

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 514**

51 Int. Cl.:  
**C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08763445 .7**  
96 Fecha de presentación: **02.07.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2164847**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2010**

54 Título: **COMPUESTOS DE 3-AZA-BICICLO[3.3.0]OCTANO.**

30 Prioridad:  
**03.07.2007 WO PCT/IB2007/052598**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.01.2012**

73 Titular/es:  
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.  
GEWERBESTRASSE 16  
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:  
**AISSAOUI, Hamed;  
BOSS, Christoph;  
GUDE, Markus;  
KOBERSTEIN, Ralf y  
SIFFERLEN, Thierry**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 514 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

Compuestos de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a los aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más 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 nuevos 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 los receptores acoplados a proteína G (receptores OX<sub>1</sub> y OX<sub>2</sub>). El receptor de orexina-1 (OX<sub>1</sub>) es selectivo para OX-A y el receptor de orexina-2 (OX<sub>2</sub>) es capaz de unirse tanto a la OX-A así como a la OX-B. Se ha descubierto que las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas, lo que sugiere que estos péptidos desempeñan un papel fisiológico como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento de la alimentación (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585). Por otra parte, se ha observado también que las orexinas regulan los estados del sueño y la vigilia abriendo potencialmente nuevos enfoques terapéuticos para la narcolepsia así como para el insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R.M. y col., Cell, 1999, 98, 437-451).

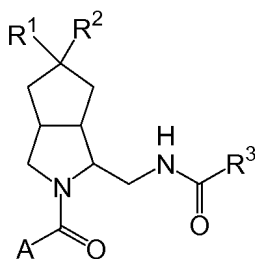
Se han descubierto receptores de orexina en el cerebro de mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en las patologías como se conocen en la literatura.

La presente invención proporciona derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano, que son antagonistas no peptídicos de los receptores de orexina humanos. Estos compuestos son, en particular, de uso potencial en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos de la alimentación, de trastornos de la bebida, trastornos del sueño, o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Hasta ahora, se conocen varios compuestos de bajo peso molecular que tienen potencial para antagonizar ya sea específicamente OX<sub>1</sub> u OX<sub>2</sub>, o ambos receptores al mismo tiempo. Los derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de orexina se divulgan en el documento WO01/96302. Los derivados de morfolina útiles como antagonistas del receptor de orexina se divulgan en el documento WO02/44172. Los derivados de amina *N*-aróil-cíclica útiles como antagonistas del receptor de orexina se divulgan en el documento WO02/90355.

La presente invención describe por primera vez los compuestos de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano como antagonistas del receptor de orexina.

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



(I)

en la que

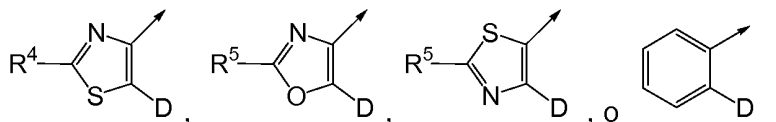
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o flúor;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o flúor;

R<sup>3</sup> representa arilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno;

o heteroarilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo;

A representa



R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>6</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

D representa arilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, y halógeno.

10 ii) Otra realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización i), en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>.

15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretenden a aplicar uniformemente a todo lo largo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a no ser que una definición expresamente describa de otro modo proporcione una definición más amplia o más estrecha.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término “alquilo C<sub>1-4</sub>” significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con C<sub>1-4</sub>. Los Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-4</sub> son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Son preferidos metilo y etilo. Más preferido es metilo.

20 El término “alcoxi C<sub>1-4</sub>” significa un grupo de la fórmula (alquiloC<sub>1-4</sub>)-O- en el cual el término “alquilo C<sub>1-4</sub>” tiene el significado dado previamente. Los Ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1-4</sub> son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Son preferidos metoxi y etoxi. El más preferido es metoxi.

25 El término “arilo” significa un grupo fenilo, naftilo, un 2,3-dihidro-benzofuranil-, un benzo[1,3]dioxolil-, un 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil-, o un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo. El grupo arilo está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno. Los grupos 2,3-dihidro-benzofuranil-, benzo[1,3]dioxolil-, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil- y los grupos 4H-benzo[1,3]dioxinil están preferentemente no sustituidos.

30 “D” cuando representa “arilo” significa, preferentemente, fenilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido (preferentemente: mono- o di-sustituido), en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, y halógeno. Los Ejemplos de “D” que representan “arilo” son fenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo.

35 “R<sup>3</sup>” cuando representa “arilo” significa, preferentemente, fenilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido (preferentemente: monosustituido), en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno (especialmente metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi). Además, en otra realización cuando R<sup>3</sup> representa “arilo” significa 2,3-dihidro-benzofuranilo; benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; o 4H-benzo[1,3]dioxinilo (especialmente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo). Los Ejemplos de R<sup>3</sup> que representan “arilo” son 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, y 3-trifluorometilfenilo. Además de los ejemplos enumerados anteriormente, un ejemplo adicional es el 2,3-dihidro-benzofuranilo.

40 El término “heteroarilo” significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contienen 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado del oxígeno, nitrógeno y azufre. Los Ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo,

imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, 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 e imidazo[2,1-b]tiazolilo. Además de los ejemplos indicados anteriormente, un ejemplo adicional es pirrolo[2,1-b]tiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituidos, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo. Los grupos heteroarilo preferidos son isoxazolilo, piridilo, indazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoisotiazolilo, e imidazo[2,1-b]tiazolilo; y, además de los grupos heteroarilo preferidos, anteriormente enumerados, el benzotiazolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, e imidazo[1,2-a]piridinilo, en los que los últimos tres grupos forman una sub-realización particular; en los que los grupos están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos, mono-, o di-sustituido, lo más preferentemente no sustituidos, o mono-sustituidos) en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo (preferentemente alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y halógeno). Si está sustituido, los grupos isoxazolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, e imidazo[2,1-b]tiazolilo están preferentemente mono- o di-sustituidos (preferentemente mono-sustituido) con metilo. Si están sustituidos, los grupos piridilo están preferentemente mono- o di-sustituidos (preferentemente mono-sustituidos) con los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, bromo y trifluorometilo. Si están sustituidos, los grupos pirrolo[2,1-b]tiazolilo están preferentemente mono- o di-sustituidos (preferentemente mono-sustituidos) con metilo. Los grupos benzotiazolilo e imidazo[1,2-a]piridinilo están preferentemente no sustituidos. Los ejemplos de R<sup>3</sup> que representan "heteroarilo" son 4-bromo-piridin-2-ilo, 5-bromo-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-trifluorometilo-piridin-2-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, 2-metil-benzofuran-4-ilo, benzofuran-4-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, 2-metil-benzoxazol-4-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo, y 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo. Además de los ejemplos enumerados anteriormente de R<sup>3</sup> que representa "heteroarilo", los ejemplos adicionales son benzotiazol-7-ilo, 3-metil-benzofuran-4-ilo, 6-metil-pirrolo[2,1-b]tiazol-7-ilo, e imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo.

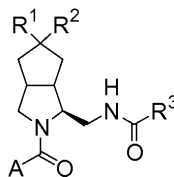
Los Ejemplos de grupos "NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>" son -NH<sub>2</sub> (preferidos) y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

El término "acilo" como se utiliza en la especificación significa un grupo aril-CO-, un grupo alquil-CO-, o un grupo heteroaril-CO-, tal como por ejemplo A-CO-, o R<sup>3</sup>-CO-, en los que A y R<sup>3</sup> tienen el significado dado para la fórmula (I).

iii) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) o ii), en los que la configuración del resto 3-aza-biciclo[3.3.0]octano es tal que el sustituyente -CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>3</sup> y el anillo de ciclopentano del resto 3-aza-biciclo[3.3.0]octano está en relación *trans* (configuración relativa (1S\*, 2S\*, 5R\*)).

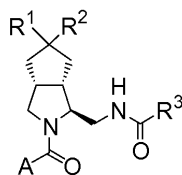
iv) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) o ii), en los que la configuración del resto 3-aza-biciclo[3.3.0]octano es tal que el sustituyente -CH<sub>2</sub>-CH-CO-R<sup>3</sup> y el anillo de ciclopentano del resto -aza-biciclo[3.3.0]octano está en relación *cis* (configuración relativa (1R\*, 2S\*, 5S\*)).

v) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) a iv), en los que la configuración absoluta del centro de carbono del resto 3-aza-biciclo[3.3.0]octano al que se une el grupo -CH<sub>2</sub>-CH-CO-R<sup>3</sup> es (2S) como se representa en la fórmula (I<sub>E1</sub>).



Fórmula (I<sub>E1</sub>).

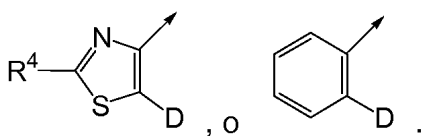
vi) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i), ii), iii) o v), en los que la configuración absoluta es como se representa en la fórmula (I<sub>E2</sub>)



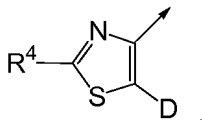
Fórmula (I<sub>E2</sub>).

vii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo; y R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

5 viii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), en los que A representa



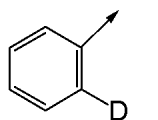
ix) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que A representa



10

x) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en los que R<sup>4</sup> representa metilo, o -NH<sub>2</sub> (especialmente metilo).

xi) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que A representa



15

xii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xi), en los que D representa fenilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno (especialmente el fenilo está mono-, o disustituido, en donde los sustituyentes están preferentemente en las posiciones 3 y/o 4).

20

xiii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los que R<sup>3</sup> representa fenilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno; 2,3-dihidro-benzofuranilo; benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; 4H-benzo[1,3]dioxinilo; o un isoxazolilo, un piridilo, un indazolilo, un benzofuranilo, un benzoxazolilo, un bencisoxazolilo, un benzoisotiazolilo, o un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, en donde los grupos están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo.

25

xiv) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R<sup>3</sup> representa fenilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

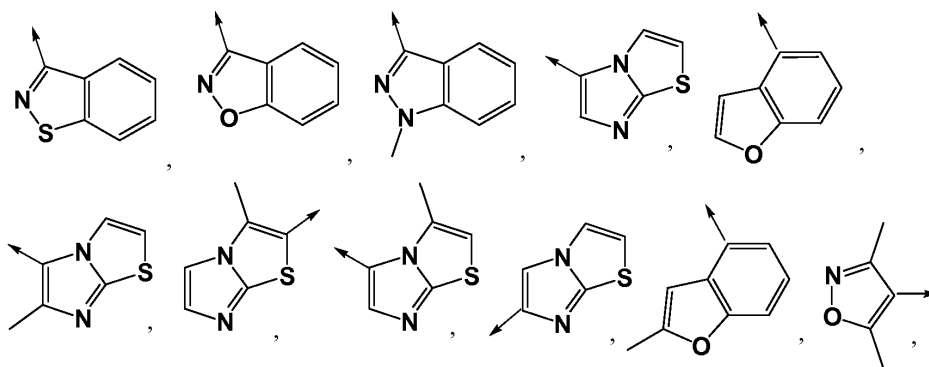
30

trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno; 2,3-dihidro-benzofuranilo; benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo; o un isoxazolilo, un piridilo, un indazolilo, un benzofuranilo, un benzoxazolilo, un bencisoxazolilo, o un benzoisotiazolilo, en los que los grupos están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo.

5 xv) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R<sup>3</sup> representa un isoxazolilo, un piridilo, un indazolilo, un benzofuranilo, un benzoxazolilo, un bencisoxazolilo, un benzoisotiazolilo, o un grupo imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, en donde los grupos no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo.

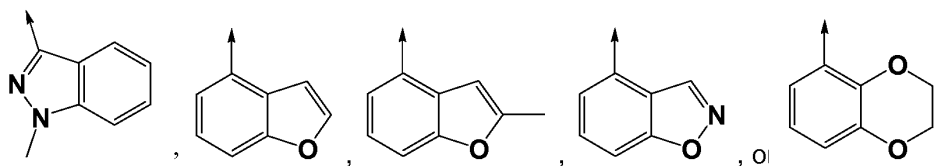
10 xvi) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R<sup>3</sup> representa fenilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes sse seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno; o un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo-, un benzo[1,3]dioxolilo-, un 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo-, o un grupo 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo- (especialmente un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo-), estando los grupos no sustituidos.

15 xvii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii) ó xv), en los que R<sup>3</sup> representa

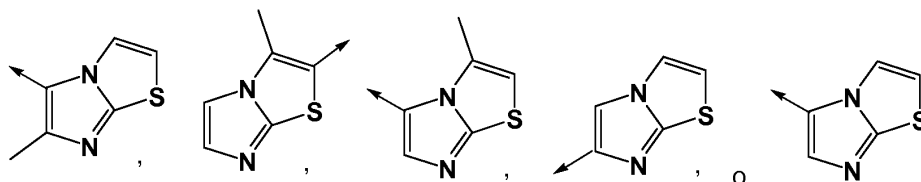


20 o piridilo, que es mono-sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, bromo y trifluorometilo.

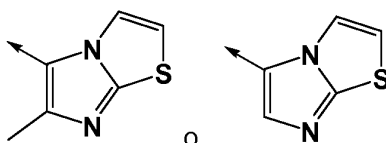
xviii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que R<sup>3</sup> representa



25 xix) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), xv), o xvii), en los que R<sup>3</sup> representa



xx) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), xv), xvii) o xix), en los que  $R^3$  representa



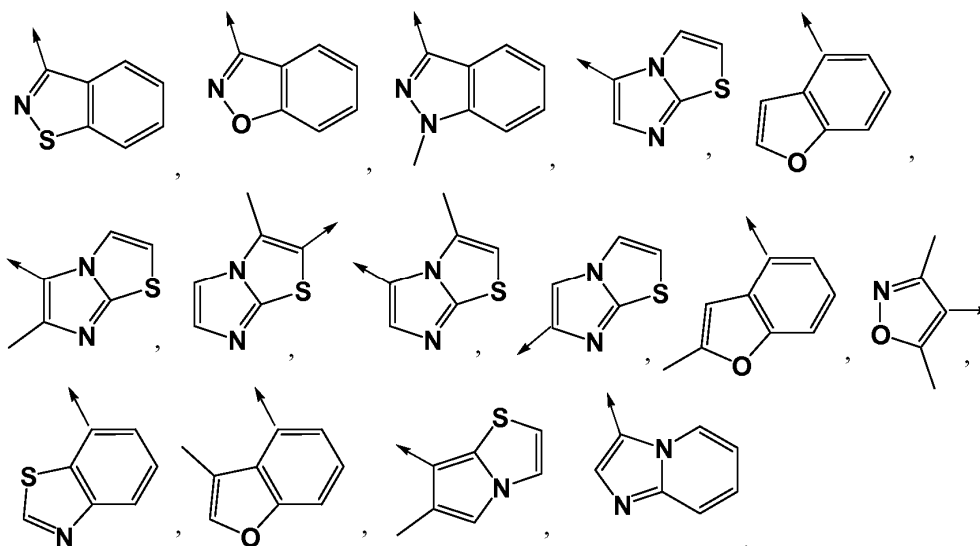
5

xxi) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), ix), x) ó xii), en los que  $R^1$  y  $R^2$  representan ambos flúor.

xxii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), en los que  $R^3$  representa fenilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno; 2,3-dihidro-benzofuranilo; benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo; o un isoxazolilo, un piridilo, un indazolilo, un benzofuranilo, un benzoxazolilo, un bencisoxazolilo, un benzotiazolilo, un benzoisotiazolilo, un grupo pirrolo[2,1-*b*]tiazolilo, un grupo imidazo[1,2-*a*]piridinilo, o un grupo imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, en donde los grupos están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , halógeno, y trifluorometilo.

10  
15

xxiii) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xii), xxi) o xxii), en los que  $R^3$  representa



20 o piridilo, el cual es mono-sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, bromo y trifluorometilo.

xxiv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de acuerdo con una realización xxi), en los que  $R^3$  representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo,

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, benzotiazol-7-ilo, 2-metil-benzofuran-4-ilo, 3-metil-benzofuran-4-ilo, 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, y 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo.

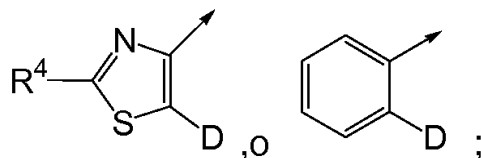
xxv) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) a vi) en los que al menos una, preferentemente todas las siguientes características están presentes:

5

- R<sup>1</sup> representa hidrógeno, o metilo;
- R<sup>2</sup> representa hidrógeno;
- R<sup>3</sup> representa fenilo, que está no sustituido, mono-, o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; un isoxazolilo, un indazolilo, un benzofuranilo, un benzoxazolilo, un bencisoxazolilo, un benzoisotiazolilo, o un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, en donde los mencionados grupos están no sustituidos, o mono-sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; o piridilo el cual está no sustituido, o mono-sustituido, en los que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo;
- A representa

10

15



- R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NH<sub>2</sub>;
- D representa arilo, el cual está no sustituido, mono-, o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, y halógeno.

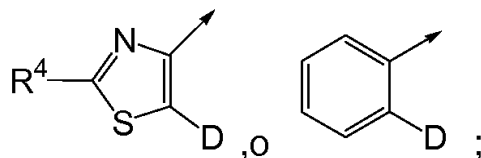
xxvi) Una realización adicional de la invención se refiere a los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) a vi) en los que al menos una, preferentemente todas las siguientes características están presentes:

20

- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> ambos representan hidrógeno; o R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa hidrógeno; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> ambos representan flúor;
- R<sup>3</sup> representa fenilo, el cual está no sustituido, mono-, o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; 2,3-dihidro-benzofuranilo; un grupo isoxazolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, un grupo pirrolo[2,1-b]tiazolilo, un grupo imidazo[1,2-a]piridinilo, o un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, en donde los mencionados grupos están no sustituidos, o mono-sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; o piridilo el cual está no sustituido, o mono-sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo;
- A representa

25

30



- R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NH<sub>2</sub>;
- D representa arilo, el cual está no sustituido, mono-, o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, y halógeno.

35

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden, de este modo, estar presentes como mezclas de



estereoisómeros o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida para un experto en la técnica.

Cuando la forma plural se usa para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un compuesto simple, la sal o similar.

- 5 Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) se debe entender como referente también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, como sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales por adición de ácido y/o base no tóxicas, orgánicas o inorgánicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

- 10 xxvii) Ejemplos de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isotiazol-3-carboxílico;

- 15 benzamida; (1S,2S,5R)-3-bromo-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

benzamida; (1S,2S,5R)-3-cloro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

- 20 benzamida; (1S,2S,5R)-3-fluoro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

benzamida; (1S,2S,5R)-3-metoxi-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

trifluorometil-benzamida; (1S,2S,5R)-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-3-

- 25 benzamida; (1S,2S,5R)-3-metil-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

trifluorometoxi-benzamida; (1S,2S,5R)-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-3-

- 30 ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico; (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del

ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico; (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del

- 35 ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico; (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del

ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico; (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del

- 40 nicotinamida; (1S,2S,5R)-5-bromo-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

nicotinamida; (1S,2S,5R)-5-cloro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

nicotinamida; (1S,2S,5R)-5-metil-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

nicotinamida; (1S,2S,5R)-5-metil-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-

- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- 5 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 10 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-indazol-3-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico;
- 15 (1S,2S,5R)-2-metil-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-isonicotinamida;
- (1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico; y
- 20 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isotiazol-3-carboxílico;
- en los que es bien entendido que en el caso los compuestos indicados anteriormente éstos contienen un resto (1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetilo, tal resto puede estar en configuración 1S,2S,5R,7R)- o en configuración absoluta (1S,2S,5R,7S).
- 25 xxviii) Además de los compuestos enumerados en la realización xxvii), ejemplos adicionales de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 30 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 35 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 40 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-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]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

10 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

15 (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-{3-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

20 (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

25 (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

30 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

35 (1S,2S,5R)-[3-(2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-(bifenil-2-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

40 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

5 (1S,2S,5R)-[3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

10 (1S,2S,5R)-[3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

15 (1S,2S,5R)-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

20 (1S,2S,5R)-[3-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-[2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

25 (1S,2S,5R)-[3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[3-(2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

30 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-[2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-[2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7-metil-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico; y

35 (1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]-tiazol-6-carboxílico;

en los que es bien entendido que en el caso los compuestos anteriormente enumerados éstos contienen un resto (1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetilo, tal resto puede estar en configuración (1S,2S,5R,7R)- o en configuración absoluta (1S,2S,5R,7S).

40 xxix) Además de los compuestos enumerados en las realizaciones xxvii) y xxviii), ejemplos adicionales de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo la realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-ilmetil]-amida del

ácido 3-metil-benzofuran-4-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;

5 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;

10 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico;

(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-indazol-3-carboxílico; y

15 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-carboxílico.

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

20 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al poner los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea adyuvantes farmacéuticos usuales.

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

30 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son adecuados y/o pueden usarse para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos, que incluyen depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectiva, todos los tipos de trastornos depresivos maníacos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia con alucinaciones, trastornos de ajuste y todos los grupos de trastornos de la personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de ansiedad, que incluyen ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, ataques de pánico, todos los tipos de ansiedad fóbica y evitación fóbica; ansiedad de separación; uso, abuso, búsqueda y reinicio de todas las sustancias psicoactivas; todos los tipos de adicciones psicológicas y físicas, trastornos disociativos que incluyen 35 síndromes de personalidades múltiples y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; disfunción y adicción psicosexuales; tolerancia a narcóticos o al retiro de narcóticos; riesgo anestésico incrementado, capacidad de respuesta anestésica; disfunciones hipotálamo-suprarrenales; ritmos biológicos y circadianos perturbados; perturbaciones 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; todos los tipos de insomnios y parasomnias idiopáticas; trastornos del horario de sueño-vigilia, incluido el jet-lag; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y 40 neurológicos; disfunciones mentales del envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retraso mental grave; discinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos del movimiento; discinesias espontáneas e inducidas por medicamentos; trastornos neurodegenerativos, que incluyen enfermedad de Huntington, de Creutzfeld-Jacob, de Alzheimer y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; pérdida de 45 audición; acuñefos; enfermedad de desmielinización; enfermedades de los nervios espinales y craneales; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos convulsivos; crisis de ausencia, crisis parciales y generalizadas completas; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y dolor de cabeza; trastornos del dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia, y alodinia; dolor agudo; dolor por quemadura; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor dental; dolor relacionado con infección, por ejemplo, por VIH; dolor posquimioterapia; dolor 50

5 postapoplejía; dolor postoperatorio; neuralgia; osteoartritis; afecciones asociadas con dolor de vísceras, tal como síndrome del intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos que incluyen anoxia cerebral, neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del sabor, de la alimentación o de la bebida; trastornos somatoformes, que incluyen hipocondriasis; vómitos/náuseas; emesis; discinesia gástrica; úlceras gástricas; 5 síndrome de Kallman (anosmia); alteración de la tolerancia a la glucosa; discinesias de la motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de la hipófisis; síndrome de hipertermia, pirexia, crisis febriles, deficiencia del desarrollo idiopática; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; cáncer endometrial, de mama, de colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de la fertilidad; anormalidades de las hormonas reproductoras; 10 sofocos; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos 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 urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; apoplejía isquémica o 15 hemorrágica; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares, que incluyen hemorragia subaracnoidea, apoplejía isquémica y hemorrágica y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer renal; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones generales del sistema de la orexina.

20 Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados y/o pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, del uso, abuso, búsqueda y reinicio de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognoscitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la alimentación o de la bebida.

25 Los trastornos de la alimentación pueden definirse como aquellos que comprenden disfunción metabólica; alteración de lcontrol del apetito; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. La ingestión de alimento patológicamente modificada puede deberse a la alteración del apetito (atracción o aversión por el alimento); balance energético alterado (ingestia frente a gasto); percepción alterad de la calidad de los alimentos (civeles alros de grasas o hidratos de carbono, alta palatabilidad); disponibilidad alterada de los alimentos (dieta no restringida o privación) o balance alterado del agua. Los trastornos de la bebida incluyen las polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los 30 otros tipos de ingestión excesiva de fluidos. Los trastornos del sueño incluyen todos los tipos de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de sueño excesivo, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de las piernas inquietas; apneas del sueño, síndrome del jet-lag, síndrome del trabajo a turnos; síndrome de la fase de sueño retardada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios se definen como aquellos que comprenden trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente del insomnio crónico; 35 insomnio transitorio situacional (nuevo ambiente, ruido) o insomnio a corto plazo debido a estrés; aflicción; dolor o enfermedad. Los insomnios también incluyen síndromes relacionados con el estrés, que incluyen los trastornos de estrés postraumático así como otros tipos y subtipos de trastorno de la ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico de todos los tipos de ansiedad fóbica y evitación. El uso, abuso, búsqueda y reinstauración de sustancias psicoactivas se definen como todos los tipos de adicciones fisiológicas o físicas y sus 40 componentes relacionados de tolerancia y dependencia. Las disfunciones cognoscitivas incluyen déficits en todos los tipos de las funciones de atención, aprendizaje y memoria que aparecen transitoria o crónicamente en la población normal, sana, joven, adulto o de edad avanzada, y también ocurren transitoriamente o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

45 En una realización preferida adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos del sueño que comprenden todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de sueño excesivo, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de las piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de jet-lag, síndrome del trabajo a turnos, síndrome de fase de sueño retardado avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

50 En otra realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados y/o pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en disfunciones cognoscitivas que comprenden déficits en todos los tipos de las funciones de atención, aprendizaje y memoria que ocurren transitoria o crónicamente en la población de adultos normales, sanos, y jóvenes o de edad avanzada, y que también aparecen transitoria o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

55 En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados y/o pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la alimentación que comprenden disfunción metabólica; alteració del control del

apetito; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa.

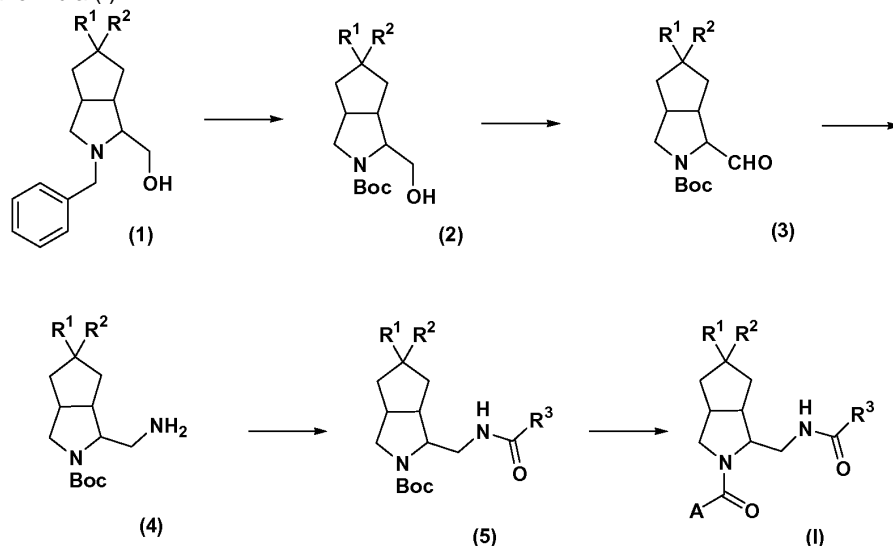
En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados y/o pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en uso, abuso, búsqueda y reinstauración de sustancias psicoactivas, que comprenden todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes relacionados con la tolerancia y la dependencia.

#### Preparación de compuestos de fórmula (I):

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de reacciones indicadas en los esquemas de reacción siguientes, en los que A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se ha definido para la fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> podrían ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los esquemas siguientes y, así pues, requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta discusión, se asumirá que tales grupos protectores, como sean necesarios, están en su sitio.

En general, todas las transformaciones químicas pueden realizarse de acuerdo con las metodologías estándar bien conocidas como se describen en la literatura o como se describen en los procedimientos más adelante. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una manera conocida *per se*.

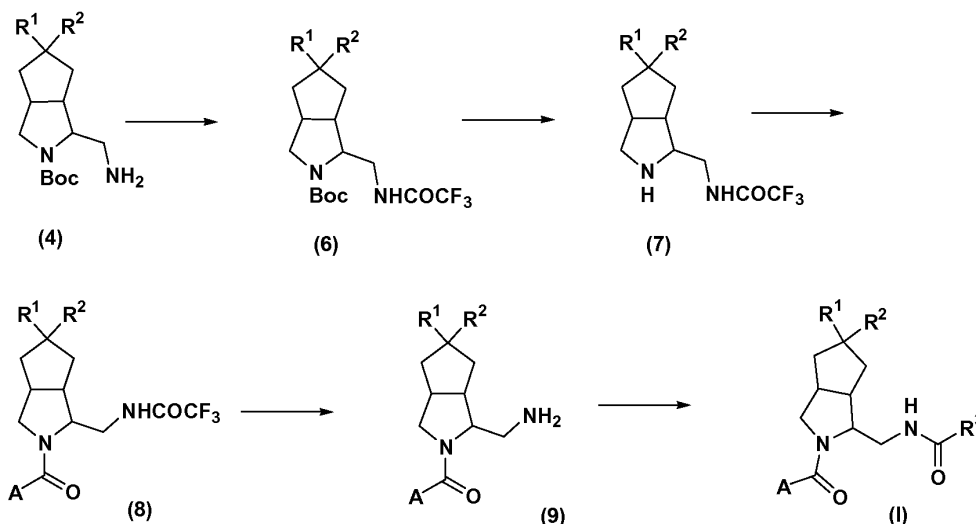
Los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de fórmula (I) se preparan a partir de derivados protegidos de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de estructura (1) o de estructura (2), como se muestra en el esquema 1. Los compuestos de estructura (1) se transforman en compuestos de estructura (2) mediante el reemplazo del grupo protector de bencilo con un grupo Boc vía hidrogenólisis y la posterior reacción con Boc<sub>2</sub>O. El alcohol (2) se oxida, por ejemplo, en condiciones de Swern, para dar el aldehído (3) correspondiente. La aminación reductora con bencilamina en presencia de un agente reductor tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub> seguida de la eliminación del grupo bencilo mediante hidrogenólisis proporciona la amina primaria (4). El uso de 1-fenil-etilamina enantioméricamente pura, comercialmente disponible, en vez de la bencilamina en la primera etapa de la secuencia anterior, la separación de los diaestereoisómeros formados de este modo por medios conocidos para el experto en la materia, seguida de la eliminación de grupo 1-fenil-etilo mediante hidrogenólisis como se describe, conduce a las aminas (4) enantioméricamente puras correspondientes. La acilación de la amina (4) con derivados de ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como TBTU da como resultado la formación de amidas (5) que, después de la eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas, se acilan con derivados de ácido carboxílico A-COOH usando reactivos de acoplamiento de amida tales como TBTU para dar los compuestos de la fórmula (I).



Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno

Como alternativa, los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de fórmula (I) se preparan a partir de las aminas de estructura (4) como se muestran en el esquema 2. Las aminas de estructura (4) se protegen mediante reacción con

trifluoroacetato de etilo en disolventes apróticos tales como THF, para dar los derivados de trifluoroacetamida (6). La eliminación del grupo protector Boc en condiciones ácidas, tal como TFA en DCM, produce los derivados de amina (7), que después se acopla con un derivado de ácido carboxílico A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como TBTU, para producir los derivados de amida (8).

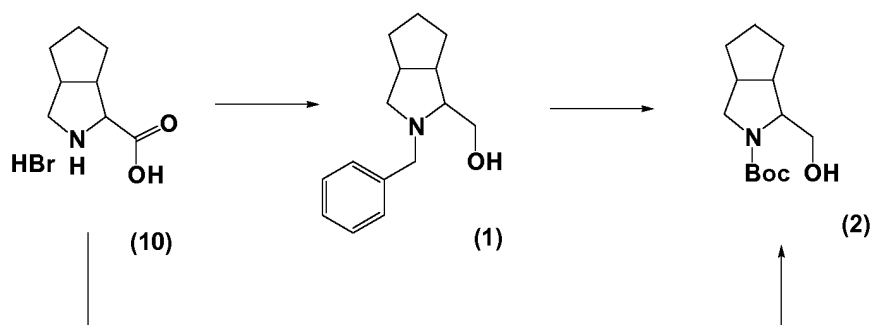


5

Esquema 2. Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Después de la desprotección de la trifluoroacetamida en condiciones básicas tales como  $K_2CO_3$  en mezclas de MeOH/agua, se obtienen derivados de amina (9) que se acoplan con los derivados de ácido carboxílico  $R^3$ -COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU a los compuestos de fórmula (I).

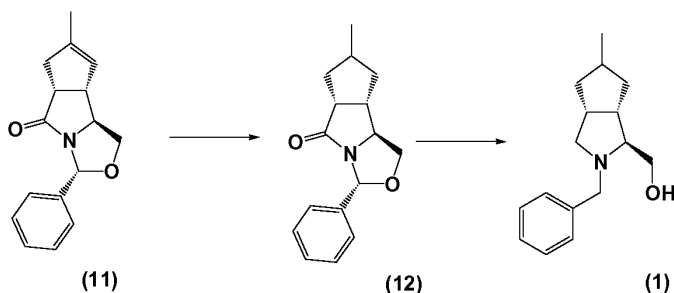
- 10 Los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de estructura (1), en los que  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno se preparan como se describe en la literatura (documento WO03/062265; Jao E. y col. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 5033-5035). Como alternativa, los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de estructura (1) se preparan a partir de compuestos conocidos de estructura (10) en el esquema 3 (Bergmeier S.C. y col. *Tetrahedron* 1999, 55, 8025-8038) mediante protección de la amina con un grupo bencilo usando, por ejemplo, bromuro de bencilo como reactivo alquilante y reducción del ácido carboxílico al alcohol usando procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como LAH en THF.
- 15 Como alternativa, los compuestos de la estructura (10) se pueden proteger con un grupo Boc y reducir para proporcionar compuestos de estructura (2).



Esquema 3: Síntesis de compuestos de la estructura (1), en los que  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno.

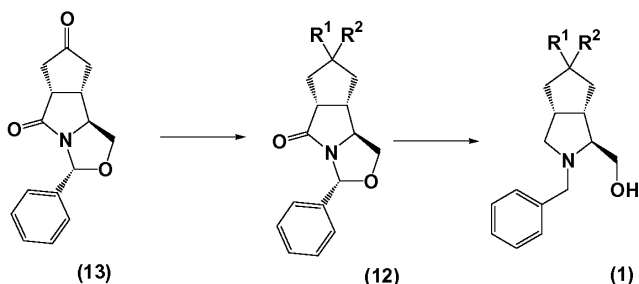
- 20 Los compuestos de estructura (1), en los que  $R^1$  representa metilo y  $R^2$  representa hidrógeno, se preparan a partir del cicloaducto de ceteno conocido (11) (Jao E. y col., *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 5033-5035) como se muestra en el esquema 5. La hidrogenación del doble enlace da el intermediario (12), que después se transforma en el alcohol deseado de estructura (1), en el que  $R^1$  representa metilo y  $R^2$  representa hidrógeno, usando exceso de LAH en disolventes apróticos tales como THF en condiciones de reflujo.





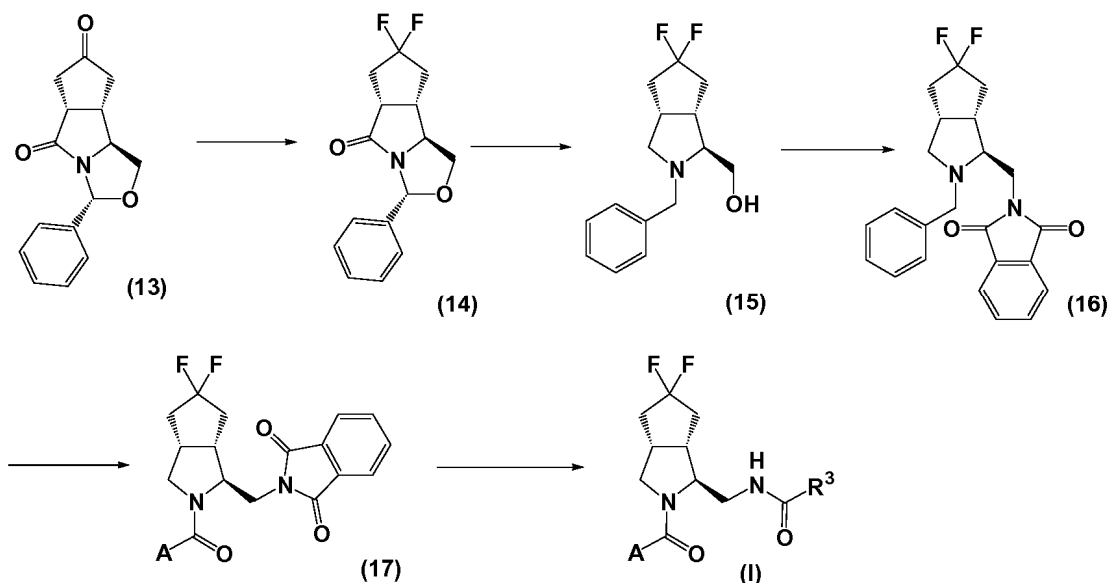
*Esquema 5:* Síntesis de los compuestos de la estructura (1), en donde  $R^1$  representa metilo y  $R^2$  representa hidrógeno.

- 5 Como alternativa, los compuestos de la estructura (1) se preparan a partir de la cetona conocida de la estructura (13) (documento WO03/062265) como se muestra en el esquema 6. La transformación de la cetona usando reactivos de Wittig alquílicos bien conocidos y la posterior reducción del doble enlace formado de este modo da el intermediario (12), en el que  $R^2$  representa hidrógeno. Como alternativa, la reacción de la cetona con reactivos de alquilo-zinc como se describe en (Reetz M.T. y col. *Angewandte Chemie* 1980, 92(11), 931-933; *J. Org. Chem.* 1983, 48, 254-255; *Chemische Berichte* 1985, 118(3), 1050-1057) proporciona los compuestos de la estructura (12) en los que  $R^1$  y  $R^2$  representan alquilo  $C_{1-4}$ . Los compuestos de la estructura (12) se pueden transformar en los compuestos de la estructura (1) como se describe anteriormente.
- 10



- 15 *Esquema 6:* Síntesis de compuestos de estructura (1)

Los derivados de 3-aza-biciclo[3.3.0]octano de la fórmula (I), en los que tanto  $R^1$  como  $R^2$  representan flúor, se preparan como se describe en la literatura (documento WO03/062265) o de acuerdo con el esquema 7.



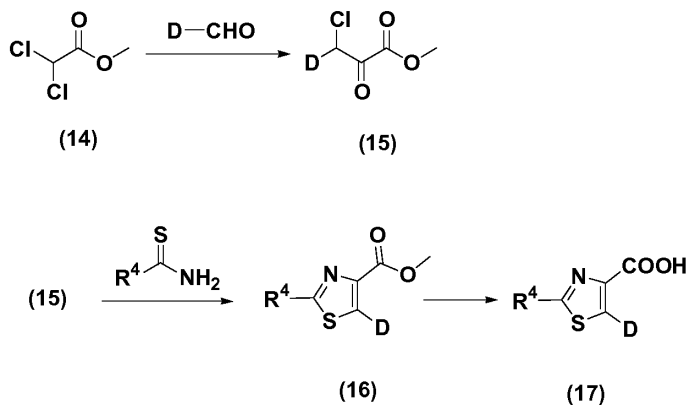
Esquema 7: Síntesis de compuestos de estructura (I)

5 La fluoración de cetona (13) mediante reacción con DAST en un disolvente aprótico tal como DCM proporcionó el intermediario (14). La reducción con hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico tal como THF, proporcionó el alcohol deseado (15). La reacción de Mitsunobu con ftalamida en presencia de DEAD y trifenilfosfina en un disolvente aprótico tal como THF produjo el intermediario (16). La escisión del grupo bencilo mediante hidrogenación de transferencia con formiato de amonio y Pd-C al 10% en MeOH, seguido de acoplamiento con un ácido carboxílico A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como TBTU, proporcionó el intermediario (17). La escisión de la ftalamida mediante reacción con monohidrato de hidrazina en EtOH, seguido de acoplamiento con un ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, proporcionó los compuestos deseados de la fórmula (I).

#### Preparación de ácidos carboxílicos A-COOH

15 Los ácidos de la fórmula A-COOH están comercialmente disponibles o se sintetizan de acuerdo con los procedimientos descritos más adelante.

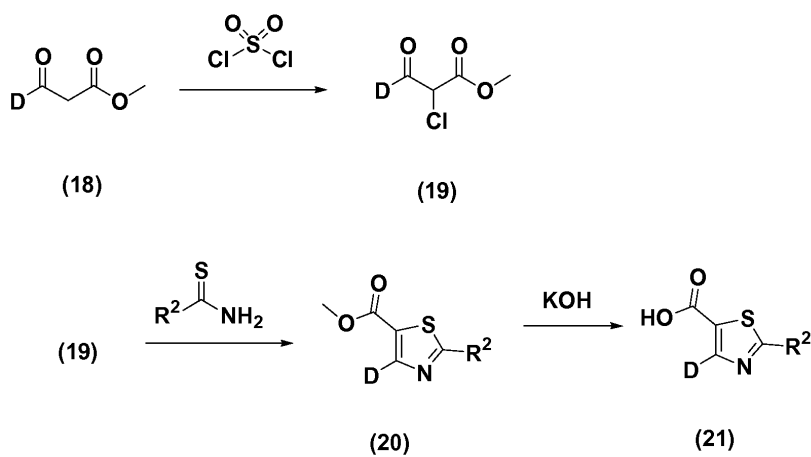
Los derivados de ácido carboxílico A-COOH en los que A representa un derivado de tiazol-4-ilo están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema 7.



Esquema 7: Síntesis de ácidos carboxílicos A-COOH en los que A representa un derivado de tiazol-4-ilo

Mediante reacción del dicloroacetato de metilo (**14**) con un aldehído de la fórmula D-CHO en presencia de una base tal como KOtBu en un disolvente aprótico polar tal como THF a temperatura ambiente, se obtienen derivados de éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (**15**). Los compuestos de la estructura (**15**) se pueden transformar mediante reacción con tioamidas o tioureas  $R^2-C(S)-NH_2$  comercialmente disponibles a temperatura ambiente en disolventes tales como MeCN para proporcionar los derivados de éster de ácido tiazol-4-carboxílico (**16**). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH, proporciona los derivados de ácido tiazol-4-carboxílico (**17**) correspondientes. Los aldehídos de fórmula D-CHO están comercialmente disponibles o son bien conocidos en la técnica.

Los derivados de ácido carboxílico A-COOH en los que A representa un derivado de tiazol-5-ilo están comercialmente disponibles o se sintetizan de acuerdo con el esquema 8.

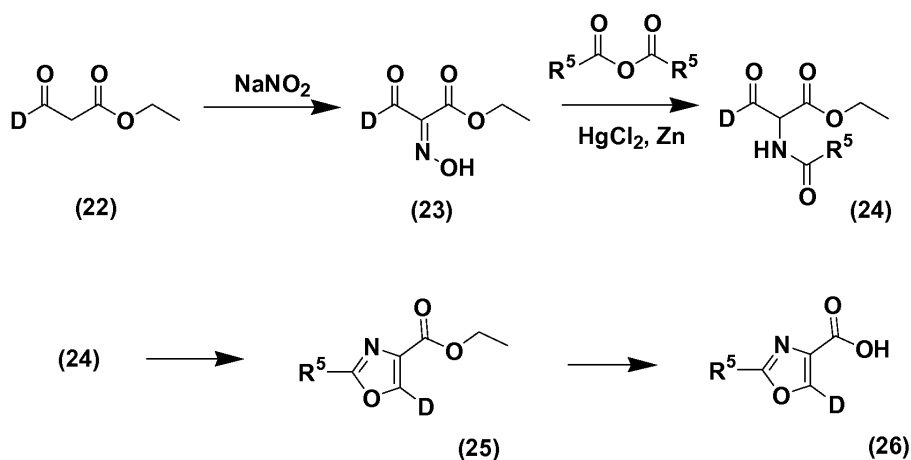


*Esquema 8:* Síntesis de los ácidos carboxílicos A-COOH en los que A representa un derivado de tiazol-5-ilo

Mediante reflujo de un derivado del éster del ácido 3-oxo-propiónico (**18**) comercialmente disponible con  $SO_2Cl_2$  en un disolvente tal como  $CHCl_3$  se pueden obtener los derivados de éster del ácido 2-cloro-3-oxo-propiónico (**19**) correspondientes. Los compuestos de estructura (**19**) se pueden transformar mediante reacción con tioamidas o tioureas  $R^2-C(S)-NH_2$  comercialmente disponibles a temperatura de reflujo en disolventes tales como THF en presencia de una base tal como  $NaHCO_3$  en los derivados correspondientes de éster del ácido tiazol-5-carboxílico (**20**). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica tal como el tratamiento con una base tal como KOH en un disolvente tal como EtOH proporciona los derivados del ácido tiazol-5-carboxílico (**21**) correspondientes.

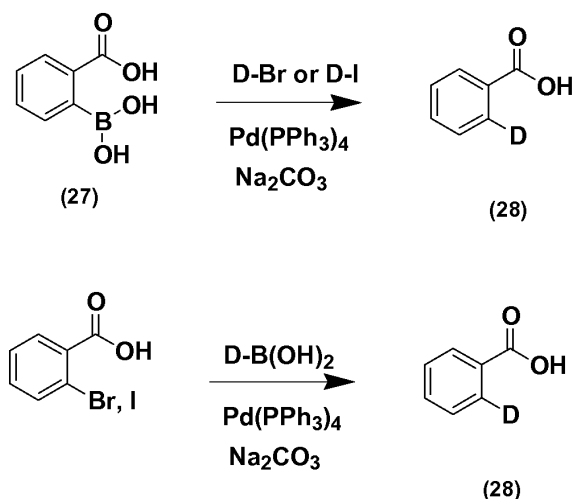
Los derivados de ácido carboxílico A-COOH en los que A representa un derivado de oxazol-4-ilo que están comercialmente disponibles o se sintetizan de acuerdo con el esquema 9.

Mediante reacción de un derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico (**22**), comercialmente disponible con una solución acuosa de nitrito de sodio en presencia de un ácido, tal como ácido acético glacial, puede obtenerse el derivado de oxima correspondiente (**23**). El derivado del éster del ácido 2-acetamido-3-oxo-propiónico (**24**) puede sintetizarse a partir de compuestos de la estructura (**24**) usando un anhídrido de ácido carboxílico, tal como anhídrido del ácido acético, en presencia de un ácido, tal como ácido acético glacial, y cantidades catalíticas de cloruros metálicos tales como cloruro de mercurio y polvo de zinc. La ciclización al derivado del éster del ácido oxazol-4-carboxílico (**25**) correspondiente, puede ser lograda en condiciones de deshidratación tales como cloruro de tionilo en cloroformo. La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la materia tal como el tratamiento con una base tal como NaOH en mezclas de disolvente, tales como etanol/agua proporciona el derivado del ácido oxazol-4-carboxílico (**26**) correspondiente.



Esquema 9: Síntesis de los ácidos carboxílicos A-COOH en los que A representa un derivado de oxazol-4-ilo

Los derivados de ácido carboxílico A-COOH en donde A representa un derivado de fenil-2-ilo están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema 10.



5

Esquema 10: Síntesis de ácidos carboxílicos A-COOH en los que A representa un derivado de fenil-2-ilo

La reacción de derivados de ácido (2-carboxifenil)-borónico (27) comercialmente disponibles o de los ésteres de los mismos con aril-bromuros o aril-yoduros comercialmente disponibles de la fórmula D-Br o D-I en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en calentamiento en un disolvente tal como tolueno, dioxano, THF, proporciona, después de la saponificación, si es necesario, del éster usando procedimientos bien conocidos, los derivados el ácido fenil-2-carboxílico (28) correspondientes. Como alternativa, la reacción del ácido 2-bromo- o 2-yodo-benzoico comercialmente disponible, o ésteres de los mismos, con derivados de ácido borónico, comercialmente disponibles de la fórmula D-B(OH)<sub>2</sub> usando las condiciones descritas anteriormente, proporciona los derivados correspondientes del ácido fenil-2-carboxílico (28).

### 15 Síntesis de los ácidos carboxílicos R<sup>3</sup>-COOH

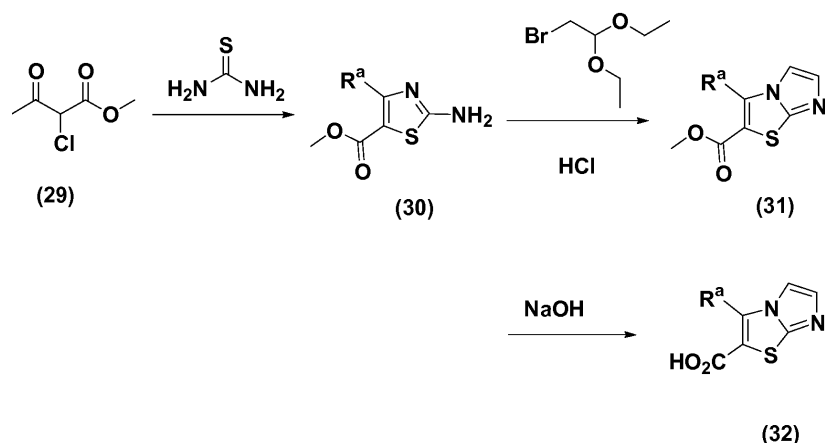
Los ácidos carboxílicos de la fórmula R<sup>3</sup>-COOH están comercialmente disponibles o son bien conocidos en la técnica (Lit. por ejemplo, el documento WO2001/96302; T. Eicher, S. Hauptmann "The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications", 2ª Edición 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3).

Los derivados del ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH pueden representar un ácido imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico o un derivado del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 11.

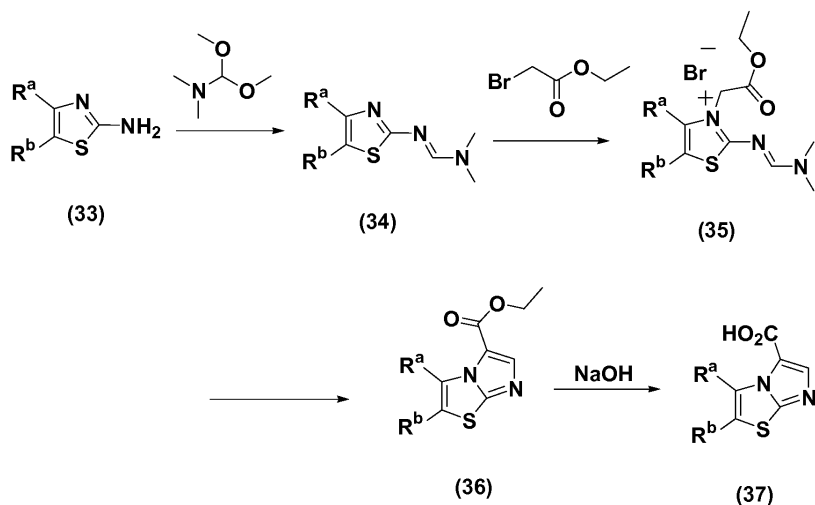
5 Vía A: Mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (29) con tiourea se puede obtener el amino-tiazol (30). La transformación en el éster (31) se puede lograr con bromoacetaldehído, que s puede generar *in situ* a partir de dietilacetal de bromoacetaldehído en condiciones ácidas. Después de la saponificación con bases tales como NaOH se puede obtener el ácido deseado (32).

10 Vía B: Mediante calentamiento de un compuesto de la estructura (33) con el *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal en un disolvente tal como tolueno se pueden obtener derivados de formamidina (34). Éstos se pueden alquilar, con bromoacetato de etilo con lo que se produce el respectivo bromuro de tiazolilo (35), que se puede ciclar con bases fuertes tales como DBU y convertir en el éster (36). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como el tratamiento con una base, por ejemplo NaOH, en un disolvente tal como EtOH/agua proporciona los correspondientes derivados del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (37). En el esquema 11, preferentemente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo.

Vía A



Vía B

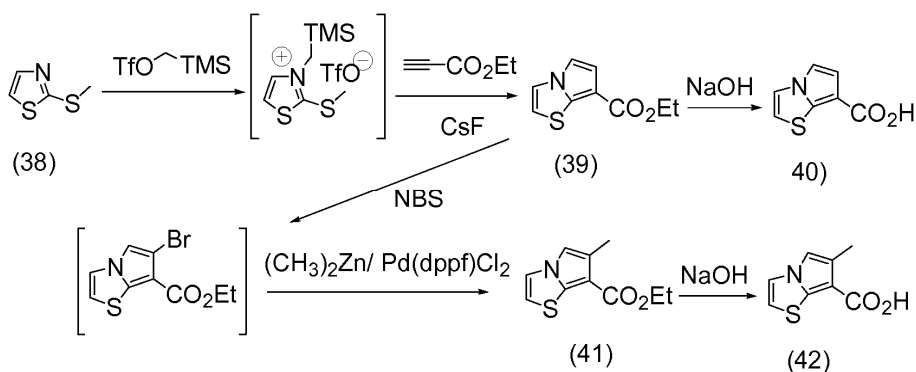


20

Esquema 11: Síntesis de los ácidos carboxílicos R<sup>3</sup>-COOH que representan un ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-2-carboxílico o un derivado del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

Los derivados del ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH que representan un derivado del ácido pirrolo[2,1-*b*]tiazol-7-carboxílico pueden sintetizarse de acuerdo conl esquema 12

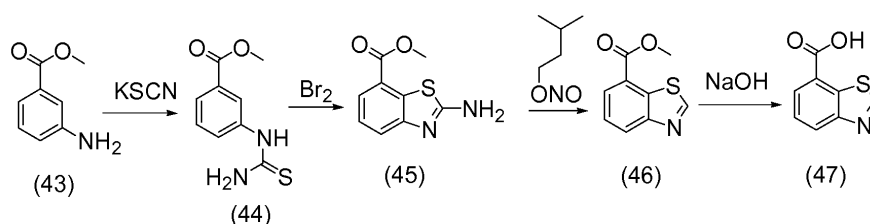
- 5 Mediante la reacción de 2-metilsulfaniltiazol (**38**) con trifluorometanosulfonato de trimetilsilmetilo, seguido de ciclización de la sal de tiazolinio resultante mediante reacción con propiolato de etilo en presencia de fluoruro de cesio, se puede obtener pirrolo[2,1-*b*]tiazol (**39**). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH/agua proporciona el derivado del ácido pirrolo[2,1-*b*]tiazol-7-carboxílico (**40**) correspondiente (Berry C.R. y col., *Organic Letters*, 2007, 9, 21, 4099-4102).



Esquema 12: Síntesis de los ácidos carboxílicos R<sup>3</sup>-COOH que representan un derivado del ácido pirrolo[2,1-*b*]tiazol-7-carboxílico

- 15 La bromación de (**39**) mediante reacción con NBS, seguida de metilación del 6-bromo-pirrolo[2,1-*b*]tiazol-7-carboxilato de etilo crudo resultante, mediante reacción con dimetilzinc en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> dio el éster (**41**). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH/agua proporciona el derivado del ácido 6-metil-pirrolo[2,1-*b*]tiazol-7-carboxílico (**42**) correspondiente.

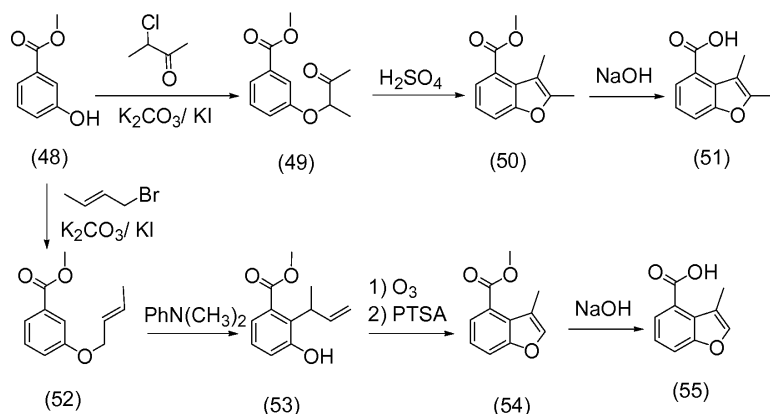
- 20 Los derivados del ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH que representan un derivado del ácido benzotiazol-7-carboxílico pueden sintetizarse según la literatura de acuerdo con esquema 13.



Esquema 13: Síntesis de los ácidos carboxílicos R<sup>3</sup>-COOH que representan un derivado del ácido benzotiazol-7-carboxílico

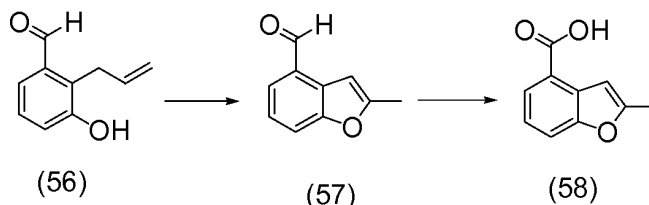
- 25 Mediante reacción de 3-aminobenzoato de metilo (**43**) con tiocianato de potasio en presencia de ácido sulfúrico y éter corona 18-C-6, puede obtenerse la tiourea (**44**). La ciclización mediante reacción con bromo en ácido acético proporciona el derivado de 2-aminobenzotiazol (**45**). La escisión del grupo amino mediante reacción con nitrito de isoamilo proporciona el éster (**46**) (documento WO2005/092890). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH/agua, proporciona el derivado del ácido benzotiazol-7-carboxílico (**47**) correspondiente.

- 30 Los derivados del ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH que representan un derivado del ácido benzofuran-4-carboxílico pueden sintetizarse según la literatura de acuerdo con los esquemas 14 y 15.



Esquema 14: Síntesis de los ácidos carboxílicos  $R^3$ -COOH que representan un 3-metilbenzofurano y derivados del ácido 2,3-dimetilbenzofuran-4-carboxílico

- 5 Mediante reacción de 3-hidroxibenzoato de metilo (**48**) con 3-cloro-2-butanona puede obtenerse el éster (**49**). La ciclización con ácido sulfúrico proporciona el derivado de 2,3-dimetilbenzofurano (**50**) (Kawase Y. y col, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1967, 40, 5, 1224-1231). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH/agua proporciona el derivado del ácido 2,3-dimetilbenzofuran-4-carboxílico (**51**) correspondiente. Por otra parte, la reacción de 3-hidroxibenzoato de metilo (**58**) con bromuro de crotilo proporciona el éster (**52**) que, después de la reacción en N,N-dimetilanilina, proporciona el éster (**53**). La ozonólisis seguida de la reacción con PTSA da el derivado de 3-metilbenzofuran (**54**) (Mohamadi F. y col., Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 232-239 y EP58906). La saponificación del grupo funcional éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH/agua, proporciona el derivado del ácido 3-metilbenzofuran-4-carboxílico correspondiente (**55**).



Esquema 15: Síntesis de los ácidos carboxílicos  $R^1$ -COOH que representan un derivado del ácido 2-metilbenzofuran-4-carboxílico

- 20 Mediante ciclización de 2-alil-3-hidroxibenzaldehído (**56**) con un catalizador de paladio tal como bis(acetonitril)dicloropaladio en presencia de 1,4-benzoquinona y LiCl, puede obtenerse 2-metilbenzofuran-4-carbaldehído (**57**) (Danheiser R.L. y col., Organic Letters, 2005, 7, 18, 3905-3908). La oxidación del grupo funcional aldehído con cloruro de sodio en presencia de un secuestrante tal como 2-metil-2-buteno, proporciona el ácido 2-metilbenzofuran-4-carboxílico (**58**) correspondiente.

- 25 Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros s pueden separar usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica: por ejemplo, mediante formación y separación de las sales diastereoisoméricas o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como la columna Regis Whelk-O1(R,R) (10  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10  $\mu$ m), o una columna Daicel ChiralPak IA (10  $\mu$ m) o AD-H (5  $\mu$ m). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como trietilamina, dietilamina) y el eluyente B (hexano), a un cauda de 0.8 a 150 ml/minuto.

**Sección experimental****Ejemplos****Abreviaturas (como se usan en el presente documento):**

	ac.	acuoso
5	anh.	anhidro
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	BSA	albúmina sérica bovina
	CHO	ovario de hámster chino
10	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	dppf	difenilfosfinoferroceno
15	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno
	EA	acetato de etilo
20	eq	equivalente(s)
	ES	electropulverización
	Et	etilo
	ether	éter dietílico
	EtOH	etanol
25	FC	cromatografía ultrarrápida
	FCS	suero de ternera fetal
	FLIPR	lector de placa de imagen fluorescente
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
30	HBSS	solución salina equilibrada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etanosulfónico
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio

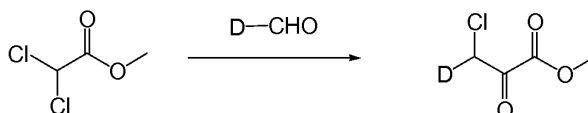


	CL	cromatografía de líquidos
	M	molar(idad)
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
5	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	M.S.	tamiz molecular
	EM	espectroscopia de masas
	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro de sodio
10	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	org.	orgánico
	Ph	fenilo
	prep.	preparativa
	PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
15	PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio
	TA	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	sec.	secundario
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
20	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	terc.	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	Tf	trifluorometansulfonilo
	THF	tetrahidrofurano
25	TMS	trimetilsililo

### I-Química

Todas las temperaturas se expresan en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz: Varian Oxford o 400 MHz: Bruker Avance); los desplazamientos químicos se indican en ppm con relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; c = cuadruplete, q = quintuplete, hex = sextuplete, hept = heptuplete, m = multiplete, a = ancho, las constancias de acoplamiento se expresan en Hz); mediante CL-EM (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 Å, usando las siguientes condiciones: ácidas: eluyente A: MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 ml/l), 5% a 95% de CH<sub>3</sub>CN), el t<sub>R</sub> se expresa en minutos; mediante TLC (placas de TLC-de Merck, gel de Sílice de 60 F<sub>254</sub>); o mediante el punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante cromatografía en columna (FC) sobre gel de sílice o mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5 µm, gradiente: 10-95% de MeCN en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico). Los racematos se pueden separar en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos farmacológicamente activos de la invención, pero de ningún modo limitan el alcance de la misma.

**Preparación de los precursores e intermediarios:****A.1 Síntesis de los derivados del ácido tiazol-carboxílico****A.1.1 Síntesis de los derivados del éster 3-cloro-2-oxo-propiónico (procedimiento general)**

5

Una solución del aldehído respectivo D-CHO (338 mmol, 1,0 eq) y dicloroacetato de metilo (338 mmol, 1,0 eq) en THF (100 ml) se agregó gota a gota a una suspensión fría (-60°C) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (335 mmol, 1,0 eq) en THF (420 ml). Después de 4 horas, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó toda la noche y se concentró a vacío. Se agregaron DCM y agua enfriada con hielo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua enfriada con hielo y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar el derivado de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico correspondiente, que se usó sin purificación adicional.

10

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

15 Preparado mediante reacción de 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**

Preparado mediante reacción del 4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 4-etil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

25 Preparado mediante reacción del 4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 3-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 4-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 3-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

preparado mediante reacción del 4-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 3-metoxi-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

Preparado mediante reacción del 4-metoxi-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

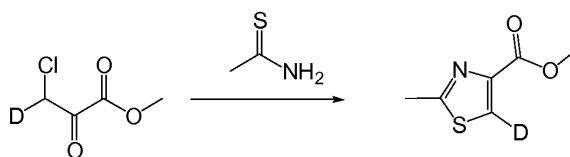
**Éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico**

5 Preparado mediante reacción del 3,4-dimetil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

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

**A.1.2 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)**



10

Una solución de tioacetamida (132 mmol, 1.0 eq) en MeCN (250 ml) se agregó a una mezcla del derivado del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico respectivo (132 mmol, 1.0 eq) y tamices moleculares (4Å, 12 g) en MeCN (60 ml). Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el precipitado obtenido se filtró. El residuo se lavó con MeCN frío, se secó, se disolvió en MeOH (280 ml) y se agitó a 50°C durante 6 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar los derivados del éster metílico del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico correspondiente.

15

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

Preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-fenil-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 234,23$ .

20

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

Preparado mediante reacción del éster metílico del 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**

25

Preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico con tioacetamida. CL-EM:  $t_R = 0,93$  min;  $[M+H]^+ = 248,02$ .

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

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

30

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**

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

35

**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:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 301,99$ .

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

Preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 301,99$ .

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

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-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

10 preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 267$

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

Preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 263,87$ .

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

15 Preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 263,93$ .

**Éster metílico del ácido 2-metil-5-(3,4-dimetil-fenil)-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;  $[M+H]^+ = 262,34$ .

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

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;  $[M+H]^+ = 270,29$ .

**A.1.3 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)**

25 Una solución del derivado del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico respectivo (22,1 mmol, 1,0 eq) en 25 ml de acetona se agregó a una suspensión de tiourea (22,1 mmol, 1,0 eq) en 45 ml de acetona. La mezcla se calentó a 57°C (temperatura del baño), se agitó durante 24 horas y se concentró hasta la mitad del volumen. La suspensión obtenida se filtró y el residuo se lavó con acetona. Después del secado se obtuvo el derivado de amino-tiazol deseado como un sólido.

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

30 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;  $[M+H]^+ = 252,9$ .

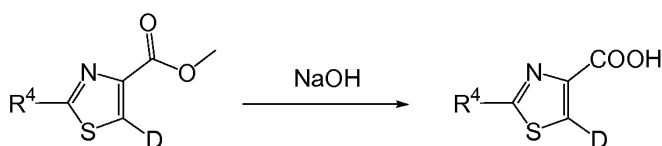
35 **Éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

Preparado mediante reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 253$ .

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

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

**A.1.4 Síntesis de derivados del ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)**



5 Una solución del éster metílico del ácido tiazol-4-carboxílico respectivo (96,2 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y MeOH (50 ml) se trató con NaOH 1M ac. (192 ml). Después de agitar durante 3 horas se formó una suspensión blanca y los volátiles orgánicos se eliminaron a vacío. La mezcla remanente se diluyó con agua (100 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó (pH = 3-4) mediante adición de HCl 1M ac. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua fría. Después de secar se obtuvo el derivado de ácido tiazol-4-carboxílico correspondiente.

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

10 Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 220,01$ .

#### 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

15 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

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

20 **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

25 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 a, 1H).

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

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

30 Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 253$ .

#### 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;  $[M+H]^+ = 287,99$ .

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

Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 287,99$ .

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

Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 250,04$ .

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

- 5 Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 250,04$ .

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

Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+ = 382,38$ .

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

Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 256,25$ .

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

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

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

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

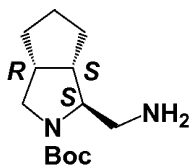
**Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

- 20 Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 239$ .

**Ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico**

Preparado mediante saponificación del éster metílico del ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 221$ .

- 25 **A.2 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico**

**A.2.1 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico**

- 30 Una mezcla de (1S,2S,5R)-3-bencil-2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano (sintetizado de acuerdo con el documento WO2003/062265) (350 mg), Pd-C (50% H<sub>2</sub>O) (300 mg), Boc<sub>2</sub>O (494 mg, 1,5 eq) en EA (14 ml) se agitó bajo hidrógeno (0,1 MPa) durante 16 horas. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los disolventes se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,45$  (s, 9H); 1,55-1,85 (m, 5H); 2,15 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,25-3,75 (m, 5H); 4,6 (m, 1H).

- 35 **A.2.2 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-formil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico**

A una solución fría (-60°C) de cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,2 eq) en DCM anhidro (3,7 ml) se agregó gota a gota una solución de DMSO (0,215 ml, 2,2 eq) en DCM anhidro (2,9 ml) en 4 minutos. Después de 10 minutos, se agregó gota a

gota el éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (330 mg) en DCM anhidro (1,7 ml) durante 5 minutos. Después de 2 minutos se formó una suspensión blanca. La agitación se continuó 30 minutos a -55°C, luego se agregó DIPEA (1,17 ml, 5 eq) (que se secó sobre 3A M.S.) durante 3-4 minutos. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico (5%), salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título como un aceite, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,45-1,95 (m, 15H); 2,65 (s, 2H); 3,25-3,55 (m, 3H); 9,45 (s, 1H).

### A.2.3 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(bencilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

A una solución del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-formil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (330 mg, 1 eq) en 10 ml de cloroformo se añadió bencilamina (0,263 ml, 1,75 eq). Después de 15 minutos, la mezcla se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (292,25 mg, 1 eq), se agitó durante 2 horas y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo crudo. FC (EA/n-heptano: 3/7 a 7/3), que dio el compuesto del título como un aceite incoloro

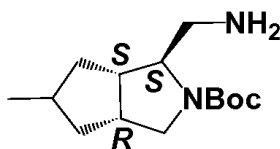
CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+H]<sup>+</sup> = 331.

### A.2.4 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

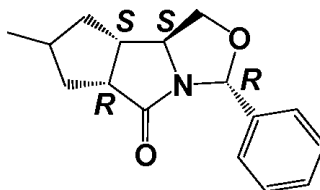
Una solución del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(bencilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (354 mg) en EtOH (17 ml) se trató con Pd/C al 10% (141 mg) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa) durante 16 horas. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los disolventes, se obtuvo el compuesto del título como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25-1,95 (m, 13H); 2,35-2,85 (m, 5H); 3,25-3,65 (m, 4H).

### A.3 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico



#### A.3.1 Síntesis de (1R,3aS,3bS,6aR)-5-metil-1-fenil-hexahidro-2-oxa-7a-aza-ciclopenta[a]pentalen-7-ona



Una solución de (1R,3aS,3bS,6aR)-5-metil-1-fenil-3a,3b,6,6a-tetrahidro-3H-2-oxa-7a-aza-ciclopenta[a]pentalen-7-ona (Jao E. y col. *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 5033-5035) (2,34 g) en EtOH (23 ml) se trató con Pd/C al 10% (456 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa) durante 1,5 horas. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los disolventes, se obtuvo el compuesto del título como un aceite, que se usó sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,05-1,35 (m, 5H); 2,05-2,75 (m, 4H); 3,15-3,85 (m, 3H); 4,35 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H).

#### A.3.2 Síntesis de (1S,2S,5R)-3-bencil-2-hidroximetil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano

A una solución enfriada a 0°C de (1R,3aS,3bS,6aR)-5-metil-1-fenil-hexahidro-2-oxa-7a-aza-ciclopenta[a]pentalen-7-ona (470 mg) en THF anhidro (7 ml) se agregó LAH (160 mg, 2,3 eq) en una pequeña porción. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas antes de enfriarse a 0°C. A la mezcla de reacción se agregó cuidadosamente agua (0,3 ml), solución acuosa de NaOH (15%) (0,9 ml) y agua (0,3 ml). El sólido resultante se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró

para producir un aceite crudo. FC (DCM/MeOH: 97/3 a 93/7) dio el compuesto del título como un aceite incoloro.

CL-EM:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 246$ .

### A.3.3 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

5 Una mezcla del (1S,2S,5R)-3-bencil-2-hidroximetil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano (342 mg), Pd-C (50% de H<sub>2</sub>O) (277 mg), Boc<sub>2</sub>O (456 mg, 1.5 eq) en EA (13 ml) se agitó en hidrógeno (0,1 MPa) durante 16 horas. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los disolventes, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,05$  (m, 3H), 1,45 (s, 9H); 2,05-2,55 (m, 6H); 3,25-3,75 (m, 5H); 4,45 (m, 1H).

### 10 A.3.4 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-formil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

A una solución fría (-60°C) de cloruro de oxalilo (0,081 ml, 1,2 eq) en DCM anhidro (2,2 ml) se agregó gota a gota una solución de DMSO (0,13 ml, 2.2 eq) en DCM anhidro (1,7 ml) en 4 minutos. Después de 10 minutos, se agregó gota a gota el éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-hidroximetil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (206 mg) en DCM anhidro (1,2 ml) durante 5 minutos. Después de 2 minutos se formuló una suspensión blanca. La agitación se continuó durante 30 minutos a -55°C, luego se agregó DIPEA (0,690 ml, 5 eq) (que se secó sobre 3A M.S.) durante 3-4 minutos. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico (5%), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título como un aceite, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,05$  (m, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H); 1,45 (d, 9H); 1,95-2,25 (m, 3H); 2,55 (m, 2H); 3,25-4,15 (m, 3H); 9,45 (s, 1H).

### A.3.5 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(bencilamino-metil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

25 A una solución del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-formil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (206 mg, 1 eq) en cloroformo (6 ml) se añadió bencilamina (0,155 ml, 1,75 eq). Después de 15 minutos, la mezcla se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (173 mg, 1 eq), y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo crudo. FC (EA/n-heptano: 3/7 a 7/3) dio el compuesto del título como un aceite incoloro.

30 CL-EM:  $t_R = 0,89$  minutos;  $[M+H]^+ = 345$ .

### A.3.6 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

35 Una solución del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(bencilamino-metil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (264 mg) en EtOH (12 ml) se trató con Pd/C al 10% (100 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa) durante 16 horas. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los disolventes, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro el cual se utilizó sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,95$  (m, 3H); 1,35(m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,85-2,45 (m, 8H); 3,25-3,75 (m, 2H).

### A.4 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano 3-acil-sustituidos

#### 40 A.4.1 Síntesis del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico

A una solución del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octano-3-carboxílico (1,1 g) en THF anhidro (14 ml) trifluoroacetato de etilo (0,7 ml, 1,4 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente y el trifluoroacetato de etilo en exceso se evaporaron a vacío. El producto resultante se usó después para la siguiente etapa sin purificación

45 CL-EM:  $t_R = 1,04$  minutos;  $[M+H]^+ = 351$ .



**A.4.2 Síntesis de la N-[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida**

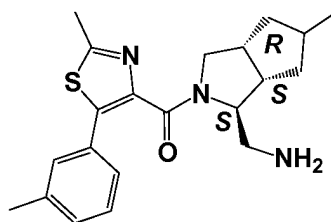
5 A una solución fría (0°C) del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octano-3-carboxílico (1,51 g) en DCM (13 ml) se agregó lentamente TFA (3.31 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron a vacío y el producto utilizado se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM:  $t_R = 0,69$  minutos;  $[M+H]^+ = 251$ .

**A.4.3 Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-acetamida**

10 Una solución del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico (1 g, 1 eq), DIPEA (3,7 ml, 5 eq) y TBTU (1,4 g, 1 eq) en DMF anhidro (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió una solución de N-[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,082 g, 1 eq) en DMF anhidro (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas, se vertió en agua y se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para producir un sólido amarillo crudo. FC (EA/n-heptano: 3/7 a 7/3) dio el compuesto del título como un sólido blanco.

15 CL-EM:  $t_R = 1,06$  minutos;  $[M+H]^+ = 466$ .

**A.4.4 Síntesis de [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona**

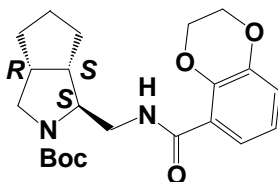
20 La 2,2,2-trifluoro-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-acetamida (1,96 g) se disolvió en metanol (20 ml) y se agregó una solución acuosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó éter a la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con HCl acuoso (25%) y HCl acuoso (1M). La fase orgánica se desechó y las capas acuosas se basificó con NaOH acuoso al 30% y luego se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite anaranjado claro que se usó sin purificación adicional.

25 CL-EM:  $t_R = 0,82$  minutos;  $[M+H]^+ = 370$ .

**A.5 Síntesis de derivados de (1S,2S,5R)-2-(acilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octano****A.5.1 Síntesis de derivados del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(acilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octano-3-carboxílico (procedimiento general)**

30 A una solución del ácido carboxílico  $\text{R}^3\text{-COOH}$  respectivo (1 eq) en DMF (0,2 mmol/0,5 ml) se agregaron sucesivamente DIPEA (5 eq) y TBTU (1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se agregó una solución del derivado del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]octano-3-carboxílico (1 eq) en DMF (0,5 ml). La agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua.  
35 Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y eliminación de los disolventes a vacío se obtuvieron los compuestos deseados, que se usaron sin purificación adicional.

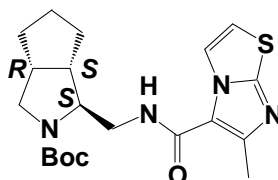
**Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octano-3-carboxílico**



preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+ = 403$ .

- 5 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil]-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**

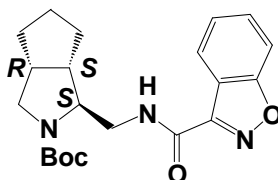


10

Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 405$ .

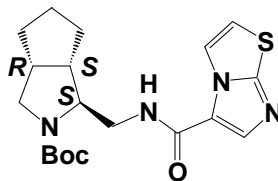
- 15 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[benzo[*d*]isoxazol-3-carbonil]-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+ = 386$ .

- 20 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil]-amino]-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**

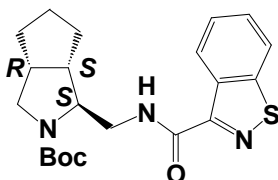


Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-

carboxílico con el ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico que se sintetizó mediante saponificación del derivado de éster etílico correspondiente (documento WO1995/029922) con NaOH en una mezcla agua/EtOH.

CL-EM:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 391$ .

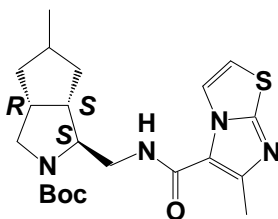
5 **Éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-2-[[benzo[*d*]isotiazol-3-carbonil]-amino]-metil}-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-1-aminometil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con ácido benzo[*d*]isotiazol-3-carboxílico (documento WO2004/029050).

CL-EM:  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+ = 402$ .

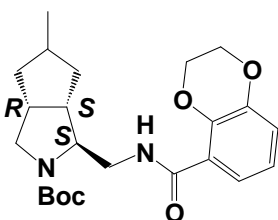
10 **Éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-2-[[6-metil-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil}-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico comercialmente disponible.

15 CL-EM:  $t_R = 0,93$  min;  $[M+H]^+ = 419$ .

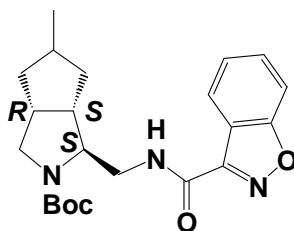
**Éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-2-[[3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-metil}-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



20 preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+ = 417$ .

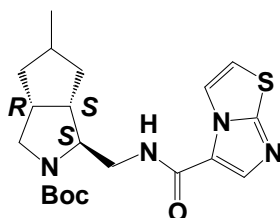
**Éster terc-butílico del ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-2-[[benzo[*d*]isoxazol-3-carbonil)-amino]-metil}-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 1,06$  min;  $[M]^+ = 399$ .

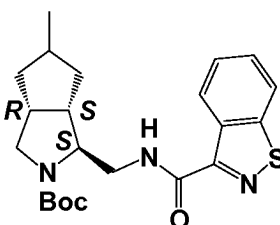
- 5 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



- 10 Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico que se sintetizó mediante saponificación del derivado de éster etílico correspondiente (documento WO1995/029922) con NaOH en una mezcla agua/EtOH.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 405$ .

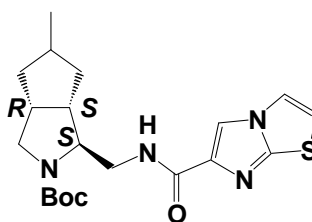
- 15 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[benzo[*d*]isotiazol-3-carbonil]-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



- 15 Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3-carboxílico con el ácido benzo[*d*]isotiazol-3-carboxílico (documento WO2004/029050).

CL-EM:  $t_R = 1,11$  min;  $[M+H]^+ = 416$ .

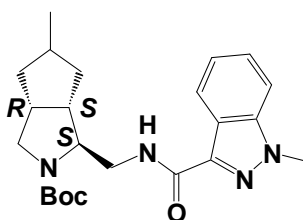
- 20 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carbonil]-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico con el ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 405$ .

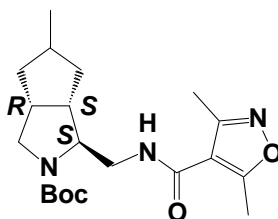
5 **Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[1-(1-metil-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



Preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico con el ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico comercialmente disponible.

10 CL-EM:  $t_R = 1,07$  min;  $[M]^+ = 528$ .

**Éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico**



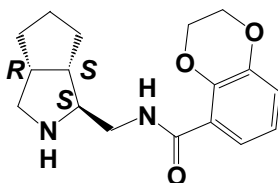
15 preparado mediante reacción del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-1-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico con el ácido 3,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 378$ .

**A.5.2 Desprotección de los derivados del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(acilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico (procedimiento general)**

20 A una solución fría (0°C) del derivado del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-(acilamino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico en DCM (1 ml/ 0,2 mmol), se agregó lentamente TFA (5 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 5 horas y la mezcla se concentró a vacío para dar el producto desprotegido respectivo que se usó sin purificación adicional.

**[(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**



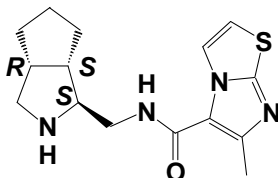
25

Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-

carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 303$ .

**[(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**



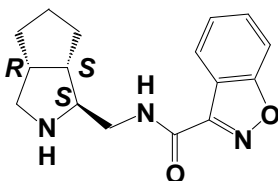
5

Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 305$ .

**[(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico**

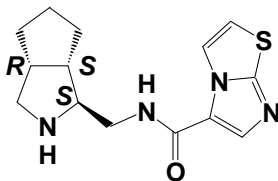
10



Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[benzo[*d*]isoxazol-3-carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 286$ .

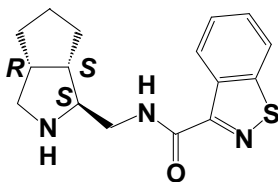
15 **[(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**



Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 291$ .

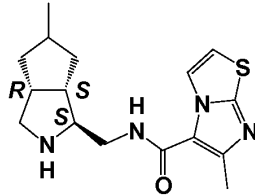
20 **[(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isotiazol-3-carboxílico**



Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[benzo[*d*]isotiazol-3-carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 302$ .

**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

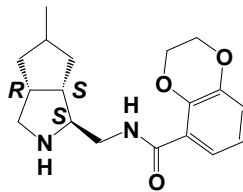


5

Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 319$ .

**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**



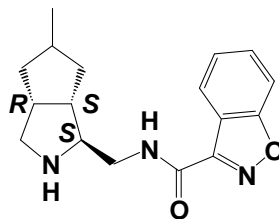
10

preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 317$ .

**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico**

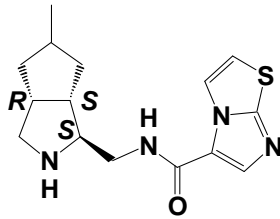
15



20 preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[benzo[*d*]isoxazol-3-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 300$ .

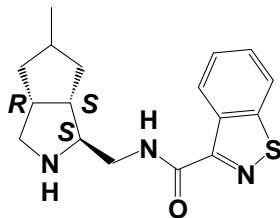
**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**



preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-((imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino)-metil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

5 CL-EM:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 305$ .

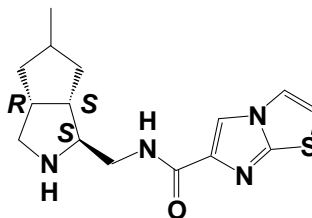
**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico**



10 preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-((benzo[d]isotiazol-3-carbonil)-amino)-metil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 316$ .

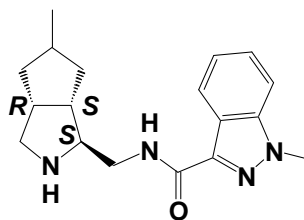
**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico**



15 preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-((imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbonil)-amino)-metil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 305$ .

**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico**

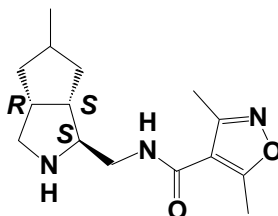




preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[1-(1-metil-1H-indazol-3-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 313$ .

**[(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**



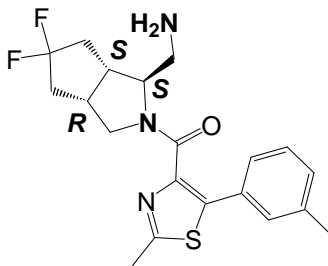
5

Preparado mediante desprotección del éster terc-butílico del ácido (1S,2S,5R)-2-[[3,5-dimetil-oxazol-4-carbonil)-amino]-metil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]octan-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 278$ .

**A.6 Síntesis de (1S,2S,5R)-2-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona**

10



**A.6.1 Síntesis de (1S,2S,5R)-2-(3-bencil-7,7-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona**

15

A una solución fría de trifenilfosfina (1,8 g) en THF anhidro (90 ml) se agregó gota a gota DEAD al 40% en tolueno (3,15 ml). se agregó luego sucesivamente ftalimida (1,01 g) y una solución de (3-bencil-7,7,-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-il)-metanol (documento WO03/062265) (1,83 g) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche, se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para producir un aceite crudo. FC (n-heptano/ EA: 7/3 hasta 1/1) dio 1,73 g (64%) del compuesto del título como un sólido blanco. CL-EM:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+H]^+ = 397,47$ .

**A.6.2 Síntesis de (1S,2S,5R)-2-(7,7-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona**

20

A una suspensión de (1S,2S,5R)-2-(3-bencil-7,7-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (1,73 g), Pd/C al 10% (1,7 g) en metanol anhidro (146 ml) se agregó formiato de amonio (1,38 g). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta la TA y se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se concentró a vacío, se dividió entre DCM/agua. La fase acuosa se concentró para producir 0,8 g (60%) del compuesto del título como un sólido blanco

25

CL-EM:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+H]^+ = 306,92$ .

**A.6.3 Síntesis de (1S,2S,5R)-2-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-7,7-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-isoindol-1,3-diona**

30

Una mezcla de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico (208 mg), (1S,2S,5R)-2-(7,7-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (273 mg), DIPEA (0,41 ml) en DMF anhidro (6 ml) se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (130 mg, 28%) como un aceite. CL-EM:  $t_R = 1,02$  min;  $[M+H]^+ = 521,99$

**A.6.4 Síntesis de (1S,2S,5R)-2-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona**

Una mezcla de (1S,2S,5R)-2-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-7,7-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (130 mg), monohidrato de hidrazina (0,078 ml) en EtOH (10 ml) se agitó a reflujo por 1 hora 45 minutos. Después de enfriar hasta la TA, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en DCM, se lavó dos veces con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (90 mg, 92%) como un aceite incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup> = 392

#### Preparación de Ejemplos (procedimiento general I)

A una solución del respectivo derivado de ácido carboxílico A-COOH (1 eq) en DMF (0.6 ml/ 0.2 mmol) se agregan sucesivamente DIPEA (5 eq.) y TBTU (1 eq). La mezcla de reacción se agita a TA durante 15 minutos y luego se agrega una solución del respectivo derivado de (1S,2S,5R)-2-(acilamino-metil)-3-aza-bicyclo[3.3.0]octano (Intermediario A.5, 1 eq) en DMF (0,6 ml/ 0.2 mmol). La mezcla se agita toda la noche y se purifica mediante HPLC prep., para dar los respectivos compuestos finales.

Los compuestos de los siguientes ejemplos han sido preparados usando el procedimiento general I.

#### Ejemplo 1

**(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,03 min; [M+H]<sup>+</sup> = 518.

#### Ejemplo 2

**(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,91 min; [M+H]<sup>+</sup> = 520.

#### Ejemplo 3

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,95 min; [M+H]<sup>+</sup> = 534.

#### Ejemplo 4

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,06 min; [M+H]<sup>+</sup> = 532.

#### Ejemplo 5

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-indazol-3-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-bicyclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,07 min; [M+H]<sup>+</sup> = 528.

**Ejemplo 6****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico**

5 Preparado mediante reacción de [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+ = 493$ .

**Ejemplo 7****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico**

10 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,07$  min;  $[M+H]^+ = 515$ .

**Ejemplo 8****(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico**

15 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,04$  min;  $[M+H]^+ = 501$ .

**Ejemplo 9****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico**

20 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+H]^+ = 531$ .

**Ejemplo 10****(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM:  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+ = 517$ .

**Ejemplo 11****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

35 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 520$ .

**Ejemplo 12****(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

40 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-

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

CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 506$ .

#### Ejemplo 13

#### 5 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 520$ .

#### Preparación de Ejemplos (procedimiento general II)

10 A una solución del respectivo derivado de ácido carboxílico  $R^3$ -COOH (1 eq) en DMF (0,6 ml/ 0,2 mmol) se agregan sucesivamente DIPEA (5 eq) y TBTU (1 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y luego se agrega una solución del respectivo derivado de (1S,2S,5R)-2-(amino-metil)-3-aza-biciclo[3.3.0]octano 3-acil-sustituido (Intermediario A.4, 1 eq.) o (1S,2S,5R)-2-(aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona (intermediario A.6, 1 eq) en DMF (0,6 ml/ 0,2 mmol). La mezcla se agita toda la noche y se purifica mediante HPLC prep., para dar los respectivos compuestos finales.

Los compuestos de los siguientes ejemplos han sido preparados usando el procedimiento general II.

#### Ejemplo 14

#### (1S,2S,5R)-3-bromo-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida

20 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-bromo-benzoico.

CL-EM:  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+ = 554$ .

#### Ejemplo 15

#### (1S,2S,5R)-3-cloro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida

25 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-cloro-benzoico.

CL-EM:  $t_R = 1,14$  min;  $[M+H]^+ = 509$ .

#### Ejemplo 16

#### (1S,2S,5R)-3-fluoro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida

30 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-fluoro-benzoico.

CL-EM:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+H]^+ = 492$ .

#### Ejemplo 17

#### (1S,2S,5R)-3-metoxi-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida

35 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-metoxi-benzoico.

CL-EM:  $t_R = 1,11$  min;  $[M+H]^+ = 504$ .

#### Ejemplo 18

#### (1S,2S,5R)-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-(trifluorometil)-benzoico.

CL-EM:  $t_R = 1,15$  min;  $[M+H]^+ = 542$ .

#### Ejemplo 19

#### 5 (1S,2S,5R)-3-metil-N-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-metil-benzoico.

CL-EM:  $t_R = 1,11$  min;  $[M+H]^+ = 488$ .

#### Ejemplo 20

#### 10 (1S,2S,5R)-N-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-3-trifluorometoxi-benzamida

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-(trifluorometoxi)-benzoico

CL-EM:  $t_R = 1,17$  min;  $[M+H]^+ = 558$ .

#### 15 Ejemplo 21

#### (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

20 CL-EM:  $t_R = 1,14$  min;  $[M+H]^+ = 543$ .

#### Ejemplo 22

#### (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

25 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,14$  min;  $[M+H]^+ = 489$ .

#### Ejemplo 23

#### (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico

30 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,13$  min;  $[M+H]^+ = 505$ .

#### Ejemplo 24

#### 35 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+H]^+ = 555$ .

#### Ejemplo 25

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico.

5 CL-EM:  $t_R = 1,11$  min;  $[M+H]^+ = 509$ .

**Ejemplo 26****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico**

10 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,07$  min;  $[M+H]^+ = 489$ .

**Ejemplo 27****(1S,2S,5R)-5-bromo-N-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-nicotinamida**

15 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-bromo-nicotínico.

CL-EM:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+H]^+ = 555$ .

**Ejemplo 28****(1S,2S,5R)-5-cloro-N-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-nicotinamida**

20 Preparado mediante reacción del [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-cloro-nicotínico.

CL-EM:  $t_R = 1,11$  min;  $[M+H]^+ = 509$ .

**Ejemplo 29****(1S,2S,5R)-5-metil-N-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-nicotinamida**

25 Preparada mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 5-metil-nicotínico.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 489$ .

**Ejemplo 30****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico**

30 Preparado mediante reacción de [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzofuran-4-carboxílico (M.A. Eissenstat y col. J. Med. Chem. 1995, 38, 3094-3105).

CL-EM:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+H]^+ = 514$ .

**Ejemplo 31****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico**

35 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico el cual fue sintetizado mediante saponificación del derivado de éster metílico correspondiente (Ishikawa T. y col. Heterocycles 1994, 39, 1, 371-380) con NaOH en una mezcla agua/MeOH.

40 CL-EM:  $t_R = 1,14$  min;  $[M+H]^+ = 528$ .

**Ejemplo 32****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico**

5 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico el cual fue sintetizado mediante saponificación del derivado de éster metílico correspondiente (Goldstein S y col. J. of Heterocyclic. Chem. 1990, 27, 2, 335-336) con NaOH en una mezcla agua/MeOH.

CL-EM:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+H]^+ = 529$ .

**Preparación de Ejemplos (procedimiento general I)**

10 Los compuestos de los siguientes ejemplos han sido preparados usando el procedimiento general I descrito anteriormente.

**Ejemplo 33****(1S,2S,5R)-{3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

15 Preparado mediante reacción de la -(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 536$ .

**Ejemplo 34**

20 **(1S,2S,5R)-{3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido la 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 550$ .

**Ejemplo 35**

25 **(1S,2S,5R)-{3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 574$ .

**Ejemplo 36****(1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

35 CL-EM:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+ = 588$ .

**Ejemplo 37****(1S,2S,5R)-{3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

40 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 524$ .

**Ejemplo 38****(1S,2S,5R)-{3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

5 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,93$  min;  $[M+H]^+ = 538$ .

**Ejemplo 39****(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

10 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,96$  min;  $[M+H]^+ = 534$ .

**Ejemplo 40**

15 **(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 520$ .

**Ejemplo 41**

20 **(1S,2S,5R)-{3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-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:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 540$ .

25 **Ejemplo 42**

**(1S,2S,5R)-{3-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 554$ .

**Ejemplo 43****(1S,2S,5R)-{3-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

35 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t^R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 536$ .

**Ejemplo 44****(1S,2S,5R)-{3-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**



preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 550$ .

#### Ejemplo 45

#### 5 (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 548$ .

#### 10 Ejemplo 46

#### (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

15 CL-EM:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 588$ .

#### Ejemplo 47

#### (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

20 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,93$  min;  $[M+H]^+ = 538$ .

#### Ejemplo 48

#### (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

25 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 520$ .

#### Ejemplo 49

#### 30 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 548$ .

#### Ejemplo 50

#### 35 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 534$ .

40

**Ejemplo 51**

**(1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

5 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 556$ .

**Ejemplo 52**

**(1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

10 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0.90$  min;  $[M+H]^+ = 542$ .

**Ejemplo 53**

15 **(1S,2S,5R)-[3-(2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0.84$  min;  $[M+H]^+ = 521$ .

**Ejemplo 54**

20 **(1S,2S,5R)-[3-(bifenil-2-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con el ácido bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,96$  y  $1,01$  min;  $[M+H]^+ = 499$ .

**Ejemplo 55**

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con el ácido 3'-metil-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

30 CL-EM:  $t_R = 0,98$  y  $1,04$  min;  $[M+H]^+ = 512$ .

**Ejemplo 56**

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

35 Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con el ácido 4'-metil-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,99$  y  $1,05$  min;  $[M+H]^+ = 512$ .

**Ejemplo 57**

**(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

40 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-

imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,96$  y  $1,01$  min;  $[M+H]^+ = 517$ .

#### Ejemplo 58

#### 5 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,95$  y  $1,01$  min;  $[M+H]^+ = 529$ .

#### Ejemplo 59

#### 10 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 4'-cloro-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 1,00$  y  $1,05$  min;  $[M+H]^+ = 533$ .

#### 15 Ejemplo 60

#### 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico (1S,2S,5R)-[3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

20 CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 485$ .

#### Ejemplo 61

#### (1S,2S,5R)-[3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

25 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 485$ .

#### Ejemplo 62

#### (1S,2S,5R)-[3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

30 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 3'-metil-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,97$  min.;  $[M+H]^+ = 499$ .

#### Ejemplo 63

#### 35 (1S,2S,5R)-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 3'-metoxi-bifenil-2-carboxílico comercialmente disponible.

CL-EM:  $t_R = 0,94$  y  $1,01$  min;  $[M+H]^+ = 515$ .

#### Ejemplo 64

**(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con el ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico comercialmente disponible.

5 CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 506$ .

**Ejemplo 65****(1S,2S,5R)-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

10 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 524$ .

**Ejemplo 66****(1S,2S,5R)-[3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

15 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 534$ .

**Ejemplo 67****(1S,2S,5R)-[3-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

20 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 540$ .

**Ejemplo 68**

25 **(1S,2S,5R)-[3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 574$ .

30 **Ejemplo 69**

(1S,2S,5R)-[3-[2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

35 CL-EM:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 521$ .

**Ejemplo 70****(1S,2S,5R)-[3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

40 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-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:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 525$ .

#### Ejemplo 71

**(1S,2S,5R)-[3-(2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

- 5 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 507$ .

#### Ejemplo 72

- 10 **(1S,2S,5R)-(7-metil-3-[2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 535$ .

#### Ejemplo 73

- 15 **(1S,2S,5R)-(7-metil-3-[2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+ = 539$ .

- 20 **Ejemplo 74**

**(1S,2S,5R)-(7-metil-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico con ácido 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

- 25 CL-EM:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 539$ .

#### Ejemplo 75

**(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carboxílico**

- 30 preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carboxílico con ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 506$ .

#### Preparación de Ejemplos (procedimiento general II)

El compuesto del siguiente ejemplo ha sido preparado usando el procedimiento general II descrito anteriormente.

#### Ejemplo 76

- 35 **(1S,2S,5R)-2-metil-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-isonicotinamida**

Preparado mediante reacción de la [(1S,2S,5R)-2-aminometil-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-il]-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metil-isonicotínico.

CL-EM:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 489$ .

**Ejemplo 77****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico**

5 preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico (preparado de acuerdo con el esquema 15).

CL-EM:  $t_R = 1,05$  min;  $[M+H]^+ = 550,09$

**Ejemplo 78****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-benzofuran-4-carboxílico**

10 Preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 3-metil-benzofuran-4-carboxílico (preparado de acuerdo con el esquema 14).

CL-EM:  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+ = 550,05$

**Ejemplo 79****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico**

15 preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,01$  min;  $[M+H]^+ = 537,99$

**Ejemplo 80****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico**

20 Preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+ = 553,97$

**Ejemplo 81****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico**

preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido benzotiazol-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el esquema 13).

30 CL-EM:  $t_R = 1,02$  min;  $[M+H]^+ = 553,07$

**Ejemplo 82****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol-2,1-*b*-tiazol-7-carboxílico**

35 preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-metil-pirrol-2,1-*b*-tiazol-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el esquema 12).

CL-EM:  $t_R = 0,99$  min;  $[M+H]^+ = 554,86$

**Ejemplo 83****(1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico**

40 preparado mediante reacción de la (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-

tiazol-4-il)-metanona con ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 536,06$

#### Ejemplo 84

#### 5 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Preparado mediante reacción de (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 1,02$  min;  $[M+H]^+ = 550,12$

#### Ejemplo 85

#### 10 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico

Preparado mediante reacción de (1S,2S,5R)-(2-aminometil-7,7-difluoro-3-aza-biciclo[3.3.0]-oct-3-il)-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-il)-metanona con ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+H]^+ = 556,04$

## 15 II. Ensayos biológicos

### Ensayos *in vitro*

La actividad antagonista del receptor de orexina de los compuestos de la fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

#### Mediciones de calcio intracelular:

20 Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de la orexina-1 humano y el receptor de la orexina-2 humanos, respectivamente, en medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contenía 300  $\mu\text{g/ml}$  de G418, 100 U/ml de penicilina, 100  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomycin y suero fetal de ternera inactivado por calor (FCS) al 10%. Las células se sembraron a 20.000 células/pocillo en placas estériles negras de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner). Las placas sembradas se incubaron toda la noche a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>.

25 Se preparó orexina-A humana como un agonista en forma de una solución madre 1 mM en MeOH:agua (1:1), diluida en HBSS que contenía 0,1% de seroalbúmina bovina (BSA), NaHCO<sub>3</sub>: 0,375g/l y HEPES 20 mM para uso en el ensayo a una concentración final de 3 nM.

30 Los antagonistas se prepararon en forma de una solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyeron en placas de 384 pocillos usando DMSO, seguido de una transferencia de las diluciones en HBSS que contenía 0,1% de seroalbúmina bovina (BSA), NaHCO<sub>3</sub>: 0,375g/l y HEPES 20 mM. El día del ensayo, se agregaron a cada pocillo 50  $\mu\text{l}$  del tampón de tinción (HBSS que contenía 1% de FCS, HEPES 20 mM, NaHCO<sub>3</sub>:0,375g/l, probenecid 5 mM (Sigma) y 3  $\mu\text{M}$  del indicador fluorescente de calcio fluo-4 AM (solución madre 1 mM en DMSO, que contenía 10% de pluronic). Las placas de 384 pocillos se incubaron durante 50 minutos a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>, seguido de equilibrado a temperatura ambiente durante 30-120 minutos antes de la medición.

35 En el Lector de Placas de Imagen Fluorescente (FLIPR2 o FLIPR Tetra, Molecular Devices), se añadieron antagonistas a la placa en un volumen de 10  $\mu\text{l}$ /pocillo, se incubaron durante 10 minutos, y finalmente, se agregaron 10  $\mu\text{l}$ /pocillo del agonista. La fluorescencia para cada pocillo se midió a intervalos de 1 segundo y la altura de cada pico de fluorescencia se comparó con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A 3 nM con vehículo en lugar del antagonista. Para cada antagonista se determinó el valor de CI<sub>50</sub> (la concentración del 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 el ajuste de la velocidad de extracción con pipeta y el régimen de división celular. Los valores de CI<sub>50</sub> calculados de los compuestos pueden fluctuar dependiendo del funcionamiento del ensayo celular diario. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas para los expertos en la materia.

45 Las actividades antagonistas (valores de CI<sub>50</sub>) de todos los compuestos de ejemplo están en el intervalo de 2-1640 nM con respecto al receptor OX<sub>1</sub> y en intervalo de 3-2516 nM con respecto al receptor OX<sub>2</sub>. Las actividades antagonistas de los compuestos seleccionados se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	CI <sub>50</sub> de OX <sub>1</sub> (nM)	CI <sub>50</sub> de OX <sub>2</sub> (nM)
6	59	114
7	12	13
11	7	9
19	77	47
25	24	48
33	8 <sup>1)</sup>	17 <sup>1)</sup>
36	44 <sup>1)</sup>	262 <sup>1)</sup>
51	33 <sup>1)</sup>	94 <sup>1)</sup>
60	16 <sup>1)</sup>	21 <sup>1)</sup>
70	17 <sup>1)</sup>	20 <sup>1)</sup>
79	8 <sup>2)</sup>	20 <sup>2)</sup>
81	6 <sup>2)</sup>	10 <sup>2)</sup>
85	7 <sup>2)</sup>	18 <sup>2)</sup>

Los valores en la tabla 1 se midieron usando FLIPR2 o usando

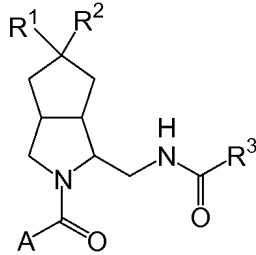
<sup>1)</sup> FLIPR Tetra, condiciones no optimizadas;

<sup>2)</sup> FLIPR Tetra, condiciones optimizadas.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

en la porque

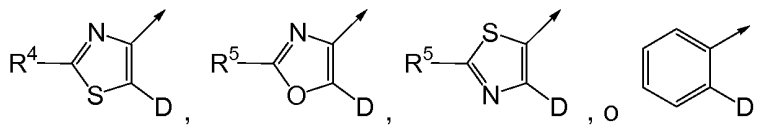
R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o flúor;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o flúor;

10 R<sup>3</sup> representa arilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno;

o heteroarilo, el cual está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo;

A representa



15

R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

D representa arilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, y halógeno;

o una sal de tal compuesto.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

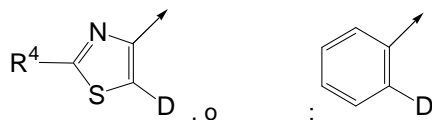
25 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

o una sal de tal compuesto.

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

A representa



5 o una sal de tal compuesto.

4. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R<sup>4</sup> representa metilo, o -NH<sub>2</sub>;

o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

10 D representa fenilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, y halógeno

o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

15 R<sup>3</sup> representa fenilo, que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, y halógeno 2,3-dihidro-benzofuranilo; un grupo benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo; o un grupo isoxazolilo, piridilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoisotiazolilo, o un grupo imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, en el que los grupos están no sustituidos, mono-, di-, o tri-sustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, y trifluorometilo;

20 o una sal de tal compuesto.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en:

(1*S*,2*S*,5*R*)-[3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

25 benzo[*d*]isotiazol-3-carboxílico;

(1*S*,2*S*,5*R*)-3-bromo-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida;

(1*S*,2*S*,5*R*)-3-cloro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida;

30 (1*S*,2*S*,5*R*)-3-fluoro-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida;

(1*S*,2*S*,5*R*)-3-metoxi-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida;

35 (1*S*,2*S*,5*R*)-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;

(1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-benzamida;

(1*S*,2*S*,5*R*)-*N*-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-3-trifluorometoxi-benzamida;

ES 2 371 514 T3

	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico;	
5	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico;	
10	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-5-bromo- <i>N</i> -[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-	
	nicotinamida;	
	(1S,2S,5R)-5-cloro- <i>N</i> -[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-	
	nicotinamida;	
15	(1S,2S,5R)-5-metil- <i>N</i> -[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-	
	nicotinamida;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido benzofuran-4-carboxílico;	
20	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;	
25	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 1-metil-indazol-3-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;	
30	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido benzo[ <i>d</i> ]isoxazol-3-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-2-metil- <i>N</i> -[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-	
	isonicotinamida;	
	(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	ácido
	benzo[ <i>d</i> ]isoxazol-3-carboxílico;	
35	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido benzo[ <i>d</i> ]isotiazol-3-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol-5-carboxílico;	
40	(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	ácido
	imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol-5-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	
	ácido imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol-6-carboxílico;	
	(1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5- <i>m</i> -tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del	ácido 6-
	metil-imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol-5-carboxílico;	

- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 5 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 10 (1S,2S,5R)-{3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 15 (1S,2S,5R)-{3-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 20 (1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-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]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 25 (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 30 (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 35 (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

- (1S,2S,5R)-[3-(2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[3-(bifenil-2-carbonil)-7-metil-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 5 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 10 (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7-metil-3-(4'-cloro-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 15 (1S,2S,5R)-[3-(bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 20 (1S,2S,5R)-[3-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[3-(3'-metoxi-bifenil-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[3-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 25 (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 30 (1S,2S,5R)-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{3-[2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 35 (1S,2S,5R)-{3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[3-(2-amino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- 40 (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-amino-5-(3-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-{7-metil-3-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-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[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- 5 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico;
- 10 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol-2,1-*b*]tiazol-7-carboxílico;
- 15 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico;
- (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-indazol-3-carboxílico; y
- 20 (1S,2S,5R)-[7,7-difluoro-3-(2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-3-aza-biciclo[3.3.0]oct-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;
- o una sal de tal compuesto.
8. 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.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.
- 25
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos de sueño, síndromes relacionados con el estrés, de uso, abuso, búsqueda o reinstauración de sustancias psicoactivas, de las disfunciones cognitivas en la población sana y de trastornos psiquiátricos y neurológicos, de
- 30
11. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos de sueño, síndromes relacionados con el estrés, de uso, abuso, búsqueda o reinstauración de sustancias psicoactivas, de las disfunciones cognitivas en la población
- 35
- saludable y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la alimentación o de la bebida.