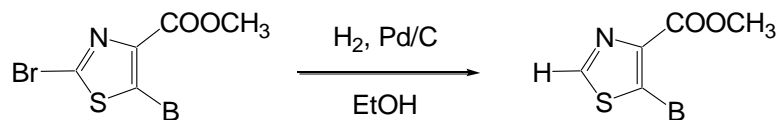
- 15 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332,2$.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366,2$.

Éster metílico del ácido 2-bromo-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

- 20 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico con CuBr_2 y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297,9$.

A.1.6 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido tiazol-4-carboxílico que no tienen un sustituyente en la posición 2 (procedimiento general)

- 25 Una solución/suspensión del respectivo éster metílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (3,17 mmol) en EtOH (20 ml) se agrega a una suspensión de Pd/C (600 mg, 10%) en EtOH (20 ml) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa) durante 18 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene el producto deseado, que se usa sin purificación adicional.

Éster metílico del ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

- 30 preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,9$.

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

preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,0$.

- 35 **Éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,1$.

Éster metílico del ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico

- 40 preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220,1$.

Éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 250,1$.

Éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 5 preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 253,9$.

Éster metílico del ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 288,0$.

10 A.1.7 Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3-amino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

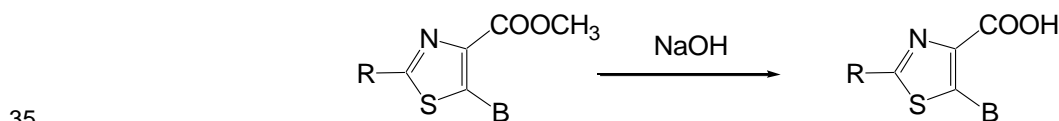
- Se agrega polvo de hierro (53,7 mmol) a una suspensión del éster metílico de ácido 2-metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-4-carboxílico (44,1 mmol) y cloruro de amonio (221 mmol) en una mezcla de EtOH (100 ml) y agua (50 ml). La mezcla se agita a 80°C durante 4h, se añade polvo de hierro (53,7 mmol) y se sigue calentando durante otras 3 h. Después de la adición de una tercera porción de polvo de hierro (26,8 mmol), la mezcla se calienta a 80°C durante otras 3 h, se enfría hasta TA, se diluye con DCM y se filtra a través de Celite. El residuo se lava con DCM y agua, y el filtrado se concentra al vacío. Se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y DCM, y las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 249,4$.

A.1.8 Síntesis de éster metílico del ácido 5-(3-metansulfonil-amino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 20 Se agrega sucesivamente cloruro de metansulfonilo (5,27 mmol) y 4-metilmorfolina (4,86 mmol) a una solución del éster metílico de ácido 5-(3-amino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (4,05 mmol) en DCM (50 ml). Después de agitar durante 2 h, se agrega agua, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con ácido cítrico (solución al 10% en agua), se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 327,2$.

A.1.9 Síntesis de éster metílico del ácido 5-(3-acetil-amino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 30 Se agrega sucesivamente TEA (14,2 mmol) y DMAP (4,05 mmol) a una solución del éster metílico de ácido 5-(3-amino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (4,05 mmol) en anhídrido acético (25 ml). Después de agitar durante 30 min, se añade EtOAc y agua, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de NH_4Cl , solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua, se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se diluye con éter. La suspensión obtenida se filtra. El residuo se lava con éter y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 291,3$.

A.1.10 Síntesis de derivados del ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

- Una solución del respectivo éster del ácido tiazol-4-carboxílico (96,2 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y MeOH o isopropanol (50 ml) se trata con una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 192 ml). Después de agitar durante 3 h, se forma una suspensión blanca, y los volátiles orgánicos se eliminan al vacío. La mezcla remanente se diluye con agua (100 ml), se enfría en un baño de hielo y de torna ácido (pH = 3–4) mediante la adición de una solución acuosa de HCl (1,0 M). La suspensión se filtra y el residuo se lava con agua fría. Después del secado, se obtiene el ácido deseado en forma de sólido blanco.

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

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

45 Ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

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

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

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 238,3$.

- 10 **Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

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

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

- 15 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. RMN de 1H (DMSO- d_6): $\delta = 2,67$ (s, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,53 (m, 2H); 12,89 (s ancho, 1H).

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 288,0$.

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

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

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 248,3$.

- 25 **Ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico**

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

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

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

Ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

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

Ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

- 35 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 220,3$.

Ácido 5-(3-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 297,8$.

- 40 **Ácido 5-(4-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 298,2$.

Ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 245,1$.

Ácido 5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 5 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 288,2$.

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 248,3$.

- 10 **Ácido 5-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 252,2$.

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

- 15 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 316,2$.

Ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 288,2$.

Ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 20 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 256,3$.

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 252,0$.

- 25 **Ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 248,3$.

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

- 30 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 306,0$.

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 248,3$.

Ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 35 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 272,2$.

Ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+ = 218,3$.

- 40 **Ácido 5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 224,1$.

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,80 min; $[M+H]^+=$ 224,0.

Ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico

- 5 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,78 min; $[M+H]^+=$ 206,2.

Ácido 5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,81 min; $[M+H]^+=$ 236,1.

- 10 **Ácido 5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,85 min; $[M+H]^+=$ 240,0.

Ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 15 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,89 min; $[M+H]^+=$ 274,0.

Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,80 min; $[M+H]^+=$ 224,1.

Ácido 5-(3-metansulfonilamino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 20 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-metansulfonilamino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,77 min; $[M+H]^+=$ 313,2.

Ácido 5-(3-acetilamino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-acetilamino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,74 min; $[M+H]^+=$ 277,2.

- 25 **Ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico**

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,91 min; $[M+H]^+=$ 246,4.

Ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

- 30 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,90 min; $[M+H]^+=$ 260,2.

Ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-ciclopropil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-ciano-fenil)-2-ciclopropil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,90 min; $[M+H]^+=$ 271,0.

Ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 35 preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,92 min; $[M+H]^+=$ 264,0.

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R=$ 0,97 min; $[M+H]^+=$ 278,1.

A.1.11 Síntesis de derivados del ácido 2-dimetilamino-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

5 Una solución acuosa de dimetilamina (40%, 13 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado del éster metílico de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (6,71 mmol) en MeCN (38 ml). Después de 2 h, se añade otra porción de solución acuosa de dimetilamina (40%, 13 ml). Tras agitar a TA durante 2 d, se agrega sucesivamente THF (13,6 ml), MeOH (6,8 ml) y solución acuosa de NaOH (1,0 M, 13,4 ml), y la mezcla se agita durante 16 h. Los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se diluye con agua (30 ml). La suspensión se torna ácida (pH 3) mediante la adición de ácido cítrico acuoso (10%) y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el ácido deseado, que se usa sin purificación adicional.

Ácido 2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: t_R = 0,87 min; [M+H]⁺ = 267,0.

15 Ácido 2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-fenil-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 249,1.

Ácido 2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

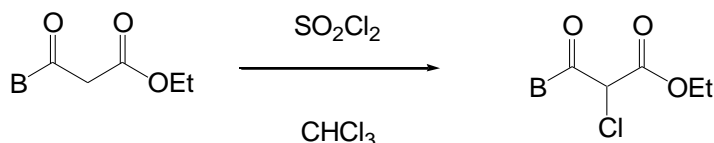
20 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 263,1.

A.1.12 Síntesis de derivados del ácido 2-alcoxi-tiazol-4-carboxílico procedimiento general)

25 A 0°C en atmósfera de nitrógeno, el respectivo alcohol (0,96 mmol) se agrega a una suspensión de hidruro de sodio (0,96 mmol) en THF (2,0 ml). Después de 5 min, se añade mediante goteo una solución del respectivo éster metílico de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (0,48 mmol) en DMF (0,2 ml) y THF (1,0 ml). La mezcla se agita durante 16 h a TA, se enfría hasta 0°C y se trata con agua (0,5 ml) y solución acuosa de NaOH (1,0 M, 0,5 ml). Al cabo de 2 h, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se disuelve en agua tibia (1,0 ml). Se agrega éter, las capas se separan, y la capa acuosa se concentra parcialmente al vacío para eliminar los restos de éter. La mezcla se enfría hasta 0°C y se torna ácida (pH 4) mediante la adición de HCl acuoso (2,0 M). El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado.

Ácido 2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico con MeOH. CL-EM: t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 250,3.

A.2 Síntesis de derivados del ácido tiazol-5-carboxílico**35 A.2.1 Síntesis de derivados del éster 2-cloro-3-oxo-propiónico (procedimiento general)**

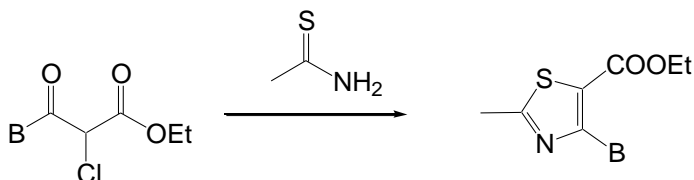
40 Una mezcla del respectivo β-ceto éster (5,52 mmol) y cloruro de sulfurilo (5,52 mmol) en cloroformo (3,3 ml) se calienta a reflujo durante 14 h, se enfría hasta TA y se lava con agua. La solución se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado, el cual se usa inmediatamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Éster etílico del ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico

preparado mediante cloración del éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico.

Éster etílico del ácido 2-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico

preparado mediante cloración del éster etílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico.

5 A.2.2 Síntesis de derivados del éster etílico del ácido tiazol-5-carboxílico (procedimiento general)

Una mezcla del respectivo derivado de éster 2-cloro-3-oxo-propiónico (5,52 mmol), tioacetamida (6,75 mmol) y NaHCO_3 (6,07 mmol) en THF (12 ml) se calienta a reflujo durante 6 h, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 6/4).

10 Éster etílico del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carboxílico

preparado mediante reacción del éster etílico del ácido 2-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266,1$.

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

preparado mediante reacción del éster etílico del ácido 2-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266,1$.

A.2.3 Síntesis de derivados del ácido tiazol-5-carboxílico (procedimiento general)

Una mezcla de los respectivos derivados del éster etílico del ácido tiazol-5-carboxílico (3,38 mmol) y KOH (6,76 mmol) en EtOH (8.5 ml) y agua (2,1 ml) se calienta hasta el reflujo durante 3 h, se enfría hasta TA y se concentra al vacío. Se agrega agua helada y hexano, las capas se separan, y la capa acuosa se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el ácido deseado.

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

preparado mediante saponificación del éster etílico del ácido 4-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,3$.

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

preparado mediante saponificación del éster etílico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,0$.

A.3 Síntesis de derivados del ácido oxazol-4-carboxílico**30 A.3.1 Síntesis del éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico**

Una solución del éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico (4,85 mmol) en ácido acético (1,90 mmol) se enfría hasta 10°C y se agrega mediante goteo una solución de nitrito de sodio (5,63 mmol) en agua (0,68 ml). La mezcla se deja alcanzar TA, se agita durante 2 h, se vierte en agua (10 ml) y se enfría hasta 0°C. El precipitado se filtra y se seca por eliminación azeotrópica de agua con tolueno para proporcionar éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico en bruto, que se disuelve en una mezcla de anhídrido acético (1,38 ml) y ácido acético (1,80 ml). Se agrega sucesivamente acetato de sodio (0,30 mmol), HgCl_2 (0,01 mmol) y polvo de cinc (14,6 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 1 h, se enfría hasta TA y se filtra, y el residuo se lava con éter. El filtrado se lava tres veces con agua y una vez con solución acuosa de K_2CO_3 (1,0 M). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado en bruto, el cual se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,1$.

A.3.2 Síntesis del éster etílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico

A 0°C, se agrega SOCl₂ (0,88 mmol) a una solución agitada del éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-(3-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico (0,63 mmol) en CHCl₃ (0,38 ml). Al cabo de 30 min, la mezcla se calienta hasta el reflujo durante 60 min. Se añade una porción adicional de SOCl₂ (0,16 mmol), y la mezcla se calienta hasta el reflujo durante 60 min más. Se agrega una solución acuosa de K₂CO₃ (1,0 M), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el éster deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 250,3.

10 A.3.3 Síntesis del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico

Una mezcla del éster etílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico (0,56 mmol), EtOH (0,63 ml) y solución acuosa de NaOH (2,0 M, 0,63 ml) se agita durante 2 h a TA y se lava una vez con éter. La capa acuosa se torna ácida mediante la adición de HCl concentrado y se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el ácido deseado en forma de sólido amarillo puro. CL-EM (básico): t_R = 0,49 min; [M-H]⁻ = 220,3.

A.4 Síntesis de derivados del ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico**A.4.1 Síntesis del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico**

Una solución de 3-nitrosalicilato de metilo (26,6 mmol) en MeOH (50 ml) se trata con Pd/C (10%, 500 mg) y se agita a TA bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 168,0.

A.4.2 Síntesis del éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

A TA, se agrega mediante goteo cloruro de cloro-acetilo (29,0 mmol) a una solución éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (26,4 mmol) en DMF (100 ml). Después de 20 min, se agrega en porciones K₂CO₃ (126 mmol), la mezcla se agita durante 16 h a TA, y los disolventes se eliminan al vacío. Se añade agua y DCM, las capas se separan, y la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,68 min; [M+H]⁺ = 208,0.

A.4.3 Síntesis del éster metílico del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

Se agrega K₂CO₃ (6,66 mmol) a una solución del éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (2,90 mmol) en DMF (10 ml). Al cabo de 30 min, se añade yoduro de metilo (5,79 mmol), y la mezcla se agita durante 2 h a 75°C. Se agrega agua fría y EtOAc, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,76 min; [M+H]⁺ = 222,2.

A.4.4 Síntesis del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

Se agrega mediante goteo trifluoruro de boro dietiliterato (10,1 mmol) a una mezcla del éster metílico de ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (4,83 mmol) en THF (12 ml) para mantener la temperatura por debajo de 5°C. Al cabo de 20 min, se añade borohidruro de sodio (10,1 mmol), y la mezcla se agita a 5°C durante 60 min. Se agrega EtOAc (6,0 ml) y HCl acuoso (1,0 M, 6,0 ml) mediante goteo. La mezcla se torna básica mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). CL-EM: t_R = 0,69 min; [M+H]⁺ = 194,0.

A.4.5 Síntesis del éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

Se agrega K₂CO₃ (4,76 mmol) a una solución del éster metílico de ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (2,07 mmol) en DMF (3,0 ml). Al cabo de 30 min, yoduro de metilo (4,14 mmol) se agrega y la mezcla se agita durante 2 h a 75°C. Se añade agua fría y EtOAc, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺ = 208,1.

50 A.4.6 Síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico

Una solución de (trimetilsilil)diazometano en hexano (2,0 M, 10,9 mmol) se agrega mediante goteo (10 min) a una mezcla de ácido 3-hidroxiantranílico (9,93 mmol) en MeOH (10,5 ml) y tolueno (42 ml). La mezcla se agita durante

16 h, se concentra al vacío, se diluye con éter y EtOAc, y se lava varias veces con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 7/3) para proporcionar el éster deseado en forma de sólido marrón.

CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,0$.

5

A.4.7 Síntesis del éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

A TA, se agrega mediante goteo cloruro de cloro-acetilo (8,06 mmol) a una solución del éster metílico de ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico (7,33 mmol) en DMF (50 ml). Al cabo de 20 min, se agrega K_2CO_3 (34,9 mmol) en porciones, la mezcla se agita durante 16 h a TA, y los disolventes se eliminan al vacío. Se agrega agua y DCM, las capas se separan, y la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 6/4). CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 249,0$.

10

A.4.8 Síntesis del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

Se agrega trifluoruro de boro dietileterato (7,10 mmol) mediante goteo a una mezcla del éster metílico de ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (3,38 mmol) en THF (10 ml) para mantener la temperatura por debajo de 5°C . Al cabo de 20 min, se añade borohidruro de sodio (7,10 mmol), y la mezcla se agita a 5°C durante 90 min. Se añade EtOAc (6,0 ml) y HCl acuoso (1,0 M, 6,0 ml) mediante goteo. La mezcla se torna básica mediante la adición de solución acuosa de Na_2CO_3 , las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 235,3$.

15

20

A.4.9 Síntesis del éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

Se agrega K_2CO_3 (1,79 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (0,78 mmol) en DMF (1,0 ml). Al cabo de 30 min, se agrega yoduro de metilo (1,55 mmol), y la mezcla se agita durante 2 h a 75°C . Se añade agua fría y EtOAc, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208,1$.

25

A.4.10 Síntesis de derivados del ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico mediante hidrólisis del éster (procedimiento general)

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

30

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180,0$.

35

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194,1$.

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180,2$.

40

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194,1$.

45

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

preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,56$ min; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+ = 235,0$.

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

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

5 A.5 Síntesis de derivados del ácido croman-carboxílico**A.5.1 Síntesis del éster metílico del ácido 3-prop-2-iniloxi-benzoico**

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

A.5.2 Síntesis del éster metílico del ácido 2H-cromen-5-carboxílico

Una solución del éster metílico del ácido 3-prop-2-iniloxi-benzoico (10,5 mmol) en N,N-dietilanilina (20 ml) se calienta hasta el reflujo durante 15 h. La mezcla se enfría hasta TA, se diluye con éter, y se lava con HCl acuoso (5%) y salmuera. Los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 95/5) para proporcionar el derivado cromeno deseado. 1H -RMN ($CDCl_3$): $\delta = 3,91$ (s, 3H); 4,80 (s ancho, 2H); 5,93-5,98 (m, 1H); 6,99 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H); 7,16 (t, $J = 7,66$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H).

20 A.5.3 Síntesis del ácido 2H-cromen-5-carboxílico

Una solución de NaOH (7,26 mmol) en una mezcla de MeOH (5,4 ml) y agua (12,1 ml) se agrega al éster metílico del ácido 2H-cromen-5-carboxílico (4,84 mmol). La mezcla se agita a $55^\circ C$ durante 3 h, se concentra parcialmente al vacío para eliminar el MeOH y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El ácido carboxílico deseado se precipita y se recoge mediante filtración. RMN de 1H ($DMSO-d_6$): $\delta = 4,75$ (s ancho, 2H); 5,99-6,05 (m, 1H); 6,98 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H); 7,19 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H); 13,0 (s ancho, 1H).

A.5.4 Síntesis de ácido croman-5-carboxílico

Una solución de ácido 2H-cromen-5-carboxílico (1,42 mmol) en MeOH (5,0 ml) se trata con Pd/C (10%, 50 mg) y se agita a TA en atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. RMN de 1H ($DMSO-d_6$): $\delta = 1,90$ (m, 2H); 2,98 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 6,89-6,94 (m, 1H); 7,11-7,17 (m, 1H); 7,31-7,36 (m, 1H); 12,8 (s ancho, 1H).

A.5.5 Síntesis de cromano

Una solución de 4-cromanono (19,6 mmol) en HOAc (30 ml) se agrega a una suspensión de polvo de cinc (445 mmol) en HOAc (60 ml). La mezcla se agita a $100^\circ C$ durante 4 h, se enfría hasta TA, se filtra a través de celite y se concentra al vacío. Se agrega EtOAc y solución acuosa de NaOH (1,0 M), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. RMN de 1H ($CDCl_3$): $\delta = 2,04$ (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 6,80-6,89 (m, 2H); 7,04-7,14 (m, 2H).

40 A.5.6 Síntesis de ácido croman-8-carboxílico

A TA, una solución de cromano (17,7 mmol) en éter (15 ml) se agrega durante 10 min a una solución de n-BuLi (19,5 mmol) en una mezcla de hexano (12,2 ml) y éter (15 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 150 min, se deja alcanzar TA y se vierte en una mezcla de hielo seco y éter. Se agrega agua helada y las capas se separan. La capa acuosa se torna ácida y se extrae con una mezcla de éter y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica mediante FC (heptano/EtOAc 9/1 a EtOAc).

CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 220,1$.

A.6 Síntesis de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

Se agrega ácido benzofuran-4-carboxílico (30,8 mmol, M. A. Eissenstat y col. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3094-3105) a una suspensión de Pd/C (10%, 2,00 g) en EtOH (25 ml). Se añade más EtOH (75 ml), y la mezcla se agita a TA bajo atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa) durante 16 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene el producto deseado, que se usa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,45 (t, J = 8,79 Hz, 2H); 4,55 (t, J = 8,79 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7,91 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 7,78 Hz, 1H); 12,9 (s ancho, 1H).

A.7 Síntesis de derivados de imidazo[2,1-b]tiazol**10 A.7.1 Síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico**

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

15 A.7.2 Síntesis del éster metílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

Una mezcla de bromoacetaldehído dietil acetal (29,3 mmol, 1,26 eq.) en agua (200 ml) se trata mediante goteo con HCl concentrado (3,0 ml), se agita durante 14 h a TA y se calienta durante otros 30 min a 80°C. Después del enfriamiento hasta TA, se agrega cuidadosamente NaHCO_3 (37,9 mmol), y la mezcla se agita durante 2 h y se trata con éster metílico de ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (23,2 mmol, 1,00 eq.). Al cabo de 1 h, se agrega dioxano (130 ml), y la mezcla se agita a TA durante 30 min y a 100°C durante 48 h. Los disolventes orgánicos se eliminan al vacío, y la mezcla se extrae varias veces con DCM y cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el éster deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_{\text{R}} = 0,55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197,0$.

A.7.3 Síntesis del éster etílico del ácido 2-bromo-3-oxo-butírico

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

A.7.4 Síntesis del éster etílico del ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

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

A.7.5 Síntesis del éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico

Se agrega Pd/C (10%, 1,00 g) a una solución del éster etílico de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico (62,8 mmol) en HCl (1,25 M en EtOH, 75 ml), y la mezcla se agita a TA bajo atmósfera de hidrógeno (4 bar) durante 48 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene éster etílico de ácido 2-amino-3-oxo-butírico clorhidrato en bruto, el cual se disuelve en una mezcla de agua (220 ml), EtOH (30 ml) y HCl concentrado (37%, 2,5 ml). Se agrega una solución de KSCN (49,9 mmol) en agua (25 ml), y la mezcla se agita durante 2 h a reflujo. Al enfriar en un baño de hielo, el producto deseado se precipita y se recoge mediante filtración. CL-EM: $t_{\text{R}} = 0,59$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187,2$.

A.7.6 Síntesis del éster etílico del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

Una mezcla del éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (5,37 mmol) y cloroacetona (6,44 mmol) en EtOH (10 ml) se calienta a reflujo durante 150 min. Los disolventes se eliminan al vacío, y se añade una solución de POCl_3 (16,1 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 60 h, se concentra al vacío y se diluye con cloroformo. Se agrega agua helada, y la mezcla se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 . Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se

secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros (véase A.7.7), los cuales se separan mediante FC (heptano a heptano/EtOAc 3/7). CL-EM: $t_R = 0,71$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,0$.

A.7.7 Síntesis del éster etílico del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

5 Se obtiene el éster etílico del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico como producto secundario en la síntesis del éster etílico del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (véase A.7.6). CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,0$.

A.7.8 Síntesis del éster etílico del ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

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

A.7.9 Síntesis del éster etílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

20 Una solución de etóxido de sodio (5,37 mmol) en EtOH (3,3 ml) se agrega a una solución del éster etílico del ácido 5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carboxílico (5,37 mmol) en EtOH (7,0 ml). Se agrega bromoacetaldehído dietil acetal (5,37 mmol), y la mezcla se agita a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303,4$.

A.7.10 Síntesis del éster etílico del ácido 3-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

25 Una mezcla del éster etílico del ácido 2-(2,2-dietoxi-etilsulfanil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (10,0 mmol) en HCl acuoso (15%, 8,0 ml) se agita durante 1 h a TA y se neutraliza mediante la adición de solución acuosa de Na_2CO_3 . El precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229,3$.

A.7.11 Síntesis del éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

30 Se agrega éster etílico del ácido 3-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (4,00 mmol) a POCl_3 (9,3 ml), se agita a reflujo durante 3 h y se concentra al vacío. Se añade sucesivamente cloroformo y agua helada, y la mezcla se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 . Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado, que se purifica mediante FC (heptano/EtOAc 1/1 a EtOAc). CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211,0$.

A.7.12 Síntesis de derivados de N,N-dimetil-N'-tiazol-2-il-formamidina (procedimiento general)

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

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

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

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

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

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

45 preparada mediante reacción de 4-metil-tiazol-2-ilamina con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. CL-EM: $t_R = 0,51$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 170,1$.

A.7.13 Síntesis de derivados de bromuro de 3-etoxicarbonilmetil-tiazol-3-io (procedimiento general)

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

Bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonilmetil-tiazol-3-io

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

Bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonilmetil-5-metil-tiazol-3-io

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

Bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonilmetil-4-metil-tiazol-3-io

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

15 **A.7.14 Síntesis de derivados de éster etílico de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (procedimiento general)**

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

20 **Éster etílico de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

preparado mediante ciclación de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonil-metil-tiazol-3-io. CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 197,0$.

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

25 preparado mediante ciclación de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonil-metil-5-metil-tiazol-3-io. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

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

preparado mediante ciclación de bromuro de 2-(dimetilamino-metilenamino)-3-etoxicarbonil-metil-4-metil-tiazol-3-io. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

A.7.15 Síntesis de derivados del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico (procedimiento general)

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

35 **Ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico**

preparado mediante saponificación de éster etílico de ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,24$ min; $[M+H]^+ = 183,0$.

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

40 preparado mediante saponificación de éster etílico de ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 197,3$.

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

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

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

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

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

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

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

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

- 10 **Ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

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

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

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

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

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

A.7.16 Síntesis de 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol

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

- 25 **A.7.17 Síntesis del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

A 0°C, se agrega POCl_3 (17,1 mmol) mediante goteo a una solución de DMF (20,6 mmol) en cloroformo (5,0 ml). Una solución de 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol (3,17 mmol) en cloroformo (15 ml) se agrega mediante goteo a 0°C, y la mezcla se agita durante 3 h a TA. Después de calentar durante 2,5 d hasta el reflujo, la mezcla se vierte en hielo, se extrae tres veces con DCM, se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo presión reducida. Se agrega DCM, el precipitado obtenido se filtra, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se disuelve en ter-butanol (19,5 ml). Se agrega mediante goteo una solución de clorito de sodio (23,0 mmol) y dihidrógenofosfato de sodio dihidrato (17,6 mmol) en agua (19,5 ml), y la mezcla se agita durante 90 min a TA. Los disolventes se eliminan parcialmente al vacío, y el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco. CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 237,2$.

- 35 **A.7.18 Síntesis del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Una solución de clorito de sodio (230 mmol) y dihidrógenofosfato de sodio dihidrato (176 mmol) en agua (195 ml) se agrega mediante goteo a una solución de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbaldehído (26,8 mmol) en ter-butanol (195 ml), y la mezcla se agita durante 8 h a TA. Los disolventes se eliminan parcialmente al vacío, y el precipitado obtenido se filtra. El filtrado se torna ácido, y el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco. CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 202,9$.

A.8 Síntesis de ácido benzoxazol-7-carboxílico

- 45 Una solución de ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (12,5 mmol) en ortoformiato de trimetilo (19,2 ml) se calienta hasta el reflujo durante 20 h y se concentra al vacío. El residuo se lava tres veces con MeOH caliente, los filtrados se combinan, y el disolvente se elimina al vacío para proporcionar el producto deseado. que se usa sin purificación adicional. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 13,4$ (s ancho, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

A.9 Síntesis de ácido 2-metil-benzoxazol-7-carboxílico

Una solución de ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (9,40 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,34 mmol) en ortoacetato de trietilo (5,77 ml) se calienta hasta el reflujo durante 5 h y se concentra al vacío. El residuo se lava

con éter y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 178,0$.

A.10 Síntesis de ácido benzoxazol-4-carboxílico

5 Una solución de ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico (13,1 mmol) en ortoformiato de trimetilo (20,0 ml) se somete a reflujo durante 4 h, se enfría hasta TA y se concentra al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 164,1$.

A.11 Síntesis de ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico

A.11.1 Síntesis del éster etílico de ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico

10 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico (5,52 mmol; J. Reisch, G. M. K. B. Gunaherath *Monatshefte für Chemie*, 1988, 119, 1169-1178), cloruro de acetilo (6,07 mmol), NEt_3 (6,07 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (1,47 mmol) en xileno (60 ml) se calienta a reflujo durante 16 h, se enfría hasta TA, se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío para proporcionar un producto en bruto, el cual se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 6/4). CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 206,0$.

A.11.2 Síntesis de ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico

15 A 0°C, una solución acuosa de KOH (1,0 M, 2,40 ml) se agrega a una solución del éster etílico del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico (0,98 mmol) en MeOH (5,0 ml) y se agita durante 30 min. La mezcla se deja alcanzar TA, se agita durante otros 60 min y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (2,0 M). Después de la eliminación del MeOH bajo presión reducida, el precipitado obtenido se filtra para proporcionar el producto deseado, el cual se
20 seca al vacío. RMN de 1H (DMSO- d_6): $\delta = 2,64$ (s, 3H); 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 12,8 (s ancho, 1H).

A.12 Síntesis del ácido benzotiazol-7-carboxílico

A.12.1 Síntesis del éster metílico de ácido 3-tioureido-benzoico

25 A -10°C, se agrega ácido sulfúrico (0,46 ml) mediante goteo a una solución de 3-aminobenzoato de metilo (17,2 mmol) en clorobenceno (19 ml). Al cabo de 15 min, se agrega KSCN (18,2 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla se trata con 18-corona-6, se calienta hasta 100°C durante 16 h y se deja enfriar hasta alcanzar TA. Después de 4 h, el precipitado obtenido se filtra y se lava sucesivamente con clorobenceno (33 ml) y hexano (tres veces con 130 ml). El residuo se diluye con agua (390 ml), y la suspensión se
30 agita durante 30 min. Después de la filtración, el residuo se lava dos veces con agua (130 ml cada vez), se concentra al vacío y se seca adicionalmente por eliminación azeotrópica del agua con tolueno. El producto obtenido se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

A.12.2 Síntesis del éster metílico de ácido 2-amino-benzotiazol-7-carboxílico

35 A 0°C, una solución de bromuro (13,4 mmol) en ácido acético (9,4 ml) se agrega mediante goteo a una solución agitada vigorosamente de éster metílico de ácido 3-tioureido-benzoico (12,5 ml) en ácido acético (37 ml). La mezcla se deja alcanzar la TA, se agita a 70°C durante 4 h y se enfría hasta TA. Se agrega éter, y el precipitado se filtra. El residuo se agita vigorosamente en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se filtra y se lava con agua. El sólido obtenido se seca al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 209,0$.

A.12.3 Síntesis del éster metílico de ácido benzotiazol-7-carboxílico

40 Se agrega nitrito de isoamilo (22,0 mmol) a una solución del éster metílico de ácido 2-amino-benzotiazol-7-carboxílico (10,1 mmol) en THF (29 ml). La mezcla se calienta hasta el reflujo durante 4 h, los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (gradiente: heptano a EtOAc/heptano 4/6) para proporcionar el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 194,0$.

A.12.4 Síntesis de ácido benzotiazol-7-carboxílico

45 A 0°C, se agrega una solución acuosa de NaOH (50%, 6,0 ml) a una solución del éster metílico de ácido benzotiazol-7-carboxílico en una mezcla de MeOH (39 ml), THF (11,7 ml) y agua (3,0 ml). La mezcla se agita durante 4 h y se concentra al vacío. A 0°C, se agrega agua (60 ml) y la mezcla se torna ácida (pH 5) mediante la adición de HCl concentrado. Al cabo de 30 min, el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 221,1$.

A.13 Síntesis del ácido 7-fluoro-benzofuran-4-carboxílico**A.13.1 Síntesis del éster etílico de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico**

Una solución de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico (32,0 mmol) en EtOH (120 ml) se trata con ácido sulfúrico concentrado (25,7 ml) y se calienta hasta el reflujo durante 16 h. Se añade sucesivamente agua (600 ml), bicarbonato de sodio (100 g) y éter (300 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ = 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,58–7,63 (m, 1H); 7,12 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 6,21 (s ancho, 1H); 4,39 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10 A.13.2 Síntesis del éster etílico de ácido 3-aliloxi-4-fluoro-benzoico

Se agrega K₂CO₃ (96,9 mmol) y 3-bromo-1-propeno (64,6 mmol) a una solución del éster etílico de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzoico (32,3 mmol) en acetona (50 ml). La mezcla se calienta hasta el reflujo durante 16 h, se filtra y se enfría hasta TA. Los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 1,01 min; [M+CH₃CN+H]⁺ = 266,0.

15 A.13.3 Síntesis del éster etílico de ácido 2-alil-4-fluoro-3-hidroxi-benzoico

Se calienta el éster etílico de ácido 3-aliloxi-4-fluoro-benzoico (30,4 mmol) hasta 190°C durante 19 h, se enfría hasta TA y se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 9/1) para proporcionar el producto deseado en forma de aceite anaranjado. CL-EM: t_R = 0,93 min; [M+H]⁺ = 225,0.

A.13.4 Síntesis del éster etílico de ácido 7-fluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

A -78°C, se hace pasar ozono a través de una solución del éster etílico de ácido 2-alil-4-fluoro-3-hidroxi-benzoico (9,68 mmol) en una mezcla de DCM (37 ml) y MeOH (4 ml) durante 40 min. Al cabo de otros 20 min, se hace pasar gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agrega DMS (25,7 mmol), y la mezcla se deja alcanzar TA durante 3 h. Se añade DCM y agua, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío para proporcionar una mezcla del éster etílico de ácido 7-fluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster etílico de ácido 7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico, que se usa sin purificación en el siguiente paso. CL-EM: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 227,0.

A.13.5 Síntesis del éster etílico de ácido 7-fluoro-benzofuran-4-carboxílico

Una mezcla del éster etílico de ácido 7-fluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y el éster etílico de ácido 7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1,15 g, véase con anterioridad) en tolueno (6,0 ml) se agrega mediante goteo a una solución de PTSA (0,25 mmol) en tolueno (5,0 ml), que se calienta hasta el reflujo. Se sigue calentando durante 5 h, se agrega otra porción de PTSA (0,25 mmol), y la mezcla se calienta nuevamente hasta el reflujo durante 7 h. Los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 95/5) para proporcionar el producto deseado. RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 7,99 (dd, J = 8,3 Hz, J = 4,3 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,44 (s ancho, 1H); 7,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H); 4,46 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A.13.6 Síntesis de ácido 7-fluoro-benzofuran-4-carboxílico

Una mezcla del éster etílico de ácido 7-fluoro-benzofuran-4-carboxílico (1,54 mmol) y NaOH (2,31 mmol) en MeOH (1,7 ml) y agua (1,7 ml) se calienta hasta 55°C durante 90 min. La mezcla se concentra al vacío y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ = 13,19 (s ancho, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,89–7,94 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,36 (t, J = 9,5 Hz, 1H).

A.14 Síntesis de ácido 7-cloro-benzofuran-4-carboxílico**A.14.1 Síntesis del éster etílico de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico**

Una solución de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (29,3 mmol) en EtOH (110 ml) se trata con ácido sulfúrico concentrado (23,6 ml) y se calienta hasta el reflujo durante 16 h. Se agrega sucesivamente agua (600 ml), NaHCO₃ (100 g) y éter (300 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 7,73 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 5,87 (s, 1H); 4,39 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A.14.2 Síntesis del éster etílico de ácido 3-aliloxi-4-cloro-benzoico

Se agrega K_2CO_3 (78,5 mmol) y 3-bromo-1-propeno (52,3 mmol) a una solución del éster etílico de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (26,2 mmol) en acetona (50 ml). La mezcla se calienta hasta el reflujo durante 16 h y se enfría hasta TA. Los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 240,9$.

A.14.3 Síntesis del éster etílico de ácido 2-alil-4-cloro-3-hidroxi-benzoico

Se calienta el éster etílico de ácido 3-aliloxi-4-cloro-benzoico (26,2 mmol) hasta $190^\circ C$ durante 19 h, se enfría hasta TA y se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 9/1) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 241,0$.

10 A.14.4 Síntesis de una mezcla de éster etílico de ácido 7-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster etílico de ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

A $-78^\circ C$, se hace pasar ozono a través de una solución del éster etílico de ácido 2-alil-4-cloro-3-hidroxi-benzoico (13,6 mmol) en una mezcla de DCM (52 ml) y MeOH (5,5 ml) durante 40 min. Al cabo de otros 20 min, se hace pasar gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agrega DMS (36,1 mmol), y la mezcla se deja alcanzar TA durante 3 h. Se añade DCM y agua, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar una mezcla de éster etílico de ácido 7-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster etílico de ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico, que se usa sin purificación en el siguiente paso. CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 243,0$ (hidroxi) y $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 257,0$ (metoxi).

20 A.14.5 Síntesis del éster etílico de ácido 7-cloro-benzofuran-4-carboxílico

Una mezcla de éster etílico de ácido 7-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster etílico de ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (3,36 g, véase con anterioridad) en tolueno (20 ml) se agrega mediante goteo a una solución de PTSA (0,69 mmol) en tolueno (14 ml), que se calienta hasta el reflujo. Se sigue calentando durante 5 h, se agrega otra porción de PTSA (0,69 mmol), y la mezcla se calienta nuevamente hasta el reflujo durante 150 min. Los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 95/5) para proporcionar el producto deseado. RMN de 1H ($CDCl_3$): $\delta = 7,95$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,47 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,48 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

El éster etílico de ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico se aísla como subproducto puro detrás la FC. RMN de 1H ($CDCl_3$): $\delta = 7,54$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 5,79 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,37 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,67 (dd, $J = 18,3$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,53 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H); 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

A.14.6 Síntesis del ácido 7-cloro-benzofuran-4-carboxílico

Una mezcla del éster etílico de ácido 7-cloro-benzofuran-4-carboxílico (3,90 mmol) y NaOH (5,85 mmol) en MeOH (4,4 ml) y agua (4,4 ml) se calienta hasta $55^\circ C$ durante 90 min. La mezcla se concentra al vacío y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN de 1H ($DMSO-d_6$): $\delta = 13,3$ (s ancho, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,42 (s, 1H).

A.15 Síntesis de ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

Una mezcla del éster etílico de ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1,17 mmol) y NaOH (1,75 mmol) en MeOH (1,3 ml) y agua (1,3 ml) se calienta hasta $55^\circ C$ durante 90 min. La mezcla se concentra al vacío y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN de 1H ($DMSO-d_6$): $\delta = 13,1$ (s ancho, 1H); 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 5,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,67 (dd, $J = 18,1$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,30 (d, 1H).

A.16 Síntesis del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico**45 A.16.1 Síntesis del éster etílico de ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico**

En atmósfera de nitrógeno se agrega trifluorometansulfonato de (trimetilsilil)metilo (16,3 mmol) mediante goteo a una mezcla de 2-metiltio-1,3-tiazol (15,5 mmol) en MeCN (75 ml). La mezcla se trata con éster etílico de ácido propinoico (23,2 mmol), mantenido con ocasional agitación durante 30 min a TA y se agrega mediante goteo a una solución agitada energicamente de CsF (21,7 mmol) y éster etílico de ácido propinoico (23,2 mmol) en MeCN (75 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentra al vacío, se diluye con DCM (100 ml), se lava dos veces con agua y dos veces con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . Los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 8/2) para proporcionar el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 196,0$.

A.16.2 Síntesis del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico

Una mezcla del éster etílico de ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (5,12 mmol) y NaOH (7,68 mmol) en MeOH (5,8 ml) y agua (5,8 ml) se calienta hasta 55°C durante 23 h. La mezcla se concentra al vacío y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 168,0$.

A.17 Síntesis de ácido 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico**A.17.1 Síntesis del éster etílico de ácido 6-bromo-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico**

Se agrega N-bromosuccinimida (0,56 mmol) a una solución de éster etílico de ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (0,56 mmol) en DCM (6,0 ml). Al cabo de 30 min, se añade agua (5,0 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con DCM (5,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 273,9$.

A.17.2 Síntesis del éster etílico de ácido 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico

En atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de dimetilzinc en tolueno (1,2 M, 19,1 ml) a una mezcla del éster etílico de ácido 6-bromo-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (11,4 mmol) y ácido [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,23 mmol, complejo con CH_2Cl_2) en dioxano (35 ml). La mezcla se calienta hasta el reflujo durante 2 h, se agita a TA durante 12 h y se diluye mediante la adición de MeOH (2,3 ml) y TBME. La mezcla se lava con HCl acuoso (1,0 M) y agua, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra al vacío y se purifica mediante FC (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 8/2) para proporcionar el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 210,0$.

A.17.3 Síntesis del ácido 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico

Una mezcla de éster etílico de ácido 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (7,29 mmol) y NaOH (10,9 mmol) en EtOH (11,8 ml) y agua (11,8 ml) se calienta hasta 75°C durante 3 d. La mezcla se concentra al vacío y se torna ácida mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M). El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 182,0$.

A.18 Síntesis de derivados de ácido 2-aril-tiofen-3-carboxílico y ácido 3-aril-tiofen-2-carboxílico (procedimiento general)

Una mezcla del respectivo ácido bromo-tiofencarboxílico (4,69 mmol), el respectivo ácido arilborónico (4,69 mmol), isopropanol (10 ml), tolueno (10 ml) y solución acuosa de K_2CO_3 (2,0 M, 11,7 ml) se desgasifica durante 3 min con nitrógeno. Después de la adición de tetrakis(trifenilfosfino)paldio (0,14 mmol), la mezcla se calienta hasta 80°C, se agita hasta que la CL-EM indica la conversión completa (de 5 h a 3 d), y se enfría hasta TA. Se agrega éter y solución acuosa de NaOH (2,0 M), las capas se separan, y la capa acuosa se torna ácida (pH 1) mediante la adición de HCl acuoso (2,0 M). El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua (10 ml) y se seca al vacío para proporcionar el respectivo ácido, que se usa sin purificación adicional.

35 Ácido 2-m-tolil-tiofen-3-carboxílico

preparado mediante reacción de ácido 2-bromo-tiofen-3-carboxílico con ácido m-tolilborónico. CL-EM (básico): $t_R = 0,51$ min; $[M-H]^- = 217,3$.

Ácido 2-p-tolil-tiofen-3-carboxílico

preparado mediante reacción de ácido 2-bromo-tiofen-3-carboxílico con ácido p-tolilborónico. CL-EM (básico): $t_R = 0,53$ min; $[M-H]^- = 217,1$.

Ácido 2-(4-fluoro-fenil)-tiofen-3-carboxílico

preparado mediante reacción de ácido 2-bromo-tiofen-3-carboxílico con ácido 4-fluorofenil-borónico. CL-EM (básico): $t_R = 0,50$ min; $[M-H]^- = 221,1$.

Ácido 3-m-tolil-tiofen-2-carboxílico

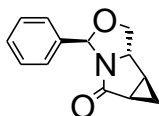
45 preparado mediante reacción de ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico con ácido m-tolilborónico. CL-EM (básico): $t_R = 0,49$ min; $[M-H]^- = 217,2$.

Ácido 3-p-tolil-tiofen-2-carboxílico

preparado mediante reacción de ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico con ácido p-tolilborónico. CL-EM (básico): $t_R = 0,50$ min; $[M-H]^- = 217,2$.

Ácido 3-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico

preparado mediante reacción de ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico con ácido 4-fluorofenil-borónico. CL-EM (básico): $t_R = 0,47$ min; $[M-H]^- = 221,1$.

A.19 Síntesis de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,SR)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico**A.19.1 Síntesis de (1aS,1bS,4R,5aR)-4-fenil-tetrahidro-3-oxa-4a-aza-ciclopropa[a]pentalen-5-ona**

A TA, se agrega NaH (sin aceite, 12,5 mmol) a DMSO (15 ml). La mezcla se trata en porciones con yoduro de trimetilsulfonio (12,7 mmol) y se agita durante 30 min. Se agrega una solución de (2R,5S)-2-fenil-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-6-en-8-ona (4,97 mmol, J. Org. Chem. **1999**, 64, 547-555) en DMSO (3,0 ml), y la mezcla se agita durante 16 h. Después de enfriar hasta 4°C, se añade agua y TBME (100 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con TBME (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (heptano/EtOAc 1/1) para proporcionar el producto deseado en forma de aceite amarillo pálido. CL-EM (básico): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 216,3$.

A.19.2 Síntesis de ((1S,2S,5R)-3-bencil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-metanol

A 0°C, una solución de (1aS,1bS,4R,5aR)-4-fenil-tetrahidro-3-oxa-4a-aza-ciclopropa[a]pentalen-5-ona (13,9 mmol) en THF (15 ml) se agrega mediante goteo a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (20,9 mmol) en THF (14 ml), y la mezcla se agita a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C, se añade agua (0,80 ml), solución acuosa de NaOH (15%, 0,80 ml), THF (15 ml) y más agua (2,0 ml) con precaución, y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 h. Se agrega Na₂SO₄, la suspensión se filtra a través de celite, y los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado. CL-EM (básico): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 204,4$.

A.19.3 Síntesis de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico

Una solución de ((1S,2S,5R)-3-bencil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-metanol (4,27 mmol) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (6,41 mmol) en EtOAc (40 ml) se trata con Pd/C (850 mg, 50% H₂O) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 16 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, el residuo se purifica mediante FC (ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 2/1) para proporcionar el producto deseado. CL-EM (básico): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 214,3$.

A.19.4 Síntesis de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-formil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico

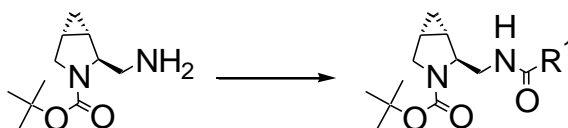
Se agrega periodinano de Dess-Martin (3,18 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (3,24 mmol) en DCM (45 ml, saturado con agua). Se añade más periodinano (0,80 mmol) después de 2 h. Después de otras 2,5 h, se añade una solución saturada de NaHCO₃, las capas se separan, y la capa orgánica se lava con solución acuosa de Na₂S₂O₃. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío, y el residuo se purifica mediante FC (pentano a pentano/éter 4/1) para proporcionar el producto deseado. RMN de ¹H (CDCl₃, dos rotámeros): rotámero A (mayor): $\delta = 0,33-0,40$ (m, 1H); 0,82-0,90 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 1,53-1,57 (m, 2H); 3,57 (dd, J = 10,7 y 4,1 Hz, 1H); 3,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H); 4,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 9,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H); rotámero B (menor): $\delta = 0,33-0,40$ (m, 1H); 0,82-0,90 (m, 1H); 1,48 (s, 9H); 1,53-1,57 (m, 2H); 3,50 (dd, J = 10,7 y 4,1 Hz, 1H); 3,61 (d, J = 10,5 Hz, 1H); 4,40 (s ancho, 1H); 9,66 (s ancho, 1H).

A.19.5 Síntesis del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-(bencilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico

Se agrega bencilamina (2,95 mmol, 1,2 eq.) a una solución de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-formil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (2,46 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (6,0 ml). Al cabo de 10 min, la mezcla se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (2,95 mmol), se agita durante otras 15 h y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae una vez con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y agua. Los disolventes se eliminan al vacío, y el residuo se disuelve en éter (30 ml). Se añade HCl acuoso (0,1 M, 40 ml), las capas se separan, y la capa orgánica se extrae dos veces con HCl acuoso (0,1 M, 30 ml cada vez). Las capas acuosas combinadas se lavan con éter (20 ml), se tornan alcalinas mediante la adición de solución de NaOH (1,0 M, 20 ml) y se extraen tres veces con éter (40 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 303,3$.

A.19.6 Síntesis del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico

Una solución de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-(bencilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (2,32 mmol) en EtOH (40 ml) se trata con Pd/C (5%, 460 mg) y se agita en atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa) durante 3 h. Se agrega una cantidad adicional de Pd/C (150 mg), y la mezcla se agita durante otras 2 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene el producto deseado, que se usa sin purificación adicional. CL-EM (básico): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 213,4$.

A.20 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano N-sustituídos**A.20.1 Síntesis de derivados de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexan-3-carboxílico (procedimiento general)****Procedimiento A:**

A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,85 mmol) en DMF (4,0 ml) se agrega sucesivamente DIPEA (2,40 mmol) y TBTU (0,97 mmol). La mezcla obtenida se agita durante 10 min y se trata con una solución de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (0,84 mmol) en DMF (1,5 ml). Una vez que la CL-EM indica conversión completa (10 min – 16 h), se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y éter (50 ml), las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución saturada de NaHCO₃, dos veces con ácido cítrico (5% en agua) y una vez con salmuera. Después del secado sobre MgSO₄ y de la eliminación de los disolventes al vacío, se obtiene la respectiva amida, que se purifica mediante FC (EtOAc/heptano) o se usa sin purificación adicional.

Procedimiento B:

A una solución del respectivo ácido carboxílico (9,42 mmol) en DCM o MeCN (60 ml) se agrega sucesivamente TBTU (10,4 mmol) y DIPEA (47,1 mmol). La mezcla obtenida se agita durante 10 min, se trata con éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (9,42 mmol) y se agita durante otras 6 h. El DCM se elimina al vacío, se agrega EtOAc y agua, las capas se separan, y la capa orgánica se lava cuatro veces con agua y una vez con salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar la respectiva amida, que se purifica mediante FC (EtOAc/heptano) o se usa sin purificación adicional.

Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento A)

preparado mediante reacción del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido benzofuran-4-carboxílico (M. A. Eissenstat y col. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3094–3105). CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 357,2$.

Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento A)

preparado mediante reacción del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (A. Andreani y col. *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, 17, 271–274). CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 377,5$.

Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento B)

preparado mediante reacción de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido 3-cloro-benzoico. CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 351,0$.

Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento A)

preparado mediante reacción del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 357,2$.

Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento A)

preparado mediante reacción de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 359,1$.

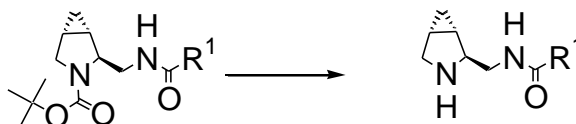
5 **Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento B)**

preparado mediante reacción de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 381,1$.

10 **Éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (procedimiento B)**

preparado mediante reacción del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico con ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. RMN de 1H ($CDCl_3$): $\delta = 0,19$ (c, $J = 4,3$ Hz, 1H); 0,73 (dt, $J = 7,7$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H); 1,30–1,36 (m, 1H); 1,38–1,43 (m, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,46–1,53 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 3,34–3,42 (m, 2H); 3,55–3,64 (m, 2H); 4,18 (dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 4,47–4,62 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 7,76 (s ancho, 1H).

15 **A.20.2 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano sustituidos en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral (procedimiento general)**



20 Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 4,0 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano Boc-prottegido (0,80 mmol) en isopropanol (1,0 ml) o dioxano (4,0 ml). Después de que la CL-EM indique la conversión completa (de una a varias horas), la mezcla se concentra al vacío. El residuo remanente se disuelve nuevamente en isopropanol (1,0 ml) y se concentra hasta la sequedad para proporcionar el respectivo producto desprotegido en forma de sal del clorhidrato, que se usa sin purificación adicional.

[(1S,2S,5R)-1-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida de ácido benzofuran-4-carboxílico

25 preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 257,2$.

[(1S,2S,5R)-3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida de ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 277,0$.

30 **N-[(1S,2S,5R)-1-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-3-cloro-benzamida**

preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[3-cloro-benzoilamino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 251,1$.

[(1S,2S,5R)-1-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

35 preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[3-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+ = 257,1$.

[(1S,2S,5R)-1-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 259,2$.

40 **[(1S,2S,5R)-1-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico**

preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[[2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carbonil]-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 281,1$.

[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

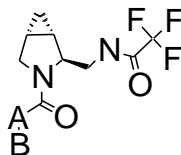
preparada mediante desprotección del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico. RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 0,88 (c, J = 7,9 Hz, 1H); 0,93–1,00 (m, 1H); 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,61–1,68 (m, 1H); 1,75–1,83 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 3,29–3,40 (m, 1H); 3,42–3,49 (m, 1H); 3,52–3,61 (m, 1H); 3,91–4,03 (m, 2H); 4,67–4,84 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 9,36 (m, 1H); 9,58 (s ancho, 1H); 10,02 (s ancho, 1H).

A.21 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano 3-sustituídos**A.21.1 Síntesis del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico**

A 0°C, se agrega trifluoroacetato de etilo (41,9 mmol, 1,3 eq.) a una solución del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (32,0 mmol, 1,00 eq.) en THF (80 ml). La mezcla se agita a TA durante 90 min, y los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional en el siguiente paso. CL-EM: t_R = 0,94 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 309,1.

A.21.2 Síntesis de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

Una solución de HCl en dioxano (4 M, 30 ml) se agrega a una solución del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (31,6 mmol) en dioxano (30 ml), y la mezcla se agita durante 60 min a TA y durante 30 min a 45°C. Los disolventes se eliminan al vacío, y el sólido obtenido se lava dos veces con un pequeño volumen de dioxano para proporcionar el producto deseado, que se usa sin purificación adicional en el siguiente paso. CL-EM (básico): t_R = 0,63 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 209,4.

A.21.3 Síntesis de derivados de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida 3-sustituídos (procedimiento general)

Se agrega sucesivamente DIPEA (19,1 mmol) y TBTU (7,79 mmol) a una solución del respectivo ácido carboxílico (6,43 mmol) en DMF o MeCN (20 ml). Se añade una solución de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (6,37 mmol) en DMF o DCM (20 ml). La mezcla se agita hasta que la CL-EM indica la finalización de la reacción (de 60 min a 2 d) y se vierte en una mezcla de hielo, HCl acuoso (0,5 M) y TBME. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una vez con salmuera. Los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar el respectivo producto, que se usa sin purificación adicional en el siguiente paso.

2,2,2-Trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-acetamida

preparada mediante reacción de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,91 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 424,3.

N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

preparada mediante reacción de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,92 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 444,2.

N-[(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

preparada mediante reacción de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,80 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 429,2.

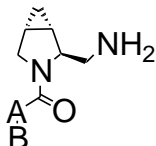
2,2,2-Trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-acetamida

preparada mediante reacción de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-p-tolil-tiofen-3-carboxílico. CL-EM: t_R = 1,07 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 409,5.

2,2,2-Trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-acetamida

preparada mediante reacción de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-m-tolil-tiofen-3-carboxílico. CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 409,2$.

5 **A.21.4 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano 3-sustituídos (procedimiento general)**



10 Una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (12 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado de trifluoro-acetamida (2,61 mmol) en MeOH (12 ml). La mezcla se agita durante 3 h a $60^\circ C$ y se concentra parcialmente al vacío para eliminar el MeOH. Se agrega DCM, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío para proporcionar la amina primaria deseada, que se usa sin purificación adicional.

((1S,2S,5R)-2-Aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona

preparada mediante desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-acetamida. CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 328,1$.

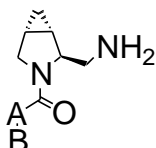
15 **((1S,2S,5R)-2-Aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona**

preparada mediante desprotección de N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida. CL-EM: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 348,0$.

[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona

20 preparada mediante desprotección de N-[(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida. CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 333,1$.

A.21.5 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]-hexano 3-sustituídos (procedimiento general II)



25 Una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 8,5 ml) se agrega a una solución del respectivo derivado de trifluoro-acetamida (4,10 mmol) en isopropanol (35 ml). La mezcla se agita durante 3 h a TA y se diluye con EtOAc y agua. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae una vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran al vacío para proporcionar la amina primaria deseada, que se usa sin purificación adicional.

((1S,2S,5R)-2-Aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-p-tolil-tiofen-3-il)-metanona

30 preparada mediante desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-acetamida. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 313,3$.

((1S,2S,5R)-2-Aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-m-tolil-tiofen-3-il)-metanona

preparada mediante desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-acetamida. CL-EM: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 313,4$.

35 **A.22 Síntesis de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-[5-bromo-pirimidin-2-il]-amina**

A.22.1 Síntesis del éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[5-bromo-pirimidin-2-ilamino]-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico

40 Se agrega 5-bromo-2-cloro-pirimidina (18,4 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (14,1 mmol) en o-xileno (30 ml). Se añade sucesivamente K_2CO_3 (42,4 mmol) y DIPEA (42,4 mmol), y la mezcla se calienta hasta $140^\circ C$ durante 17 h. La mezcla se enfría

hasta TA y se diluye con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El sólido amarronado obtenido se agita en éter (75 ml). La suspensión se filtra y se lava con éter (25 ml), y el residuo se seca al vacío para proporcionar el producto deseado. CL-EM: t_R = 1,03 min; [M+H]⁺ = 369,0.

5

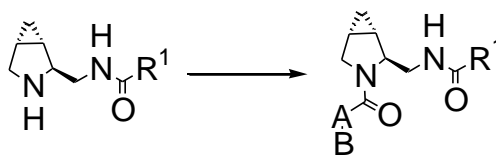
A.22.2 Síntesis de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina

Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 22 ml) se agrega a una solución de éster terc-butílico de ácido (1S,2S,5R)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (8,67 mmol) en dioxano (20 ml). Al cabo de 90 min, los disolventes se eliminan al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,64 min; [M+H]⁺ = 269,0.

10

B. Preparación de Ejemplos:

B.1 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general)



A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,035 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,25 ml) o MeCN (0,35 ml) se agrega sucesivamente una solución de DIPEA (0,058 mmol, 2,0 eq.) en DMF (0,15 ml) y una solución de TBTU (0,035 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,15 ml). La mezcla obtenida se trata con una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (0,029 mmol, 1,0 eq., base libre o sal del clorhidrato) y DIPEA (0,073 mmol) en DMF (0,15 ml). La mezcla se agita durante toda la noche y se purifica mediante HPLC preparativa (gradiente básico) para proporcionar los respectivos derivados amida.

15

20 Ejemplo 1

[(1S,2S,5R)-3-(2-Trifluorometil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): t_R = 0,89 min; [M+H]⁺ = 429,0.

25

Ejemplo 2

[(1S,2S,5R)-3-(Bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido bifenil-2-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,94 min; [M+H]⁺ = 437,1.

30

Ejemplo 3

[(1S,2S,5R)-3-(3-Trifluorometil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 3-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): t_R = 0,90 min; [M+H]⁺ = 429,1.

35

Ejemplo 4

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metoxi-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metoxi-benzoico. CL-EM (básico): t_R = 0,84 min; [M+H]⁺ = 391,2.

Ejemplo 5

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

5 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 472,1$.

Ejemplo 6

{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-Etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

10 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 486,1$.

Ejemplo 7

{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

15 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 476,1$.

Ejemplo 8

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

20 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 472,2$.

Ejemplo 9

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

25 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 476,0$.

Ejemplo 10

{(1S,2S,5R)-3-[5-(2-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

30 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,30$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

Ejemplo 11

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

35 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,31$ min; $[M+H]^+ = 492,1$.

Ejemplo 12

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

40 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,30$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

Ejemplo 13

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 5 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,34$ min; $[M+H]^+ = 512,1$.

Ejemplo 14

{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 10 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,29$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

Ejemplo 15

{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-Etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 15 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,37$ min; $[M+H]^+ = 506,1$.

Ejemplo 16

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

- 20 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,24$ min; $[M+H]^+ = 493,1$.

Ejemplo 17

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 30 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,21$ min; $[M+H]^+ = 497,1$.

Ejemplo 18

[(1S,2S,5R)-3-(Bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 35 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido bifenil-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,34$ min; $[M+H]^+ = 457,0$.

Ejemplo 19

[(1S,2S,5R)-3-(2'-Fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 40 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,33$ min; $[M+H]^+ = 475,1$.

Ejemplo 20

[(1S,2S,5R)-3-(3'-Metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 45 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3'-metil-bifenil-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,38$ min; $[M+H]^+ = 471,2$.

Ejemplo 21

[(1S,2S,5R)-3-(3'-Cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 5 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3'-cloro-bifenil-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,38$ min; $[M+H]^+ = 490,9$.

Ejemplo 22

[(1S,2S,5R)-3-(3',4'-Dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 10 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,40$ min; $[M+H]^+ = 485,2$.

Ejemplo 23

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 15 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+ = 473,1$.

Ejemplo 24

{[(1S,2S,5R)-3-[2-(2-Amino-tiazol-4-il)-benzoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 20 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-(2-amino-tiazol-4-il)-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 1,15$ min; $[M+H]^+ = 479,2$.

Ejemplo 25

[(1S,2S,5R)-3-(3-Fenil-pirazin-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 30 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3-fenil-pirazin-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+ = 458,9$.

Ejemplo 26

[(1S,2S,5R)-3-(2-Pirazol-1-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 35 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-pirazol-1-il-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 1,20$ min; $[M+H]^+ = 447,1$.

Ejemplo 27

[(1S,2S,5R)-3-(3-Bromo-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 40 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,22$ min; $[M+H]^+ = 465,0$.

Ejemplo 28

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

- 45

preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,38$ min; $[M+H]^+ = 508,2$.

Ejemplo 29

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

preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,41$ min; $[M+H]^+ = 555,9$.

- 10 **Ejemplo 30**

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

- 15 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,29$ min; $[M+H]^+ = 478,1$.

Ejemplo 31

[(1S,2S,5R)-3-(2-Ciclohexil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 20 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-ciclohexil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 1,42$ min; $[M+H]^+ = 463,2$.

Ejemplo 32

[(1S,2S,5R)-3-(2-Tiofen-2-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 25 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-tiofen-2-il-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 1,33$ min; $[M+H]^+ = 463,1$.

Ejemplo 33

[(1S,2S,5R)-3-(5-Metil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 30 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-metil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,27$ min; $[M+H]^+ = 475,2$.

Ejemplo 34

[(1S,2S,5R)-3-(2-Fenil-[1,6]naftiridin-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 35 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-fenil-[1,6]naftiridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,20$ min; $[M+H]^+ = 509,1$.

Ejemplo 35

[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 40 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,30$ min; $[M+H]^+ = 480,1$.

Ejemplo 36**[(1S,2S,5R)-3-(6-Cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

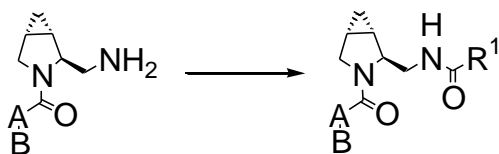
5 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,22$ min; $[M+H]^+ = 531,1$.

Ejemplo 37**[(1S,2S,5R)-3-[4-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

10 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 4-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,28$ min; $[M+H]^+ = 496,0$.

Ejemplo 38**[(1S,2S,5R)-3-[4-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

15 preparada mediante reacción de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 1,26$ min; $[M+H]^+ = 496,1$.

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

25 A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,20 ml) se agrega sucesivamente una solución de DIPEA (0,075 mmol, 3,0 eq.) en DMF (0,15 ml) y una solución de TBTU (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,15 ml). La mezcla obtenida se trata con una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (0,025 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,40 ml). La mezcla se agita durante toda la noche y se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar el respectivo derivado amida.

Ejemplo 39**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 490,1$.

Ejemplo 40**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 474,4$.

Ejemplo 41**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 474,4$.

Ejemplo 42**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 508,4$.

Ejemplo 43**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico**

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 502,4$.

Ejemplo 44**3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-bromo-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 510,3$.

Ejemplo 45**N-[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida**

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 510,3$.

Ejemplo 46**3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-cloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 466,3$.

Ejemplo 47**3,5-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,5-dimetoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 492,4$.

Ejemplo 48**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 450,3$.

Ejemplo 49**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 450,5$.

Ejemplo 50**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico**

- 5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 464,4$.

Ejemplo 51**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**

- 10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 451,3$.

Ejemplo 52**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido naftalen-1-carboxílico**

- 15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido naftalen-1-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 482,4$.

Ejemplo 53**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico**

- 20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido quinolin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 483,4$.

Ejemplo 54**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico**

- 25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido isoquinolin-1-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 483,4$.

Ejemplo 55**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico**

- 30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido quinolin-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 483,4$.

Ejemplo 56**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico**

- 35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 471,4$.

Ejemplo 57**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico**

- 40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 485,4$.

Ejemplo 58

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1H-indazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 472,4$.

Ejemplo 59

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 486,4$.

Ejemplo 60

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 499,4$.

Ejemplo 61

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 473,3$.

Ejemplo 62

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 472,3$.

Ejemplo 63

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 472,3$.

Ejemplo 64

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

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 496,3$.

Ejemplo 65

[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 503,4$.

Ejemplo 66

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

45

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 478,3$.

Ejemplo 67

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

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 492,3$.

Ejemplo 68

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

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 478,3$.

Ejemplo 69

15 **{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 510,3$.

20 **Ejemplo 70**

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 494,3$.

Ejemplo 71

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 494,3$.

Ejemplo 72

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 528,3$.

Ejemplo 73

40 **{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico**

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 522,0$.

Ejemplo 74**3-Bromo-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 3-bromo-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 530,2$.

Ejemplo 75**N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida**

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 3-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 520,3$.

Ejemplo 76**3-Cloro-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida**

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 3-cloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 486,3$.

Ejemplo 77**N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3,5-dimetoxi-benzamida**

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 3,5-dimetoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 512,3$.

Ejemplo 78**((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico**

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 470,3$.

Ejemplo 79**((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 470,3$.

Ejemplo 80**((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 484,3$.

Ejemplo 81**((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 471,3$.

Ejemplo 82

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido naftalen-1-carboxílico

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido naftalen-1-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 502,3$.

Ejemplo 83

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido quinolin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 503,3$.

Ejemplo 84

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido isoquinolin-1-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 503,3$.

Ejemplo 85

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido quinolin-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 503,3$.

Ejemplo 86

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 491,2$.

Ejemplo 87

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 505,4$.

Ejemplo 88

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 1H-indazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 492,3$.

Ejemplo 89

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 506,3$.

Ejemplo 90

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

- 5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 519,3$.

Ejemplo 91

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

- 10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 492,2$.

Ejemplo 92

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

- 15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 520,4$.

Ejemplo 93

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

- 20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 492,2$.

Ejemplo 94

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico

- 30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 516,3$.

Ejemplo 95

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

- 35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 523,2$.

Ejemplo 96

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 498,3$.

Ejemplo 97

{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

- 5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona con ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 512,3$.

Ejemplo 98

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

- 10 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 495,3$.

Ejemplo 99

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

- 15 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 479,4$.

Ejemplo 100

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico

- 20 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 479,3$.

Ejemplo 101

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico

- 25 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+ = 513,3$.

Ejemplo 102

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico

- 35 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 507,4$.

Ejemplo 103

N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida

- 40 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 3-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 505,3$.

Ejemplo 104

N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-cloro-benzamida

- 45 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 3-cloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 471,3$.

Ejemplo 105**N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3,5-dimetoxi-benzamida**

5 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 3,5-dimetoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 497,3$.

Ejemplo 106**{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico**

10 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 455,3$.

Ejemplo 107**{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

15 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 455,2$.

Ejemplo 108

20 **{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico**

preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 469,3$.

Ejemplo 109

25 **{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**

preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 456,3$.

30 **Ejemplo 110**

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido naftalen-1-carboxílico

preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido naftalen-1-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 487,4$.

35 **Ejemplo 111**

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico

preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido quinolin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 488,3$.

40 **Ejemplo 112**

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico

45 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido isoquinolin-1-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 488,4$.

Ejemplo 113

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido quinolin-2-carboxílico

5 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido quinolin-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 488,4$.

Ejemplo 114

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico

10 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 476,3$.

Ejemplo 115

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico

15 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 490,1$.

Ejemplo 116

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico

20 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 1H-indazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 477,3$.

Ejemplo 117

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

25 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 491,2$.

Ejemplo 118

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

30 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 477,3$.

Ejemplo 119

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

35 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 505,4$.

Ejemplo 120

{{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

45 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 477,4$.

Ejemplo 121

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico

- 5 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 501,3$.

Ejemplo 122

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

- 10 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 508,3$.

Ejemplo 123

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 15 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 483,3$.

Ejemplo 124

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

- 20 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+ = 497,3$.

Ejemplo 125

{(1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

- 25 preparada mediante reacción de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona con ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 504,4$.

Ejemplo 126

2-Metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida

- 35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 462,1$.

Ejemplo 127

5-Cloro-2-metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida

- 40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-cloro-2-metoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 496,0$.

Ejemplo 128

4-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida

- 45 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-bromo-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 509,9$.

Ejemplo 129**4-Cloro-2-metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-cloro-2-metoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 496,0$.

Ejemplo 130**3,4-Dicloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,4-dicloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 500,0$.

Ejemplo 131**2-Cloro-4,5-difluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-cloro-4,5-difluoro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 502,0$.

Ejemplo 132**2-Fluoro-5-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-fluoro-5-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 464,1$.

Ejemplo 133**3-Fluoro-2-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-fluoro-2-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 464,1$.

Ejemplo 134**5-Fluoro-2-metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-fluoro-2-metoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 480,1$.

Ejemplo 135**3-Cloro-2-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-cloro-2-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 480,0$.

Ejemplo 136**2-Cloro-3-fluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-cloro-3-fluoro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 484,0$.

Ejemplo 137**2,5-Dimetil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

45 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,5-dimetil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 460,0$.

Ejemplo 138**3,4-Dimetil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,4-dimetil-benzoico.

CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 460,0$.

Ejemplo 139**2,5-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,5-dimetoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 492,0$.

Ejemplo 140**2-Cloro-4-fluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-cloro-4-fluoro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 484,0$.

Ejemplo 141**2-Cloro-3-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-cloro-3-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 480,0$.

Ejemplo 142**2,4-Dicloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,4-dicloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 500,0$.

Ejemplo 143**4-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida**

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metil-3-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 514,1$.

Ejemplo 144**4-Metoxi-2-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metoxi-2-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 476,2$.

Ejemplo 145**4-Etil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-etil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 460,0$.

Ejemplo 146**4-Metoxi-3-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metoxi-3-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 476,1$.

Ejemplo 147**3,5-Dimetil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,5-dimetil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 460,0$.

Ejemplo 148**5-Bromo-2-cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 543,9$.

Ejemplo 149**3-Ciano-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-ciano-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 456,9$.

Ejemplo 150**4-Ciano-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-ciano-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 457,0$.

Ejemplo 151**2,4-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,4-dimetoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 492,0$.

Ejemplo 152**N-[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2-morfolin-4-il-benzamida**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-morfolin-4-il-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 517,1$.

Ejemplo 153**2-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 530,1$.

Ejemplo 154**4-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-cloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 466,0$.

Ejemplo 155**2,3-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dimetoxi-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 492,0$.

Ejemplo 156**3-Iodo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-iodo-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 557,9$.

Ejemplo 157**4-Metoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida**

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metoxi-3-trifluorometil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 530,0$.

Ejemplo 158**2-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-cloro-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 466,1$.

Ejemplo 159**2-Bromo-5-metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida**

preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-bromo-5-metil-benzoico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 523,9$.

Ejemplo 160**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico**

35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 491,9$.

Ejemplo 161**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico**

40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 506,0$.

Ejemplo 162**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 506,0$.

Ejemplo 163**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 491,9$.

Ejemplo 164**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 545,9$.

Ejemplo 165**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 506,0$.

Ejemplo 166**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 492,0$.

Ejemplo 167**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 520,0$.

Ejemplo 168**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

- 40 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 511,9$.

Ejemplo 169**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico**

- 5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 503,0$.

Ejemplo 170**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-cromen-5-carboxílico**

- 10 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2H-cromen-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 486,1$.

Ejemplo 171**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico**

- 15 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 503,1$.

Ejemplo 172**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido croman-8-carboxílico**

- 20 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido croman-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 488,1$.

Ejemplo 173**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido croman-5-carboxílico**

- 25 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido croman-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 488,1$.

Ejemplo 174**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico**

- 30 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 488,9$.

Ejemplo 175**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico**

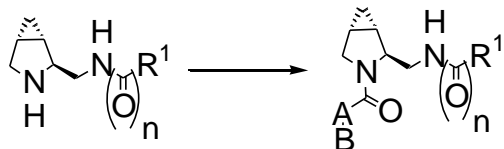
- 35 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 488,9$.

Ejemplo 176**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico**

- 45 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 517,1$.

Ejemplo 177**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico**

5 preparada mediante reacción de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 503,1$.

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

10 El respectivo ácido carboxílico (0,18 mmol, 1,0 eq.) se trata sucesivamente con una solución de TBTU (0,20 mmol, 1,1 eq.) en DMF o MeCN (0,50 ml) y DIPEA (0,27 mmol, 1,5 eq.). Al cabo de 15 min, se agrega una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (0,18 mmol, 1,0 eq., sal del clorhidrato) y DIPEA (0,27 mmol, 1,5 eq.) en DMF o MeCN (0,50 ml). La mezcla se agita durante 20 h y se purifica mediante HPLC preparativa (gradiente ácido) para proporcionar el respectivo derivado amida.

Partiendo de N-[(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-3-cloro-benzamida:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t_R [min]	$[M+H]^+$
178	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,02 1,06	471,9
179	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	0,98 1,02	437,9
180	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,05 1,08	505,9
181	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	0,99 1,03	455,9
182	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	0,99 1,03	455,9
183	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,07 1,11	495,9
184	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,10 1,14	509,9
185	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	0,99 1,04	467,9
186	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-ciclopropil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,05 1,09	502,9
187	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,05 1,09	483,9

188	3-Cloro-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida	ácido	1,09 1,11	537,9
189	N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-Bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-cloro-benzamida	ácido	1,08 1,09	529,8
190	3-Cloro-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(4-ciano-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida	ácido	0,99 1,03	476,9

Partiendo de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
191	{(1S,2S,5R)-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,85 0,89	526,0
192	{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,85 0,87	486,1
193	{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,86 0,89	526,0
194	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,85 0,88	553,9
195	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,83 0,84	490,0
196	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,87 0,91	525,1
197	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,85 0,90	486,1
198	{(1S,2S,5R)-3-[5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,83 0,86	510,0

Partiendo de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
199	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,99 1,03	478,0
200	{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,98 1,03	478,0

201	{{(1S,2S,5R)-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,06 1,09	528,0
202	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,05 1,10	537,9
203	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,06 1,12	488,0
204	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,05 1,10	488,0
205	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,12	527,9
206	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,05 1,10	555,8
207	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,01 1,04	496,0
208	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,06 1,11	488,0
209	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,03 1,07	492,0
210	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,03 1,14	527,9
211	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,05 1,10	488,1
212	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-metansulfonilamino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,87 0,92	552,9
213	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-acetilamino-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,84 0,88	517,1
214	{{(1S,2S,5R)-3-[5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,08	512,3
215	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,97 1,01	460,0
216	[(1S,2S,5R)-3-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,04 1,10	486,0
217	[(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,97 1,05	489,0

218	{(1S,2S,5R)-3-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,00	507,0
			1,06	

Partiendo de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
219	[(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	ácido	0,93	510,8
			0,98	
220	{(1S,2S,5R)-3-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	ácido	0,97	528,9
			1,01	

5 Partiendo de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
221	[(1S,2S,5R)-3-(3-m-tolil-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,93	477,4
222	[(1S,2S,5R)-3-(3-p-tolil-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,93	477,4
223	{(1S,2S,5R)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,90	481,2
224	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,96	477,4
225	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,96	477,3
226	{(1S,2S,5R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-tiofen-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,92	481,3

Partiendo de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
227	[(1S,2S,5R)-3-(4-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,94	447,3
			0,98	
228	[(1S,2S,5R)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,94	447,3
			0,98	

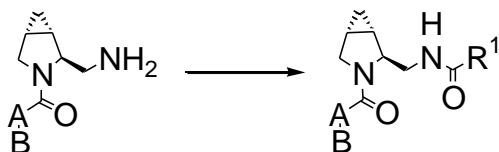
229	[(1S,2S,5R)-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,96 1,01	443,3
230	[(1S,2S,5R)-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,96 1,01	443,3
231	{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,90 0,94	468,2
232	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,92 0,96	464,2
233	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,95 0,99	546,2
234	[(1S,2S,5R)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,90 0,94	450,2
235	[(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,92 0,99	493,3
236	[(1S,2S,5R)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,81 0,86	465,2
237	[(1S,2S,5R)-3-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,98 1,03	490,3
238	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,95 0,99	478,3
239	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,91 0,95	464,2
240	{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,95 1,00	478,3

Partiendo de [(1S,2S,5R)-1-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)metil]-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
241	{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,03 1,08	503,8
242	{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,00 1,05	487,9
243	{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	0,99 1,05	487,9

244	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona	ácido	1,01 1,08	483,9
245	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,05 1,10	537,8
246	[5-(4-Bromo-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-{(1S,2S,5R)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona	ácido	1,04 1,09	547,8
247	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,04 1,11	497,9
248	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,04 1,11	537,9
249	[5-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-{(1S,2S,5R)-2-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-metanona	ácido	1,05 1,10	565,7
250	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,07 1,12	537,8
251	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-il)-metanona	ácido	0,98 1,04	469,9
252	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,03 1,09	501,9
253	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,08 1,12	555,7
254	{{(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,08 1,14	527,8

B.4 Síntesis de derivados de amida carboxílica (procedimiento general IV)



5 Una solución del respectivo ácido carboxílico (0,09 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,5 ml) se trata sucesivamente con TBTU (0,09 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (0,25 mmol, 2,7 eq.). Al cabo de 30 min, se agrega una solución del respectivo derivado de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (0,09 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,50 ml). La mezcla se agita durante 12 h y se purifica mediante HPLC preparativa (gradiente básico) para proporcionar el respectivo derivado amida.

Partiendo de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
255	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzoxazol-7-carboxílico	ácido	0,89 0,93	473,1

256	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-7-carboxílico	ácido	0,91 0,95	487,2
257	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico	ácido	0,95 1,01	489,1
258	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-cloro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,02 1,05	506,0
259	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-fluoro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	0,99 1,03	490,1
260	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico	ácido	0,90 0,96	477,1
261	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico	ácido	0,93 0,98	491,0
262	[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,01 1,05	538,1

Partiendo de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-p-tolil-tiofen-3-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
263	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico	ácido	1,03 1,07	470,3
264	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	ácido	1,00 1,04	468,4
265	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico	ácido	1,05 1,09	460,1
266	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	ácido	1,06 1,10	474,4
267	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	ácido	1,01 1,04	481,4
268	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	1,00 1,04	448,7
269	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,99 1,04	435,3
270	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	ácido	1,10 1,13	488,2
271	3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,07 1,11	495,3
272	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,06 1,11	451,1
273	3-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,04 1,09	431,3
274	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]tiadiazol-4-carboxílico	ácido	1,07	475,3
275	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]oxadiazol-4-carboxílico	ácido	1,05 1,08	459,2
276	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,03 1,07	459,2
277	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzoxazol-4-carboxílico	ácido	1,06	458,3

278	[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico	ácido	1,08	472,3
------------	---	-------	------	-------

Partiendo de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-m-tolil-tiofen-3-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
279	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico	ácido	1,03 1,08	470,5
280	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-4-carboxílico	ácido	1,03 1,08	470,5
281	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	ácido	0,99 1,03	468,6
282	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico	ácido	1,04 1,08	460,4
283	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico	ácido	1,02 1,06	476,4
284	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico	ácido	0,99 1,04	462,3
285	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	ácido	1,05 1,10	474,6
286	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	ácido	1,01 1,04	481,2
287	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,99 1,04	449,5
288	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	ácido	0,98 1,04	435,3
289	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	ácido	1,10 1,14	488,4
290	3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,06 1,11	495,3
291	3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,06 1,10	451,3
292	3-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida	ácido	1,04 1,09	431,4

293	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]tiadiazol-4-carboxílico	ácido	1,05 1,08	475,5
294	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[2,1,3]oxadiazol-4-carboxílico	ácido	1,05 1,07	459,5
295	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihydro-benzofuran-4-carboxílico	ácido	1,02 1,06	459,5
296	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico	ácido	1,03 1,09	474,5
297	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico	ácido	1,08	472,6
298	[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-7-carboxílico	ácido	0,99 1,03	472,5

B.5 Ejemplo 299**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-cloro-benzotiazol-4-carboxílico**

5 Una solución de ((1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona (0,24 mmol) en MeCN (1,0 ml) se trata sucesivamente con DIPEA (0,49 mmol) y cloruro de 2-cloro-benzotiazol-4-carbonilo (0,24 mmol; US3654296). La mezcla se agita durante 30 min y se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar la amida deseada. CL-EM: $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+ = 523,0$.

B.6 Ejemplo 300**[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-4-carboxílico**

10 Una solución de [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-cloro-benzotiazol-4-carboxílico (0,04 mmol) en MeOH (2,0 ml) se trata con Pd/C (10%, 50 mg) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 3 h. Después de la filtración a través de celite y la eliminación de los disolventes, se obtiene el producto deseado. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 489,1$.

15 II. Ensayos biológicos**Ensayo in vitro**

La actividad antagonista de receptor de orexina de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con uno de los siguientes procedimientos experimentales.

Procedimiento experimental:

20 Mediciones del calcio intracelular:

Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina 1 humano y el receptor de orexina 2 humano, respectivamente, en medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contiene 300 μ g/ml de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomycin y 10% de suero fetal bovino (FCS) termo-inactivado. Las células se siembran a razón de 20.000 células por pocillo en placas estériles de fondo transparente negro de 384 pocillos (Greiner). Las placas sembradas se incuban durante toda la noche a 37°C en CO₂ 5%.

25 Se prepara orexina A humana como agonista en forma de solución madre de 1 mM en MeOH:agua (1:1), diluida en HBSS que contiene albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1%, NaHCO₃: 0,375 g/l y 20 mM HEPES para usar en el ensayo en una concentración final de 3 nM.

30 Los antagonistas se preparan como una solución madre de 10 mM en DMSO, luego se diluyen en placas de 384 pocillos, primero en DMSO, luego en HBSS que contiene albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1%, NaHCO₃: 0,375 g/l y 20 mM HEPES.

El día del ensayo, se agrega 50 μ l de buffer de tinción (HBSS que contiene FCS 1%, 20 mM HEPES, NaHCO_3 : 0,375 g/l, 5 mM probenecid (Sigma) y 3 μ M del indicador de calcio fluorescente fluo-4 AM (1 mM de solución madre en DMSO que contiene plurónico 10%) a cada pocillo.

5 Las placas celulares de 384 pocillos se incuban durante 50 min a 37°C en CO_2 5%, seguido de equilibrado a TA durante 30 – 120 min antes de la medición.

10 Dentro del Lector de Placas por Imágenes Fluorescentes (FLIPR2 o FLIPR Tetra, Molecular Devices), se agregan antagonistas a la placa en un volumen de 10 μ l/pocillo, se incuban durante 10 min y finalmente se agrega 10 μ l/pocillo de agonista. Se mide la fluorescencia para cada pocillo a intervalos de 1 segundo, y se compara la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducido por 3 nM de orexina A con el vehículo en lugar del antagonista. Para cada antagonista, se determina el valor de Cl_{50} (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta agonista). Con el FLIPR Tetra, se usaron condiciones no optimizadas y optimizadas. Las condiciones optimizadas se lograron mediante ajuste de la velocidad de pipeteo y el régimen de división celular. Los valores de Cl_{50} calculados de los compuestos pueden fluctuar según el rendimiento diario el ensayo celular. las fluctuaciones de este tipo son conocidas para los expertos en la técnica.

15 Las actividades antagonistas (valores de Cl_{50}) de los 289 compuestos ejemplificados se encuentran dentro del rango de 2–8583 nM con respecto al receptor de OX1; 11 compuestos registraron un valor de Cl_{50} >10000 nM en este ensayo. Los valores de Cl_{50} de todos los compuestos ejemplificados están en el rango de 1–5303 nM con respecto al receptor de OX2. Las actividades antagonistas de compuestos seleccionados se muestran en la *Tabla 1*.

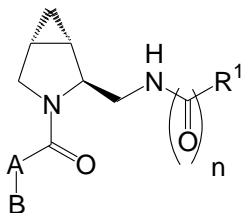
Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	Cl_{50} de OX ₁ (nM)	Cl_{50} de OX ₂ (nM)
2	34	102
11	14	66
19	22	174
23	35	338
24	102	647
29	4	27
31	960	167
32	15	55
37	85	35
42	49	12
43	26	19
45	110	61
51	81	41
52	155	228
54	26	18
58	37	57
73	21	9
74	84	48
80	29	10
112	115	12
115	178	48

117	80	8
118	225	41
124	7028	12
147	324	26
148	1075	102
169	>10000	61
177	691	88
186	3263 ¹⁾	296 ¹⁾
201	673 ¹⁾	349 ¹⁾
220	115 ¹⁾	48 ¹⁾
222	96 ²⁾	79 ²⁾
237	29 ²⁾	38 ²⁾
244	51 ¹⁾	639 ¹⁾
252	79 ¹⁾	350 ¹⁾
256	64 ²⁾	55 ²⁾
260	16 ²⁾	31 ²⁾
266	65 ²⁾	19 ²⁾
274	58 ²⁾	55 ²⁾
282	117 ²⁾	32 ²⁾
297	83 ²⁾	16 ²⁾
299	28 ²⁾	14 ²⁾
<p>>Los valores de la Tabla 1 se miden usando FLIPR2; o usando</p> <p>¹⁾ FLIPR Tetra, condiciones no optimizadas; o</p> <p>²⁾ FLIPR Tetra, condiciones optimizadas.</p>		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), en el que los centros estereogénicos están en configuración (1S,2S,5R)



Fórmula (I)

- 5 en la que

A representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno;

- 10 B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, ciano, -NR²R³, -NHSO₂-alquilo(C₁₋₄), -N(R²)C(O)R³ y halógeno;

n representa el número entero 0 ó 1;

- 15 R¹ representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y -NR²R³; o R¹ representa un grupo fenilo, grupo que está mono-sustituido con un grupo seleccionado de morfolin-4-ilo y 4-metil-piperazinilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

R² representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n representa el número entero 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que

- 30 A representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno;

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo, -NR²R³ y halógeno;

- 35 R¹ representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y -NR²R³; o R¹ representa un grupo fenilo, grupo que está mono-sustituido con un grupo seleccionado de morfolin-4-ilo y 4-metil-piperazinilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄) y halógeno;

R² representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

R³ representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R¹ representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano y trifluorometilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinio-, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b] [1,4]dioxinilo, un grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

A representa un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidilo, un grupo [1,6]naftiridinilo o un grupo imidazo[1,2-a]piridilo, en el que el grupo no está sustituido o está mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), -NR²R³ y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

A representa un grupo fenilo o un grupo tiazolilo, en el que el grupo no está sustituido o está mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y -NR²R³; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

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

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

R¹ representa un grupo fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzo[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo, en el que el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo; o R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están sustituidos o están independientemente mono- o di-sustituidos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que

R¹ representa un grupo fenilo, isoxazolilo, pirazolilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzo[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo, en el que el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que

R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo o un grupo cromanilo, grupos que no están

sustituídos o están independientemente mono- o di-sustituídos, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **12.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 8, en el que n representa el número entero 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 12, en el que

R¹ representa un grupo pirimidilo, en el que el grupo no está sustituido o está mono- o di-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo, ciano y -NR²R³;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

[(1S,2S,5R)-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

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

15 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

20 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

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

25 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

30 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

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

35 [(1S,2S,5R)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

40 [(1S,2S,5R)-3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1S,2S,5R)-3-(2'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(1S,2S,5R)-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

45 [(1S,2S,5R)-3-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metoxi-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-bromo-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-tiofen-2-il-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-fenil-[1,6]naftiridin-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(6-cloro-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[4-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 30 N-[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Quinolin-8-carboxílico;
- 45 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Isoquinolin-1-carboxílico;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Quinolin-2-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-Indol-3-carboxílico;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1H-Indazol-3-carboxílico;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-Metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1,2-Dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzo[d]isoxazol-3-carboxílico;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 5-Fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- 30 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 35 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- 40 3-Bromo-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamidamida;
- N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamidamida;
- 3-Cloro-N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamidamida;
- 45 N-((1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3,5-dimetoxi-benzamidamida;

- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 5 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido Quinolin-8-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido Isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido Quinolin-2-carboxílico;
- 15 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-Indol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 20 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1H-Indazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1-Metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 1,2-Dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 25 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido Pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico;
- 30 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 5-Fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido Imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 3-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 40 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-7-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-carboxílico;
- 45 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil}-amida del ácido 2,2-Dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico;

- N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-trifluorometil-benzamida;
- N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3-cloro-benzamida;
- 5 N-((1S,2S,5R)-3-[2-Amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-3,5-dimetoxi-benzamida;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 10 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 3,5-Dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido Quinolin-8-carboxílico;
- 15 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido Isoquinolin-1-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico;
- 20 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 1H-Indazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 1-Metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;
- 25 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 5-Fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico ;
- 30 {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido Imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 3-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-amida del ácido 1,2-Dimetil-1H-indol-3-carboxílico ;
- 35 2-Metoxi-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 4-Cloro-2-metoxi-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 3,4-Dicloro-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 40 2-Cloro-4,5-difluoro-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 3-Fluoro-2-metil-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 5-Fluoro-2-metoxi-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;
- 45 2,5-Dimetil-N-((1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil)-benzamida;

- 2-Cloro-4-fluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3,5-Dimetil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Ciano-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 5 N-[(1S,2S,5R)-3-(2-Metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-2-morfolin-4-il-benzamida;
- 4-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 2,3-Dimetoxi-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-Dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3-Oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-Cromen-5-carboxílico ;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Croman-8-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico ;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico ; [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico ;
- 35 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- 45 {(1S,2S,5R)-3-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;

- {(1S,2S,5R)-3-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(3-m-tolil-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(3-p-tolil-tiofen-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-tiofen-3-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(3'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 25 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 35 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 40 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- {(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona;
- {(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona;
- 45 {(1S,2S,5R)-2-[(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzoxazol-7-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Metil-benzoxazol-7-carboxílico ;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzotiazol-7-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-Cloro-benzofuran-4-carboxílico ;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-Fluoro-benzofuran-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 6-Metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico ;
- 15 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 7-Cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico ;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Quinolin-8-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-Metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico ;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 35 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzo[2,1,3]tiadiazol-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzoxazol-4-carboxílico ;
- 40 [(1S,2S,5R)-3-(2-p-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Metil-benzoxazol-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 1-Metil-1H-indol-3-carboxílico ;
- 45 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Quinolin-8-carboxílico ;

- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 4-Metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico ;
- 5 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico ;
- 10 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico ;
- 3-Bromo-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 3-Cloro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- 15 3-Metil-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-benzamida;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzo[2,1,3]tiadiazol-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-carboxílico ;
- 20 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzotiazol-7-carboxílico ;
- 25 [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Metil-benzoxazol-4-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-m-tolil-tiofen-3-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Metil-benzoxazol-7-carboxílico ;
- [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido 2-Cloro-benzotiazol-4-carboxílico ; y
- 30 [(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilmetil]-amida del ácido Benzotiazol-4-carboxílico ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 35
16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, síndromes relacionados con el estrés, uso, abuso, búsqueda y dependencia de sustancias psicoactivas, disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos de la alimentación o la bebida.
- 40