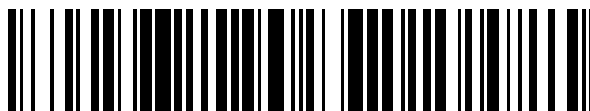


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 699**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09711685 .9**
96 Fecha de presentación: **19.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2247586**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **Derivados de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano**

30 Prioridad:
21.02.2008 WO PCT/IB2008/050622

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.07.2012

73 Titular/es:
Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:
AISSAOUI, Hamed;
BOSS, Christoph;
KOBERSTEIN, Ralf;
SIFFERLEN, Thierry y
TRACHSEL, Daniel

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 385 699 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano

La presente invención se refiere a derivados de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano de la fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados incluyendo procesos para la preparación de los compuestos, composiciones de productos farmacéuticos que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I), y en especial a su uso como antagonistas del receptor de orexina.

Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B o OX-B) son nuevos neuropéptidos encontrados 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. *et al.*, Cell, **1998**, 92, 573-585). Las orexinas son producidas en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se enlazan con receptores acoplados con la proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor de orexina-1 (OX₁) es selectivo para OX-A. y el receptor de orexina-2 (OX₂) tiene la capacidad de formar un enlace con OX-A. así como con OX-B. Se encontró que las orexinas estimulan la ingesta de alimentos en ratas sugiriendo que estos péptidos desempeñan un papel como mediadores en el mecanismo central de respuesta que regula el comportamiento de alimentación (Sakurai T. *et al.*, Cell, **1998**, 92, 573-585). Por otra parte, también se observó que las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia abriendo nuevos enfoques terapéuticos para la narcolepsia, así como para el insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R.M. *et al.*, Cell, **1999**, 98, 437-451).

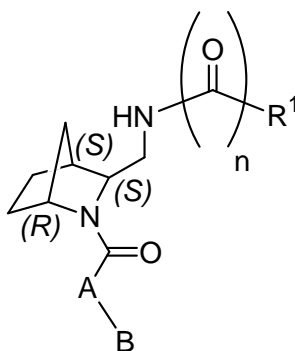
Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de los mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías como se sabe a partir de la literatura.

La presente invención provee derivados de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano, que son antagonistas no peptídicos de receptores de orexina humanos. Estos compuestos son en particular de uso potencial para el tratamiento de p. ej. trastornos alimenticios, trastornos de bebida, trastornos del sueño, o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Hasta ahora, se conoce que varios compuestos de bajo peso molecular tienen un potencial como antagonistas de específicamente a OX₁ o OX₂, o de ambos receptores al mismo tiempo. Los derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de orexina se revelaron en la WO01/096302. Los derivados de aminas N-arilo cíclicas se revelaron en la WO02/090355.

La presente invención por primera vez describe a derivados de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano como antagonistas del receptor de orexina.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) donde los centros estereogénicos presentan una configuración (1R,3S,4S) absoluta



Fórmula (I)

en la que

A representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro;

B representa un grupo arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y halógeno; o B representa un grupo benzo[1,3]dioxolilo.

n representa el número entero 0 o 1;

R¹ representa heterociclilo, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR⁴R⁵; o

5 R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo cromanilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo; donde dichos grupos no están sustituidos, están mono- o disustituidos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno;

R² representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

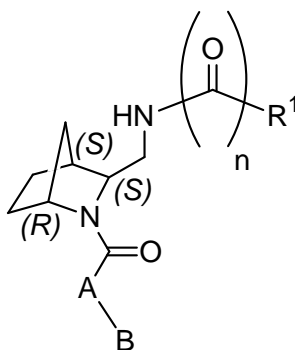
R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

o R² y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidina;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

15 R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄).

2) Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), cuyos compuestos también son compuestos de la fórmula (I_P), donde los centros estereogénicos presentan una configuración (1R,3S,4S) absoluta:



Fórmula (I_P)

20

donde

A representa arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro;

25

B representa un grupo arilo o heterociclilo, donde el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y halógeno;

30

n representa el número entero 0 o 1;

R¹ representa heterociclilo, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR⁴R⁵; o

35 R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo cromanilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo; donde dichos grupos no están sustituidos, están mono- o disustituidos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno;

40

R² representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

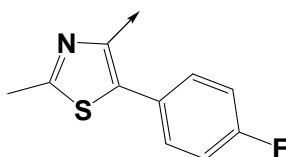
R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄).

- 5 La invención también se refiere a sales, en especial a sales aceptables para uso farmacéutico, de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden así estar presentes como mezclas de estereoisómeros o de preferencia como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera usual para una persona experta en la materia.

10

En esta solicitud de patente, una flecha indica el punto de enlace del radical representado. Por ejemplo, el radical representado a continuación



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

- 15 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, de preferencia flúor o cloro, de mayor preferencia flúor.

El término "alquilo (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, N-butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter-butilo. Son de preferencia metilo y etilo. De mayor preferencia es metilo.

- 20 El término "alquinilo (C₂₋₆)", solo o en combinación, significa un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada con 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo (C₂₋₆) son etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-pentinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo o 1-hexinilo. De preferencia es etinilo.

- 25 El término "cicloalquilo (C₃₋₆)", solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃₋₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. De preferencia es ciclopropilo.

El término "alcoxi (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-(C₁₋₄)-O- en el cual el término "alquilo (C₁₋₄)" tiene el significado que se ha indicado previamente, tal como metoxi, etoxi, N-propoxi, isopropoxi, N-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi o ter-butoxi. Son de preferencia metoxi y etoxi. De mayor preferencia es metoxi.

- 30 El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. De preferencia es un grupo fenilo. El grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió explícitamente.

35 Cuando "A" representa "arilo" el término significa que el grupo antes mencionado que no está sustituido (de preferencia) o está mono- o disustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro. De manera notable, los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), -NR²R³, halógeno, y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro. De preferencia, los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), y -NR²R³. En un ejemplo preferido donde "A" representa "arilo", fenilo no está sustituido. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "A" también está sustituido con el sustituyente "B", donde B de preferencia está enlazado en posición orto hasta el punto de enlace del grupo carbonilo que enlaza A al resto 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano.

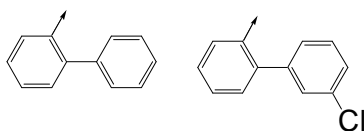
45 Cuando "B" representa "arilo" el término significa que el grupo antes mencionado que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y

halógeno. De manera notable, los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y halógeno. Los ejemplos preferidos donde "B" representa "arilo" son fenilo no sustituido o fenilo mono-, di- o trisustituido (de preferencia fenilo no sustituido, fenilo mono- o disustituido, en especial de preferencia fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido), donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "B" está unido al sustituyente "A".

Los ejemplos donde "B" representa "arilo" son fenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo y 3-bromo-4-fluorofenilo. Los ejemplos preferidos son fenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo y 3-bromo-4-fluorofenilo. Además de los grupos antes indicados, otros ejemplos son 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3-trifluorometoxifenilo.

Cuando "A" y "B" ambos representen "arilo" la combinación "A-B" de preferencia significa un grupo bifenilo que no está sustituido o está mono- o disustituido para "A" y no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido para "B", donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. Los ejemplos preferidos donde "A" y "B" representan ambos a "arilo" son grupos bifenilo que no están sustituidos (de preferencia) o están mono- o disustituidos para "A" y no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos, están mono- o disustituidos) para "B", donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄) y halógeno. De preferencia especial, los ejemplos donde "A" y "B" representan ambos a "arilo" son grupos bifenilo que no están sustituidos para "A" y están mono-sustituidos para "B", donde el sustituyente es halógeno.

Los ejemplos de una tal combinación "A-B" son:

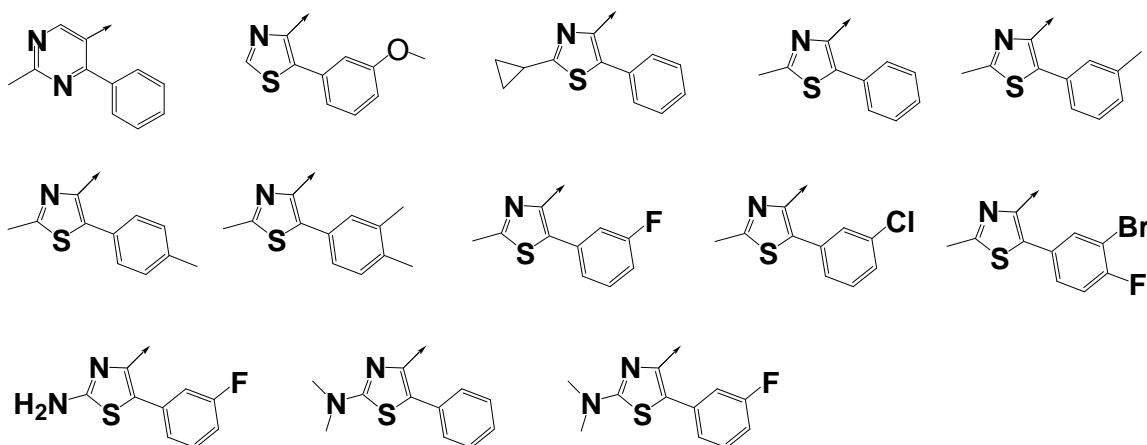


El término "heterociclilo", solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo o imidazo[2,1-b]tiazolilo. Los grupos heterociclilo antes mencionados no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos como se definió explícitamente.

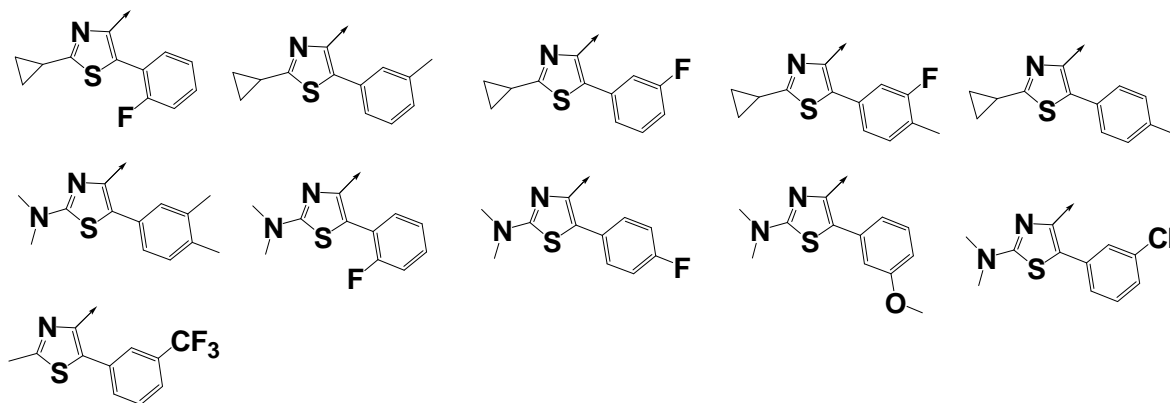
Cuando "A" representa "heterociclilo" el término significa los grupos heterociclilo antes mencionados que no están sustituidos o están mono- o disustituidos (de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos) donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro. De manera notable, los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro. De preferencia los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), y -NR²R³. En otra realización de preferencia, en caso que "A" represente a "heterociclilo" el término significa un grupo heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros (de preferencia de 5 miembros) como se definió antes (tal como pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiofenilo, o tiazolilo (de modo extraordinario pirimidinilo, oxazolilo o tiazolilo); en especial pirimidinilo o tiazolilo; de mayor preferencia tiazolilo, en especial tiazol-4-ilo) que no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se seleccionó del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄) y NR²R³. Los ejemplos preferidos donde "A" representa a "heterociclilo", el heterociclilo no está sustituido o es heterociclilo mono-sustituido como se mencionó antes, donde el sustituyente se seleccionó de alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y NR²R³. En una realización subordinada, en caso que A represente un grupo pirazinilo o un grupo tiofenilo, tal grupo de preferencia no está sustituido. Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "A" también está sustituido con el sustituyente "B", donde B de preferencia está enlazado en posición orto hasta el punto de enlace del grupo carbonilo que enlaza A con el resto 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano.

Los ejemplos particulares donde "A" representa "heterociclilo" son tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-tiazol-4-ilo, 2-dimetilamino-tiazol-4-ilo, 2-metil-etil-amino-tiazol-4-ilo, 2-dietilamino-tiazol-4-ilo, 2-metilamino-tiazol-4-ilo, 2-etilamino-tiazol-4-ilo, 2-(1-pirrolidino)-tiazol-4-ilo, 2-ciclopropil-tiazol-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, y 2-(2-metoxi-etoxi)-tiazol-4-ilo, donde B está enlazado en la posición 5 de los grupos tiazol-4-ilo anteriores; 2-metil-oxazol-4-ilo, donde B está enlazado en la posición 5 del grupo oxazol-4-ilo anterior; pirazin-2-ilo, donde B está enlazado en la posición 3 al grupo pirazin-2-ilo; 2-metil-pirimidin-5-ilo, donde B está enlazado en la posición 6 al grupo pirimidin-5-ilo; y tiofen-2-ilo, donde B está enlazado en la posición 3 del grupo tiofen-2-ilo anterior. En una realización subordinada, son ejemplos en particular tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-amino-tiazol-4-ilo, 2-dimetilamino-tiazol-4-ilo, y 2-ciclopropil-tiazol-4-ilo, donde B está enlazado en la posición 5 de los grupos tiazol-4-ilo anteriores. Son de preferencia 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-dimetilamino-tiazol-4-ilo y 2-ciclopropil-tiazol-4-ilo.

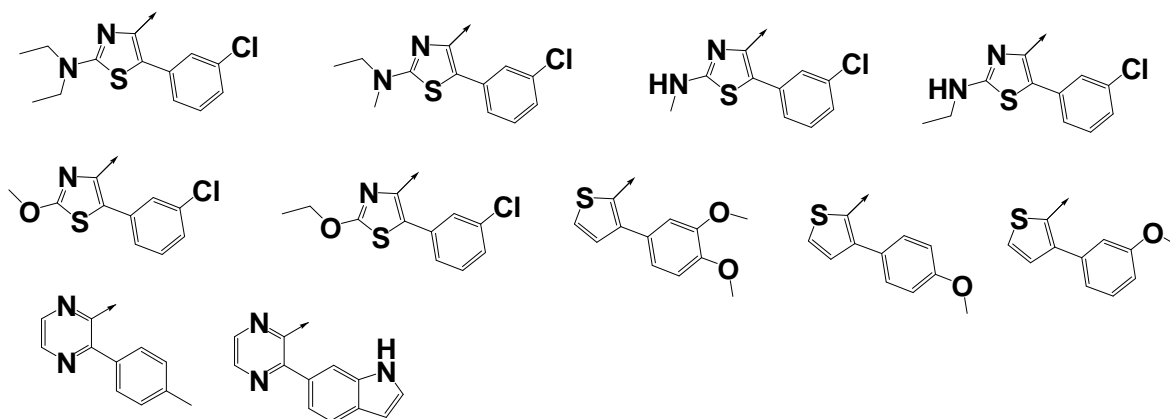
En una realización, los ejemplos particulares de grupos donde "A" representa "heterociclilo" y uno de los sustituyentes está representado por "B" son:



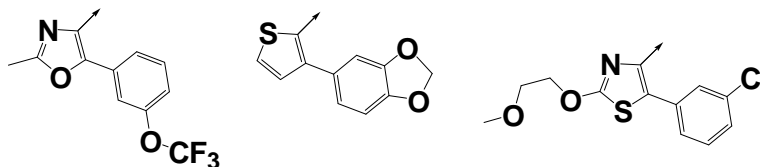
15 En otra realización y además de los grupos antes indicados, otros ejemplos de tales grupos son:



En otra realización y además de los grupos antes indicados, otros ejemplos de tales grupos son:



En otra realización y además de los grupos antes indicados, otros ejemplos de tales grupos son:



5 Cuando "B" represente "heterociclilo" el término significa los antes mencionados grupos heterociclilo que no están sustituidos (de preferencia) o están mono-, di- o trisustituidos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y halógeno. En especial, los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, y halógeno. Los ejemplos donde "B" representa "heterociclilo" son tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Además de los ejemplos antes indicados, un ejemplo particular es indanilo (de modo extraordinario indan-6-ilo). Además de los sustituyentes antes mencionados, el sustituyente "B" está unido al sustituyente "A".

15 Cuando R¹ represente "heterociclilo" el término significa los antes mencionados grupos heterociclilo que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos o mono- o disustituidos, en especial de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos) donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR⁴R⁵. En otra realización de preferencia, en caso que R¹ represente "heterociclilo", el término significa los antes mencionados grupos heterociclilo que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos) donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno. En otra realización de preferencia, en caso que R¹ represente "heterociclilo", el término significa los antes mencionados grupos heterociclilo que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos) donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄). En otra realización de preferencia, en caso que R¹ represente a "heterociclilo", el término significa los antes mencionados grupos heterociclilo que no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos) donde el sustituyente es metilo.

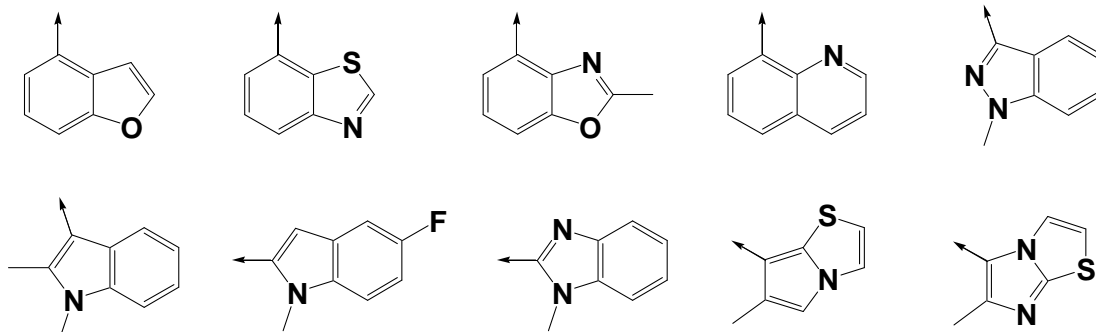
20 En otra realización, cuando n represente el número entero 1, los ejemplos de preferencia donde "R¹" representa "heterociclilo" no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos) heterociclilo; donde el heterociclilo se seleccionó del grupo constituido por isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; de modo extraordinario, el heterociclilo se seleccionó del grupo constituido por tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo y (en especial) imidazo[2,1-b]tiazolilo (en especial el heterociclilo se seleccionó de tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo y (en especial) imidazo[2,1-b]tiazolilo); donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.

30 En otra realización, cuando n represente el número entero 1, los ejemplos particulares donde "R¹" representa a "heterociclilo" son pirazol-3-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, benzofuran-4-ilo, indazol-3-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzisoxazol-3-ilo, benzotiazol-7-ilo, quinolin-8-ilo, pirrolo[2,1-b]tiazol-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo e imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo (en especial imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo). Además de los ejemplos antes indicados, otros ejemplos son 5-etil-3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-etil-5-metil-isoxazol-4-ilo, quinoxalin-5-ilo, y benzo[d]isotiazol-3-ilo. Los antes mencionados grupos heterociclilo no están sustituidos, están mono-, di- o trisustituidos (de preferencia no están sustituidos o están mono-sustituidos), donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.

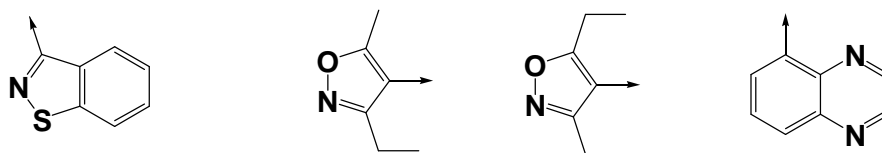
40 En particular, los antes mencionados grupos "heterociclilo" como los que se usaron para el sustituyente "R¹" de preferencia están sustituidos del siguiente modo: los grupos pirazolilo están di-sustituidos con alquilo (C₁₋₄); los grupos indolilo no están sustituidos o están di-sustituidos en forma independiente con alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo) o halógeno; los grupos benzofuranilo no están sustituidos; los grupos indazolilo no están sustituidos o están mono-sustituidos con alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); los grupos benzimidazolilo están mono- o disustituidos con alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); los grupos benzoxazolilo están mono-sustituidos con alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); los grupos benzisoxazolilo no están sustituidos; los grupos benzotiazolilo no están sustituidos; los grupos quinolinilo no están sustituidos; los grupos pirrolo[2,1-b]tiazolilo están mono-sustituidos con alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo); los grupos imidazo[1,2-a]piridinilo no están sustituidos; y los grupos imidazo[2,1-b] tiazolilo están

mono-sustituídos con alquilo (C_{1-4}) (en especial metilo); además, los grupos benzoisotiazolilo no están sustituidos; los grupos quinoxalino no están sustituidos; y los grupos isoxazolilo están di-sustituídos con alquilo (C_{1-4}).

Los ejemplos particulares donde R^1 representa "heterociclilo" son:



5 En otra realización, y además de los grupos antes indicados, otros ejemplos son:



En otra realización, cuando n represente el número entero 0, un ejemplo de preferencia donde " R^1 " representa "heterociclilo" es heterociclilo mono- o disustituído; donde el heterociclilo es pirimidilo (en especial pirimidin-2-ilo); donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, trifluorometilo y $-NR^2R^3$. En especial, dicho pirimidinilo está mono-sustituído con halógeno. Un ejemplo particular es 5-bromo-pirimidin-2-ilo.

10 Cuando R^1 sea diferente de "heterociclilo", presenta un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo cromanilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo. En especial presenta un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo. Los grupos antes mencionados como se usaron para el sustituyente R^1 no están sustituidos o están mono- o disustituídos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno. De preferencia el grupo antes mencionado no está sustituido o está mono-sustituido con alquilo (C_{1-4}). En particular, en caso que R^1 sea diferente de "heterociclilo", los antes mencionados grupos como se utilizaron para el sustituyente " R^1 " de preferencia están sustituidos de la siguiente manera: los grupos 4H-benzo[1,3]dioxinilo (en especial 4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo o 4H-benzo[1,3]dioxin-5-ilo) de preferencia no están sustituidos, o están mono-sustituidos en la posición 6 con fluro; los grupos 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo (en especial 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo) de preferencia no están sustituidos o están monosustituídos en el átomo de nitrógeno con metilo (en especial de preferencia: no están sustituidos); los grupos 2,3-dihidro-benzofuranilo (en especial 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo (de preferencia) o 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo), benzo[1,3]dioxolilo (en especial benzo[1,3]dioxol-4-ilo), 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo (en especial 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo), 2H-cromenilo (en especial cromen-5-ilo), cromanilo (en especial croman-5-ilo o croman-8-ilo), 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo (en especial 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-ilo), y 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo (en especial 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-ilo) de preferencia no están sustituidos.

El término " NR^2R^3 " como se utiliza en la fórmula (I) significa por ejemplo NH_2 y $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, $N(CH_2CH_3)_2$, $NH(CH_2CH_3)$, $N(CH_3)(CH_2CH_3)$, y 1-pirrolidino (en especial significa NH_2 y $N(CH_3)_2$).

El término " NR^2R^3 " como se utilizó para la fórmula (Ip) significa por ejemplo NH_2 y $N(CH_3)_2$.

35 El término " NR^4R^5 " significa por ejemplo NH_2 y $N(CH_3)_2$.

El término " $-NHSO_2$ -alquilo (C_{1-4})" significa por ejemplo $-NHSO_2-CH_3$.

El término " $-N(R^4)C(O)R^5$ " significa por ejemplo el grupo $-NHC(O)CH_3$.

El término "alcoxi (C_{1-4})-alcoxi (C_{1-4})" significa por ejemplo el grupo $CH_3-O-CH_2-CH_2-O-$.

A continuación se presentan otras realizaciones de la invención:

- 3) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las realizaciones 1) o 2), donde n representa el número entero 1.
- 4) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 3), donde
- 5 A representa fenilo o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el fenilo o heterociclilo no están sustituidos o están mono- o disustituidos en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³ y halógeno.
- 5) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 4), donde
- 10 B representa arilo, donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.
- 6) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 5), donde
- 15 R¹ representa heterociclilo, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno; o
- R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están mono- o disustituidos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.
- 20 7) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 6), donde
- 25 R¹ representa heterociclilo, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.
- 8) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), donde
- 30 A representa heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se seleccionó del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y NR²R³.
- 9) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), donde,
- 35 cuando R¹ represente heterociclilo, dicho heterociclilo se seleccionó de isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde dicho heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.
- 40 10) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), donde,
- 45 cuando R¹ represente heterociclilo, dicho heterociclilo se seleccionó de tiazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde dicho heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.
- 11) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7) o 9) a 10), donde
- 50 A representa un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo tiofenilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo pirazinilo (de modo extraordinario un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo pirimidinilo), donde dicho grupo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se seleccionó de alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄) y NR²R³.

- 12) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 11), donde
- A representa un grupo tiazolilo, donde dicho grupo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se seleccionó de alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y NR²R³.
- 5 13) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), 9) o 10), donde
- A representa un grupo fenilo, donde dicho grupo no está sustituido o está mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄).
- 14) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 7), 9) o 10), donde A representa un grupo fenilo no sustituido.
- 10 15) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 11), donde A representa un grupo pirimidilo, donde dicho grupo está mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄).
- 16) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 11), donde A representa un grupo pirazinilo no sustituido.
- 15 17) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 11), donde A representa un grupo tiofenilo no sustituido.
- 18) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 11), donde A representa un grupo oxazolilo, donde dicho grupo está mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄).
- 19) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1), 3), 4), o 6) a 19), donde
- 20 B representa fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno.
- 20) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 19), donde
- 25 B representa fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.
- 21) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 8) o 11) a 20), donde
- 30 R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están mono- o disustituidos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.
- 35 22) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 8) o 11) a 20), donde
- R¹ representa un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, donde dichos grupos no están sustituidos.
- 40 23) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20), donde,
- en caso que R¹ represente a heterociclilo, dicho heterociclilo se seleccionó de pirrolo[2,1-b] tiazolilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde dicho heterociclilo no está sustituido o está mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄).
- 45 24) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20), donde, en caso que R¹ represente heterociclilo, dicho heterociclilo es pirimidilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno.
- 25) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 20) o 24), donde, en caso que R¹ represente heterociclilo, dicho heterociclilo es pirimidilo que está mono-sustituido con halógeno.

26) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1), 2), 4) a 20), o 24) a 25), donde n representa el número entero 0.

27) En otra realización de la invención los ejemplos de compuestos de acuerdo con la realización 1) se seleccionaron del grupo constituido por:

- 5 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
 [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;
- 10 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 15 {(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
 [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 20 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [(1R,3S,4S)-2-(bifenil-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 30 [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 45 {(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico;

- [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 10 [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 15 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- 20 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del 2-metil-benzoxazol-4-carboxílico;
- 28) En otra realización, además de los compuestos que se indicaron en la realización 27), otros ejemplos de compuestos de acuerdo con la realización 1) se seleccionaron del grupo constituido por:
- {(R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 25 {(R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-etoxi-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 30 {(R,S,S)-[2-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,R,S)-2-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,R,S)-2-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 35 {(R,R,S)-2-[2-dimetilamino-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,R,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 40 {(R,R,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-(etil-metil-amino)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(3-p-tolil-pirazin-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 45 {(1R,3S,4S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

- {(1R,3S,4S)-2-[3-(3-metoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 5 [(1R,3S,4S)-2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofen-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 10 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 15 [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-ciclopropil-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 20 [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-etilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 25 {(1R,3S,4S)-2-[2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico;
- 30 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 5-etil-3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido quinoxalin-5-carboxílico;
- 35 {(1R,3S,4S)-2-[3-(1H-indol-6-il)-pirazin-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1S,3R,4R)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 40 [(1S,3R,4R)-2-(2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1S,3R,4R)-2-[2-(etil-metil-amino)-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1S,3R,4R)-2-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 45 {(1S,3R,4R)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{(1S,3R,4R)-2-[2-dietilamino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

5 {(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{(1S,3R,4R)-2-[2-(etil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

10 [(1S,3R,4R)-2-(2-dimetilamino-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; y

{(1S,3R,4R)-2-[2-dietilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

15 También son parte de la invención los compuestos de la fórmula (I) y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

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

20 Cuando se usa la forma del plural para los compuestos, las sales, las composiciones de productos farmacéuticos, las enfermedades o similares, se deja sentado que también se incluye un compuesto, una sal, una enfermedad o similares individuales.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico pueden usarse como medicamentos, p. ej. en la forma de composiciones de productos farmacéuticos para la administración entérica o parenteral.

25 Otro aspecto de la invención es una composición de producto farmacéutico que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y un material como vehículo aceptable para uso farmacéutico.

30 La producción de las composiciones de productos farmacéuticos puede efectuarse de un modo que será usual para cualquier persona experta en la materia (véase, por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al llevar los compuestos de fórmula (I) o sus sales aceptables para uso farmacéutico, de modo opcional en combinación con otras sustancias valiosas para uso terapéutico, a una forma galénica de administración junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, en caso deseado, con adyuvantes farmacéuticos usuales.

35 La presente invención también se refiere a un proc para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionado aquí que comprende administrar a un individuo una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I).

40 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo constituido por trastornos distímicos incluyendo depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectiva, todo tipo de trastornos maniaco-depresivos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, delirio persecutorio, trastornos de ajuste y toda clase trastornos de personalidad; trastornos esquizo-afectivos; trastornos de ansiedad incluyendo ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de estrés postraumático, ataques de pánico, todo tipo de ansiedad fóbica y evitación; ansiedad por separación; cualquier uso, abuso, búsqueda y reincorporación de sustancias psicoactivas; 45 todo tipo de adicciones psicológicas o físicas, trastornos disociativos incluyendo síndromes de personalidad múltiple y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductiva; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia y abstinencia de narcóticos; riesgo anéstenico aumentado, receptividad anestésica; disfunciones adreno-hipotalámicas; ritmos biológicos y circadianos alterados; perturbaciones del sueño asociadas con enfermedades tal como trastornos neurológicos incluyendo dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; apnea de sueño; 50 narcolepsia; síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todo tipo de insomnios y parasomnios idiopáticos; trastornos del horario de sueño-vigilia incluyendo descompensación horaria (jet-lag); todo tipo de demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales del envejecimiento; todo tipo de amnesia; retardo mental grave; disquinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos del movimiento; disquinesias espontáneas

e inducidas por medicamentos; trastornos neurodegenerativos incluyendo la enfermedad de Huntington, la enfermedad Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; traumatismo de la espina dorsal; traumatismo craneano; hipoxia perinatal; pérdida de la audición; tinnitus; enfermedades de desmielinización; enfermedades de nervios espinales y craneanos; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos de crisis; crisis de ausencia, convulsiones complejas parciales y generalizadas; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefalea; trastornos de dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor urente, dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome del dolor regional complejo I y II; dolor artrítico, dolor por lesiones del deporte; dolor de muelas; dolor relacionado con infecciones p. ej. debido a VIH; dolor posquimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor postoperatorio; neuralgia; osteoartritis; condiciones asociadas con dolor visceral tal como síndrome de intestino irritable; trastornos alimenticios; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos incluyendo anoxia cerebral, neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación o trastornos de bebida; trastornos somatoformes incluyendo hipocondriasis; vómitos/náuseas; emesis; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman (anosmia); menor tolerancia de la glucosa; disquinesias de la motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas; enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, crisis febriles, deficiencia del crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales, adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata, endometrial, de mama, de colon; todo tipo de disfunciones testiculares, control de fertilidad; anomalía de las hormonas reproductivas; calores; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todo tipo de dermatitis, acné y quistes, disfunciones de glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares; enfermedades cardíacas y pulmonares, falla cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; dislipidemias, hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoporosis; angina pectoris; infarto del miocardio; arritmias, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; apoplejía isquémica o hemorrágica; todo tipo de trastornos cerebrovasculares incluyendo hemorragias subaracnoides, apoplejía isquémica y hemorrágica y demencia vascular; falla renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer de riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones generales del sistema de orexina.

Los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para su uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo constituido por todo tipo de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, del uso y abuso de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de alimentación o de bebida.

Puede establecerse que los trastornos alimenticios comprenden disfunción metabólica; alteración del control del apetito obesidad compulsiva; emeto-bulimia o anorexia nerviosa. La ingestión de alimentos patológicamente modificada puede resultar de perturbaciones del apetito (atracción o aversión por alimentos); equilibrio energético alterado (ingesta vs. desgaste); percepción perturbada de la calidad de los alimentos (elevado contenido graso o carbohidratos, elevada palatabilidad); perturbación de la disponibilidad de los alimentos (dieta o privación irrestricta) o pérdida del equilibrio hídrico. Los trastornos de bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los demás tipos de excesiva ingestión de líquidos. Los trastornos del sueño incluyen todo tipo de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de excesiva somnolencia, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas de sueño; síndrome de descompensación horaria (jet-lag); síndrome de trabajo por turnos, síndrome de fase retrasada o anticipada de sueño o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios han de comprender trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente de insomnio crónico; insomnio pasajero circunstancial (nuevo entorno, ruido) o insomnio de corta duración debido a estrés; pena, dolor o enfermedad. El insomnio también incluye síndromes relacionados con el estrés incluyendo trastornos de estrés post-traumático así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad tal como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico y todo tipo de ansiedad fóbica y evitación; el uso, abuso, la búsqueda y la reincorporación de sustancias psicoactivas se definen como todo tipo de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados. Las disfunciones cognitivas incluyen todo tipo de déficit de atención, aprendizaje y funciones de memoria que se manifiestan en forma pasajera o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o de edad avanzada, y también se manifiestan en forma pasajera o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

En otra realización de preferencia de la invención los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo constituido por trastornos del sueño que comprende todo tipo de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de excesiva somnolencia, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas de sueño, síndrome de descompensación horaria (jet-lag), síndrome de trabajo por turnos, síndrome de fase retrasada o anticipada de sueño o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

En otra realización de preferencia de la invención, los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionadas del grupo constituido por disfunciones cognitivas que comprende todo tipo de déficit de funciones de atención, aprendizaje y memoria que se en forma pasajera o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o de edad avanzada, y también se manifiestan en forma pasajera o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

En otra realización de preferencia de la invención, los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionadas del grupo constituido por trastornos alimenticios que comprenden disfunción metabólica; alteración de la regulación del control del apetito; obesidad compulsiva; emeto-bulimia o anorexia nerviosa.

- 5 En otra realización de preferencia de la invención, los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionadas del grupo constituido por uso y abuso de sustancias psicoactivas que comprenden todo tipo de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relacionados.

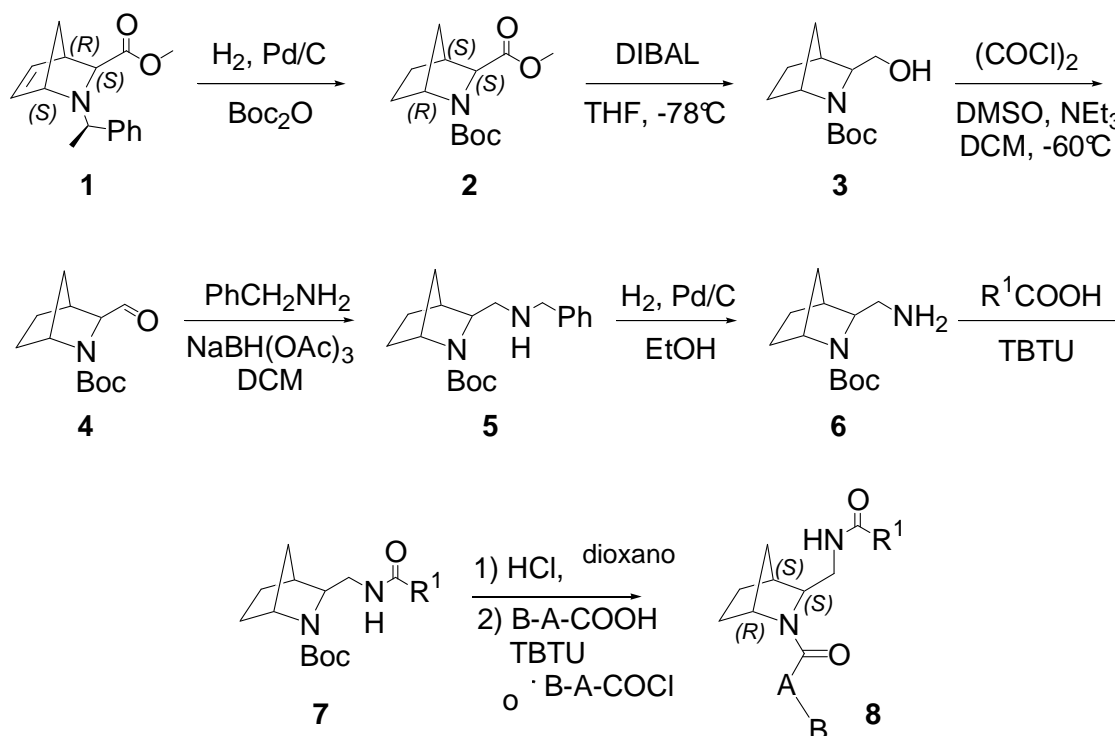
- 10 Además, las preferencias cualesquiera indicadas para los compuestos de la fórmula (I) (ya sea por los compuestos propiamente dichos, las sales de los mismos, las composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, los usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de la fórmula (I_p).

- 15 Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones bosquejadas en los esquemas a continuación, donde A, B, n y R¹ son como se ha definido para la fórmula (I). Los compuestos obtenidos también pueden ser convertidos en sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos de una manera *per se* conocida.

En general, puede realizarse todo tipo de transformaciones químicas de acuerdo con las metodologías estándar bien conocidas, como se describen en la literatura o se describen en los procedimientos a continuación.

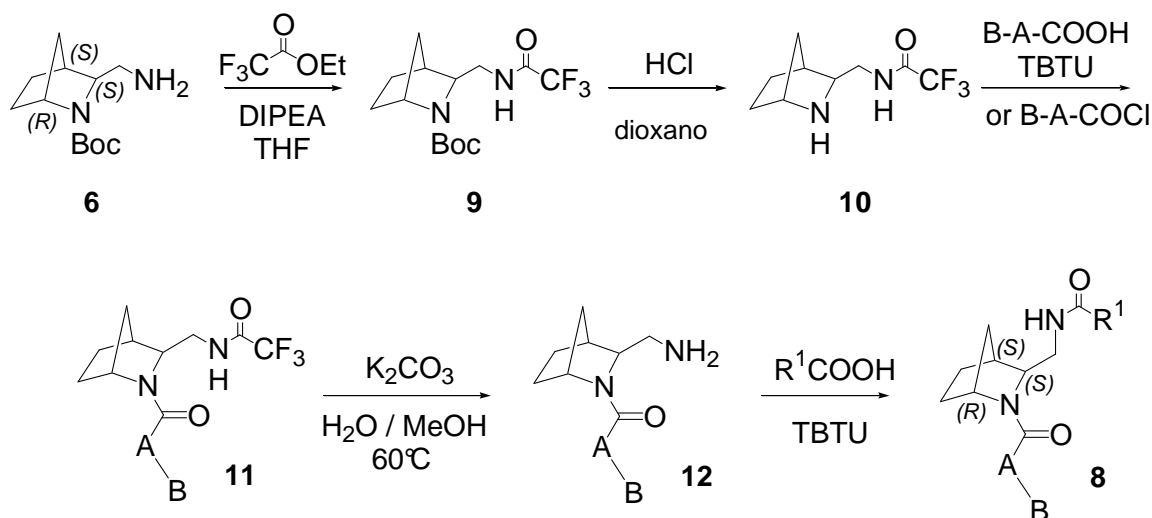
20 **Preparación de compuestos de la fórmula (I):**

El éster metílico del ácido (1S,3S,4R)-2-((R)-1-Phenil-etil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-5-eno-3-carboxílico (1) puede sintetizarse de acuerdo con un procedimiento de la literatura (N. Hashimoto, H. Yasuda, M. Hayashi, Y. Tanabe *Org. Proc. Res. Dev.*, 2005, 9, 105-109); la configuración de los estereocentros es asignada de acuerdo con esta referencia. Puede realizarse la sustitución del grupo de protección por *ter*-butoxi-carbonilo mediante la remoción del resto fenetilo de (1) bajo condiciones de hidrogenación (p. ej., H₂ y cantidades catalíticas de Pd/C) en presencia de Boc₂O. Mediante la reducción de la funcionalidad éster de (2) con, por ejemplo, DIBAL a bajas temperaturas puede obtenerse el alcohol (3) respectivo que puede ser oxidado al aldehído (4) mediante oxidación de Swern- o Dess-Martin. Después de la aminación reductora de (4) con bencilamina en presencia de un agente de reducción como triacetoxiborohidruro de sodio, puede eliminarse el grupo bencilo de (5) mediante hidrogenólisis para dar la amina primaria (6). La acilación de (6) con un ácido carboxílico R¹COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento como TBTU resultó en la formación de amidas (7), las que después de la remoción del grupo Boc bajo condiciones ácidas (p. ej. HCl en dioxano) pueden ser transferidas a compuestos de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de amida (p. ej., B-A-COOH, TBTU o B-A-COCl).



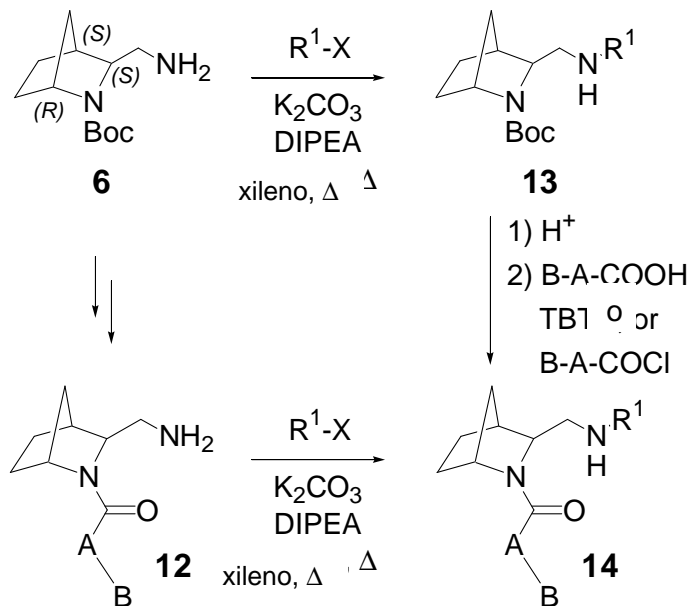
Esquema 1: Síntesis de compuestos de la fórmula (I)

Otra vía de preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede iniciarse con la protección de la amina (**6**) con trifluoroacetato de etilo en presencia de una base como DIPEA para dar amidas (**9**) que pueden ser desprotegidas de Boc con un ácido como HCl en un solvente como dioxano (*Esquema 2*). La amina obtenida (**10**) puede ser acoplada con un ácido carboxílico B-A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento como TBTU o con un cloruro ácido B-A-COCl en una amida (**11**). Después de la desprotección con por ejemplo K₂CO₃ o NaOH en mezclas de alcohol/agua, puede obtenerse la amina (**12**) que puede ser acoplada con un ácido carboxílico R¹COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento como TBTU a compuestos (**8**) de la fórmula (I).



10

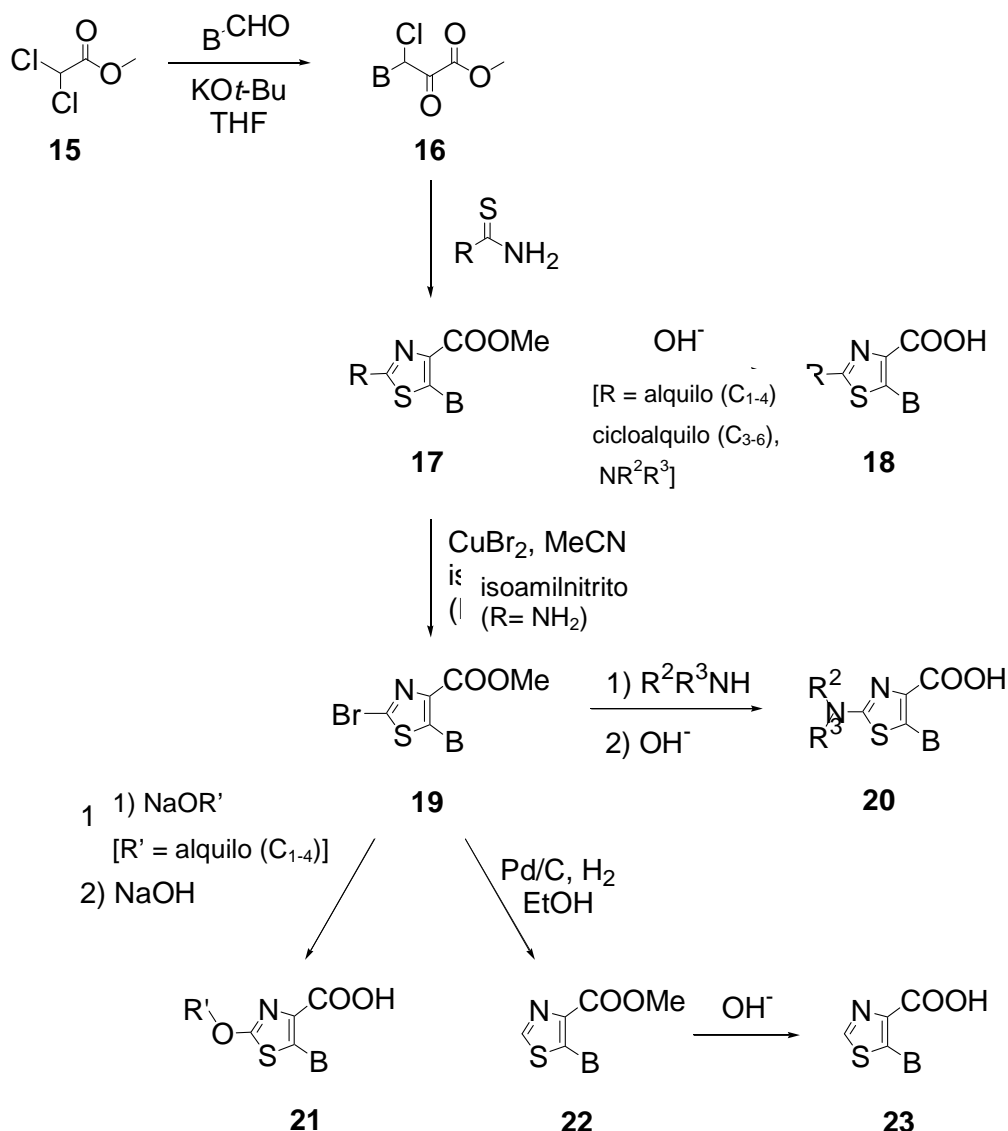
Esquema 2: Síntesis alternativa de compuestos de la fórmula (I)



Esquema 3: Síntesis alternativa de compuestos de la fórmula (I), donde n es igual a 0; X representa cloro o bromo

Los compuestos de la fórmula (I) en la que n es igual a 0 puede sintetizarse de acuerdo con uno de los caminos que se describieron en el *Esquema 3*. A partir del compuesto (**6**) protegido con Boc, se pueden obtener los compuestos (**13**) sustituidos con heterociclilo en una reacción de sustitución con por ejemplo cloruros o bromuros de heterociclilo en presencia de una base como K₂CO₃ y/o DIPEA a temperaturas elevadas. Después de la remoción del grupo de protección Boc catalizada con ácido, pueden obtenerse los compuestos (**14**) de la fórmula (I) mediante el acoplamiento de amida con el respectivo ácido carboxílico B-A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento como por ejemplo TBTU o mediante la reacción con un cloruro ácido como B-A-COCl en presencia de una base como DIPEA. En forma alternativa, los compuestos (**12**) pueden ser transferidos a los compuestos (**14**) de la fórmula (I) mediante la reacción de sustitución con por ejemplo cloruros o bromuros de heterociclilo en presencia de una base como K₂CO₃ y/o DIPEA a temperaturas elevadas.

Los derivados de ácido tiazol-4-carboxílico de la fórmula B-A-COOH pueden sintetizarse por ejemplo de acuerdo con el Esquema 4.



5 **Esquema 4:** Síntesis de derivados de ácido tiazol-4-carboxílico, donde R es alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) o NR²R³ y R' es alquilo (C₁₋₄)

10 Mediante la reacción de dicloroacetato de metilo (**15**; disponible en el mercado) con un aldehído en presencia de una base como *ter*-butóxido de potasio, pueden obtenerse los derivados éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (**16**) que puede ser transformado en una reacción con tioamidas [R = alquilo (C₁₋₄) o cicloalquilo (C₃₋₆)] a derivados tiazol sustituidos con 2-alquilo o 2-cicloalquilo (**17**) o en una reacción con tioureas (R = NR²R³) a derivados tiazol sustituidos con 2-amino (**17**). La saponificación de la función éster con una solución acuosa de p. ej. NaOH en un solvente como MeOH resulta en la formación de los ácidos carboxílicos deseados (**18**, R = alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) o NR²R³). Los derivados de 2-bromo-tiazol (**19**) pueden por ejemplo obtenerse mediante la reacción del respectivo derivado de 2-amino-tiazol (**17**, R = NH₂) con isoamilnitrito en presencia de bromuro de cobre(II). Los derivados éster (**19**) pueden transferirse a derivados tiazol (**20**) sustituidos con 2-amino mediante la reacción de **19** con aminas HNR²R³ y la saponificación subsiguiente. Ello también pueden ser transferidos a análogos (**21**) sustituidos con 2-alcoxi mediante la reacción con alcóxido de sodio y la saponificación subsiguiente con Solución de NaOH. Además, los compuestos (**23**) que no están sustituidos en la posición 2, pueden sintetizarse mediante la hidrogenación de **19** en presencia de paladio sobre carbón y la saponificación subsiguiente del intermediario éster (**22**).

20 Los aldehídos B-CHO están disponibles en el mercado o pueden ser sintetizados mediante procedimientos conocidos de la literatura como por ejemplo reducción del respectivo ácido carboxílico o sus derivados diferentes con un agente reductor, mediante la reducción del respectivo nitrilo o mediante oxidación de alcoholes bencílicos y

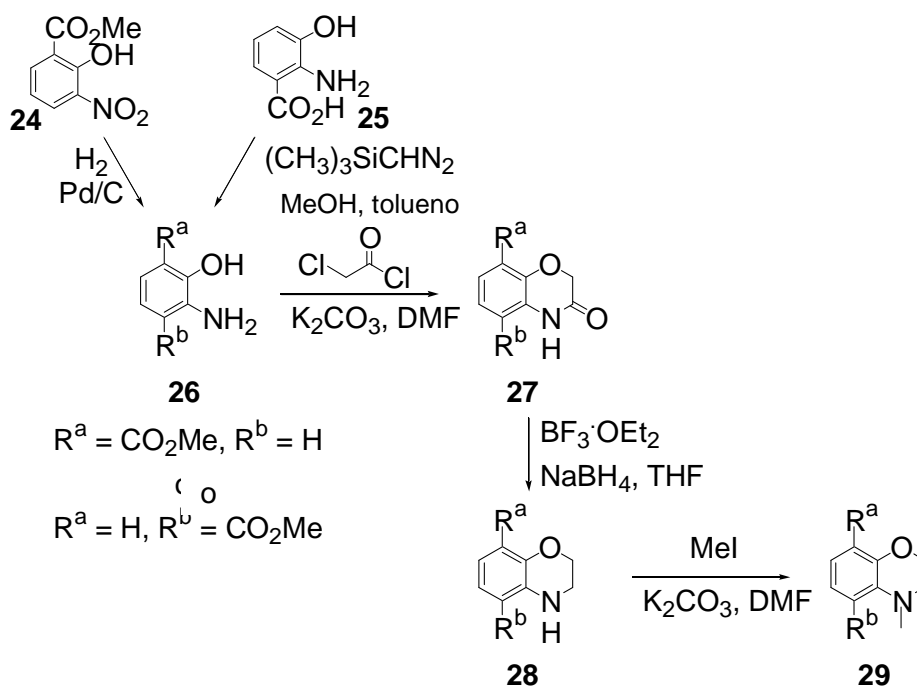
sus análogos heterocíclicos con agentes de oxidación (p. ej., : J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, John Wiley & Sons, p. 447–449, 919–920 y 1167–1171).

Las cicloalquil-(C₃₋₆)-tioamidas pueden ser sintetizadas mediante el tratamiento de cicloalquil-(C₃₋₆)-carboxamidas con el reactivo de Lawesson.

- 5 Los ácidos carboxílicos de la fórmula R¹-COOH están disponibles en el mercado o son bien conocidos en el arte (Lit. p. ej. WO2001/96302; T. Eicher, S. Hauptmann "The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, y Applications", 2nd Edition 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3).

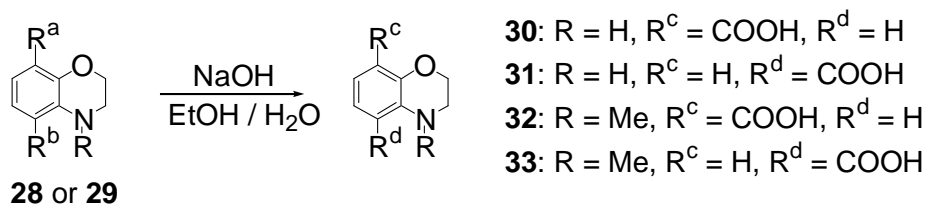
Los derivados de la fórmula R¹-COOH donde R¹ es benzo[1,4]oxazina pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 5.

- 10 Mediante hidrogenación de 3-nitrosalicilato de metilo (disponible en el mercado) en MeOH puede obtenerse éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-benzoico (**26**, R^a = COOMe, R^b = H). El regioisómero (**26**, R^a = H, R^b = COOMe) puede sintetizarse mediante la esterificación del ácido 3-hidroxiantranílico disponible en el mercado con (trimetilsilil)diazometano. La ciclación de uno de los ácidos amino-hidroxi-benzoicos (**26**) con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base como K₂CO₃ puede llevar a derivados de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**27**) que pueden reducirse a derivados de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**28**) con NaBH₄ en presencia de dietileterato de trifluoruro borónico. Los compuestos (**28**) pueden alquilarse en el átomo de nitrógeno con yoduro de metilo en presencia de una base como K₂CO₃ en un solvente como DMF para dar los respectivos análogos (**29**). Mediante la saponificación de los respectivos derivados éster (**28** o **29**) con NaOH en una mezcla de solventes como agua/EtOH, pueden obtenerse los ácidos deseados (**30**, **31**, **32** o **33**).



20

Escisión de ésteres:

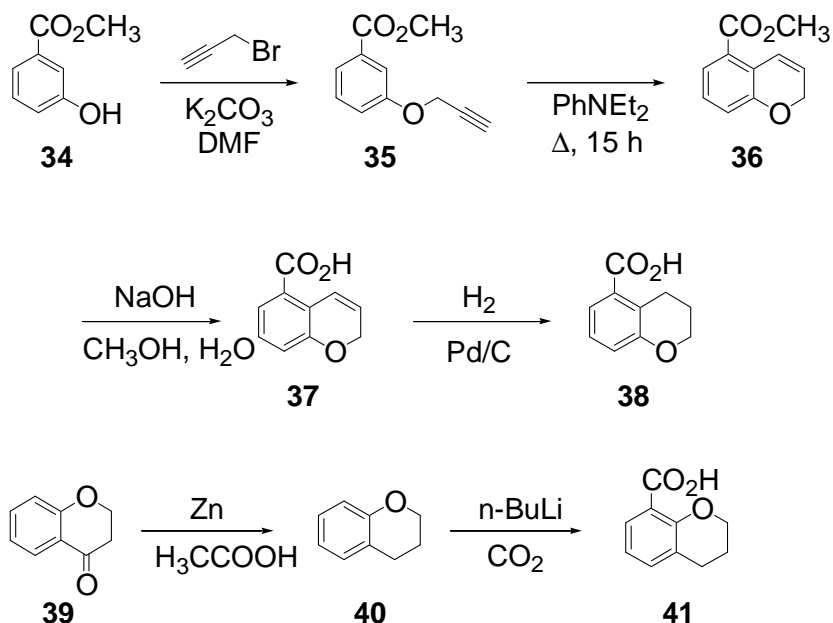


Esquema 5: Síntesis de derivados del ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico

- 25 Los derivados de la fórmula R¹-COOH donde R¹ es cromano, pueden por ejemplo sintetizarse de acuerdo con el Esquema 6.

La síntesis de ácido croman-5-carboxílico puede iniciarse con la alquilación del éster metílico del ácido 3-hidroxi-benzoico (**34**; disponible en el mercado) con bromuro de propargilo en presencia de K₂CO₃ para dar feniléter (**35**) que puede ciclarse en el derivado croman (**36**) mediante el calentamiento a reflujo en N,N-dietilanilina. El éster del

- 5 ácido carboxílico puede estar saponificado mediante el tratamiento de (36) con NaOH en MeOH y agua y el derivado de cromeno obtenido (37) puede estar hidrogenado para dar el ácido deseado (38). El correspondiente ácido cromano-8-carboxílico puede ser sintetizado mediante la reducción de 4-cromanona (39; disponible en el mercado) con zinc en ácido acético y la subsiguiente *orto*-metalación del intermediario cromano (40) con N-BuLi y la captación con dióxido de carbono para dar el ácido deseado (41).

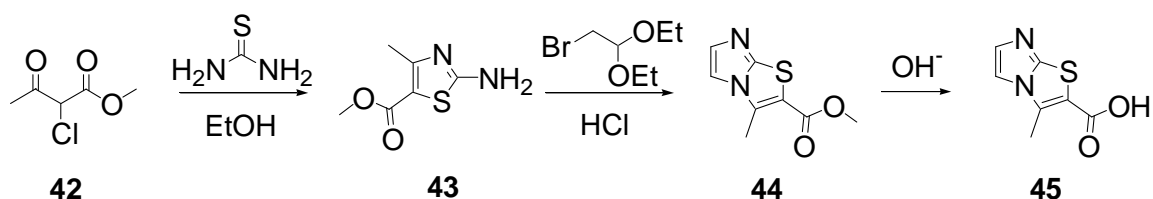


Esquema 6: Síntesis de derivados del ácido cromano-carboxílico

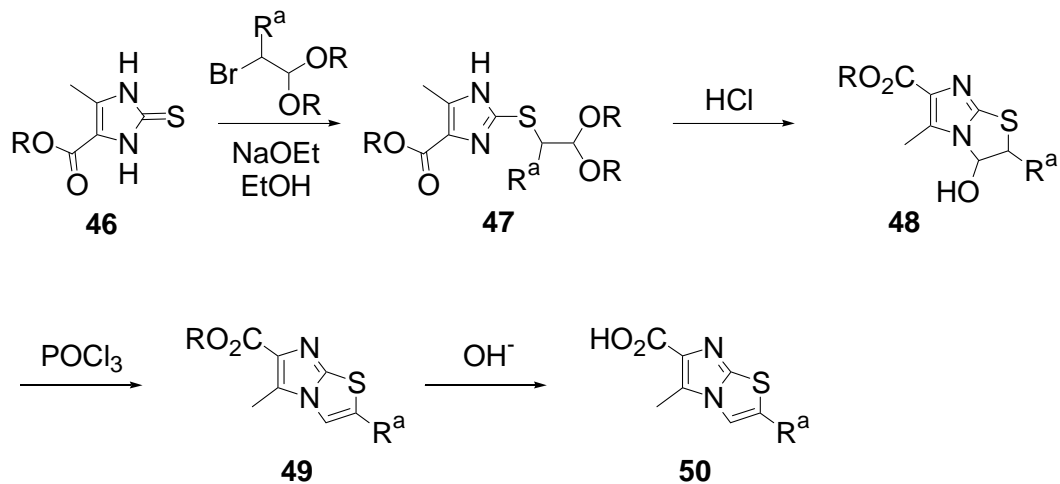
- 10 Los derivados de la fórmula R¹-COOH donde R¹ es imidazo[2,1-b]tiazol puede por ejemplo sintetizarse de acuerdo con una de los diferentes vías de síntesis que se muestra en el Esquema 7.

- 15 Siguiendo la vía A el ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico puede ser sintetizado a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (42; disponible en el mercado) mediante la reacción con tiourea en un solvente como EtOH a temperaturas elevadas. El amino-tiazol (43) obtenido puede ser convertido en el derivado imidazo[2,1-b]tiazol (44) mediante alquilación y subsiguiente ciclación con dietilacetalo de bromoacetaldehído en presencia de un ácido como ácido clorhídrico conc.. Mediante la saponificación de (44) con por ejemplo NaOH en solventes como THF y MeOH pueden obtenerse los ácidos deseados (45).

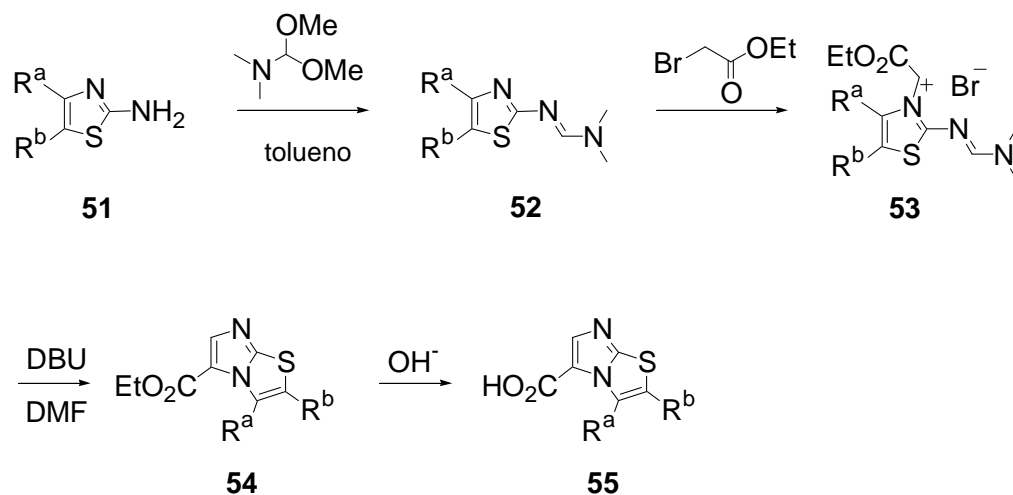
Vía de síntesis A



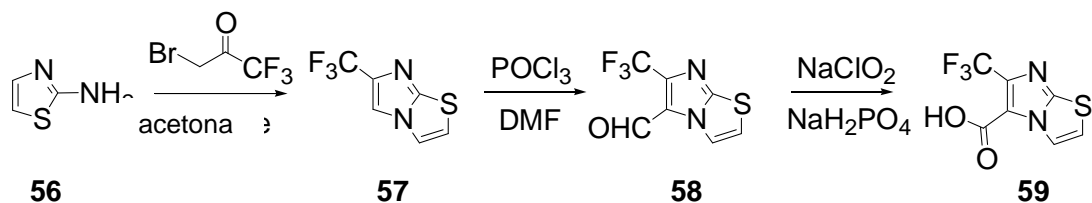
Vía de síntesis B



Vía de síntesis C



5 Vía de síntesis D



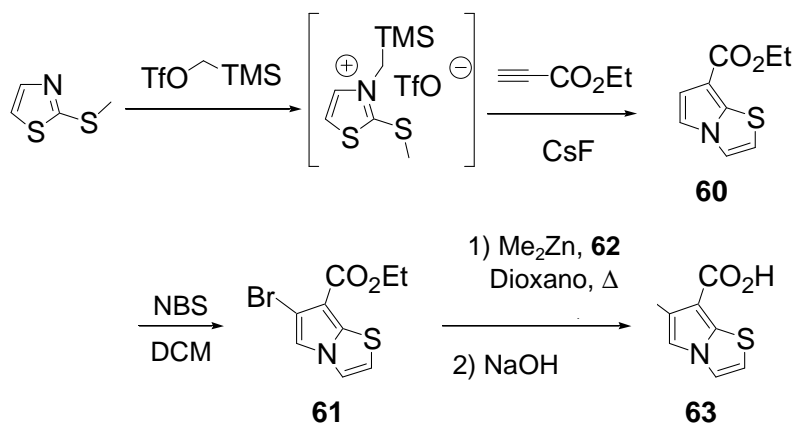
Esquema 7: Síntesis de derivados del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico donde R es metilo o etilo, R^a es hidrógeno o metilo, R^b es hidrógeno o metilo.

10 En forma alternativa (vía de síntesis B) el derivado imidazol (**46**) puede ser transferido al acetal (**47**) mediante alquilación con un derivado de acetal bromoacetaldehído dialquilo en presencia de una base como etóxido de sodio. La ciclación en condiciones ácidas (p. ej., ácido clorhídrico ac.) y la deshidratación del intermediario (**48**) con por ejemplo oxiclورو fosforoso puede llevar al éster (**49**) que puede ser transformado en el ácido deseado (**50**) mediante saponificación con por ejemplo NaOH en solventes como THF y MeOH.

15 En aún otro procedimiento alternativo (vía de síntesis C) el respectivo amino-tiazol (**51**; disponible en el mercado) puede ser convertido en el derivado de formamidina (**52**) mediante calentamiento (**51**) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal en un solvente como tolueno. Después de la alquilación con bromoacetato de etilo puede ciclarse el respectivo bromuro de tiazolio (**53**) con DBU para dar el éster (**54**) que puede ser saponificado en el ácido deseado (**55**) con por ejemplo NaOH en solventes como THF y MeOH.

Finalmente, la vía de síntesis D puede iniciarse con la alquilación de 2-amino-tiazol con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona para dar el derivado imidazo[2,1-b]tiazol sustituido con trifluorometilo (**57**) que puede ser formilado en el aldehído (**58**) mediante la reacción con oxiclورو fosforoso en un solvente como DMF. Mediante la oxidación del aldehído (**58**) con clorito de sodio puede obtenerse el ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico (**59**). En analogía, el aldehído clorado disponible en el mercado (**58**, estando sustituido con Cl en lugar de con CF₃) puede ser oxidado en el correspondiente ácido.

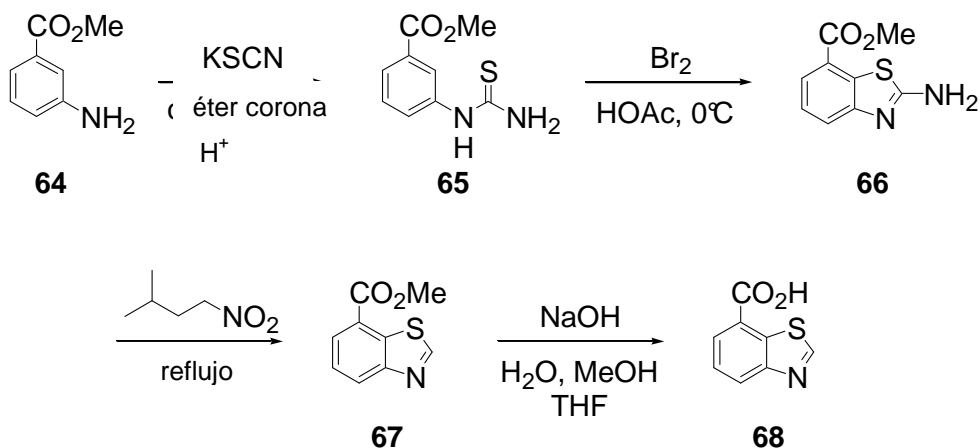
Los derivados de la fórmula R¹-COOH donde R¹ es pirrolo[2,1-b]tiazol se sintetizan por ejemplo de acuerdo con la vía de síntesis que se muestran en el *Esquema 8*.



10 *Esquema 8:* Síntesis de derivados del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-carboxílico

Mediante la reacción de 2-metilsulfaniltiazol con trifluorometanosulfonato de trimetilsililmelilo seguido de la ciclación de la sal de tiazolinio resultante mediante la reacción con propiolato de etilo en presencia de CsF, puede obtenerse el pirrolo[2,1-b]tiazol (**60**) (Berry C.R. et al., *Organic Letters*, 2007, 9, 21, 4099-4102). El éster (**61**) se obtuvo mediante bromación del éster etílico del ácido pirrolo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (**60**) con NBS. En un acoplamiento tipo Negishi de (**61**) con dimetilzinc en presencia de cantidades catalíticas de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]dicloropaladio(II) (**62**), el átomo de bromo fue reemplazado por un grupo metilo para dar luego de la saponificación con una base como NaOH en una mezcla de solventes como EtOH/agua, el derivado del ácido (**63**).

Los derivados de la fórmula R¹-COOH donde R¹ es benzotiazol se sintetizan, por ejemplo, de acuerdo con la vía de síntesis que se muestra en el *Esquema 9*.

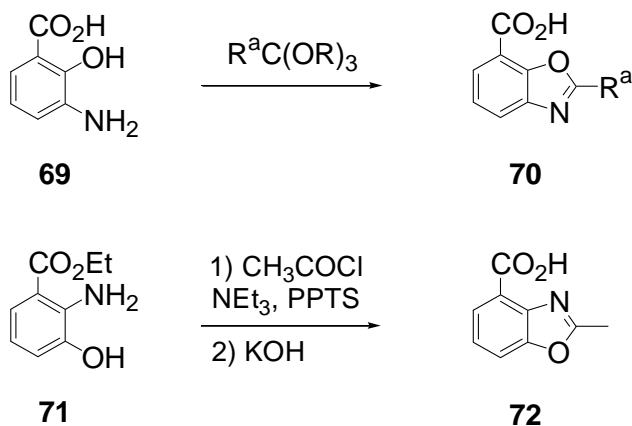


20 *Esquema 9:* Síntesis de derivados del ácido benzotiazol-carboxílico

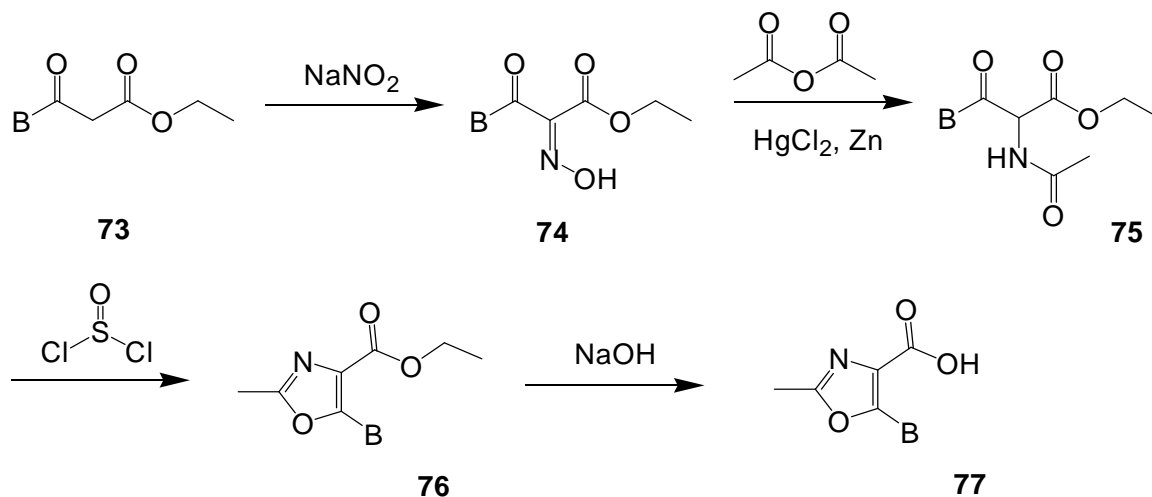
Mediante la reacción del éster metílico del ácido 3-amino-benzoico (**64**) con tiocianato de potasio, se obtuvo el respectivo derivado de tiourea (**65**) que puede ser ciclado mediante el tratamiento con un reactivo de oxidación como bromo en un ácido como ácido acético en los derivados 2-amino-benzotiazol (**66**). El grupo amino puede eliminarse con, por ejemplo, nitrito de isoamilo para dar derivados éster (**67**) que pueden saponificarse en derivados ácidos (**68**) con una base como NaOH en solventes o mezclas de solventes como agua, MeOH y THF.

Los derivados de la fórmula R¹-COOH donde R¹ es benzoxazol pueden sintetizarse de acuerdo con una de las vías de síntesis que se muestran en el *Esquema 10*.

5 Mediante la reacción del ácido 3-aminosalicílico (**69**) con el respectivo derivado *orto*-éster puede obtenerse el deseado ácido benzoxazol-7-carboxílico (**70**). La reacción puede ser catalizada mediante el agregado de un ácido como PTSA. El respectivo ácido benzoxazol-4-carboxílico (**72**) puede sintetizarse mediante la reacción de éster etílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico [(**71**), J. Reisch, G. M. K. B. Gunaherath *Monatshefte für Chemie*, **1988**, *119*, 1169–1178] con cloruro de acetilo en presencia de TEA y PPTS a temperaturas elevadas y la posterior saponificación del éster obtenido con una base como hidróxido de potasio en una mezcla de solventes como MeOH/agua.



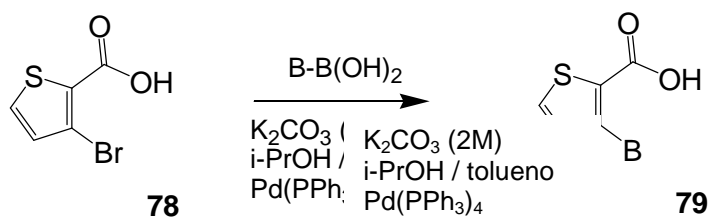
10 *Esquema 10: Síntesis de derivados del ácido benzoxazol-carboxílico donde R es metilo o etilo y R^a es hidrógeno o metilo*



Esquema 11: Síntesis de derivados de ácido oxazol-4-carboxílico, donde R es metilo.

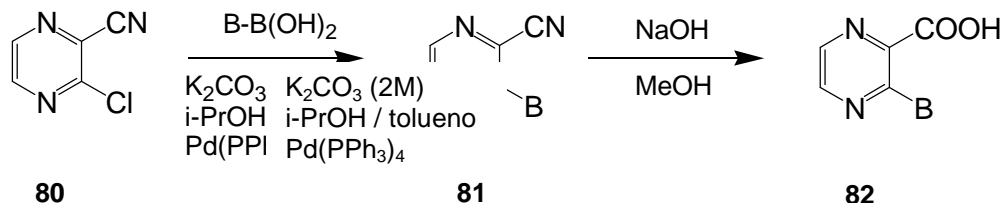
15 Mediante la reacción de un derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico **73** disponible en el mercado con una solución acuosa de nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial, puede obtenerse el correspondiente derivado oxima **74**. El derivado éster del ácido 2-acetamido-3-oxo-propiónico **75** puede sintetizarse a partir de compuestos de estructura **74** usando anhídrido acético en presencia de un ácido tal como ácido acético glacial y cantidades catalíticas de cloruros metálicos tal como cloruro de mercurio y polvo de zinc. La ciclación del correspondiente derivado de éster del ácido oxazol-4 carboxílico **76** puede obtenerse en condiciones de deshidratación, tal como $SOCl_2$ en $CHCl_3$. La saponificación de la función éster usando métodos conocidos en el arte, tal como el tratamiento con una base tal como $NaOH$ en mezclas de solvente tal como $EtOH$ /agua provee el correspondiente derivado de ácido oxazol-4 carboxílico **77**.

20



Esquema 12: Síntesis de derivados de ácido tioen-2-carboxílico.

La reacción *Suzuki* en condiciones estándar de ácido 3-bromo-tioen-2-carboxílico (**78**) disponible en el mercado con ácidos aril-borónicos disponibles en el mercado, provee el correspondiente derivado del ácido 3-aril-tioen-2-carboxílico **79**.

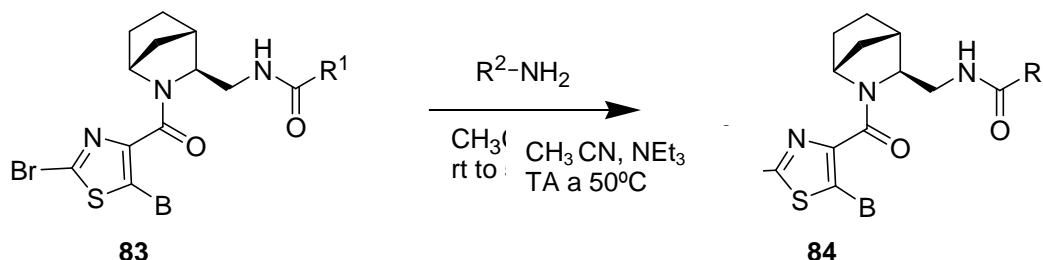


5

Esquema 13: Síntesis de derivados de ácido 3-aril-pirazin-2-carboxílico.

La reacción *Suzuki* en condiciones estándar de 3-cloro-pirazin-2-carbonitrilo (**80**) disponible en el mercado con ácidos aril-borónicos disponibles en el mercado provee el correspondiente derivado 3-aril-pirazin-2-carbonitrilo **81** que es transformado en el deseado derivado de ácido carboxílico **82** mediante hidrólisis del nitrilo en condiciones básicas en un solvente como MeOH.

10



Esquema 14: Síntesis alternativa de compuestos finales con sustituyentes monoalquil-amino en posición del sustituyente 2 del 5-ariltiazol.

15

El 2-bromo-5-ariltiazol que contiene el precursor **83** (preparado de acuerdo con procedimientos explicados en esta solicitud) puede ser tratado en un solvente como acetonitrilo con una solución acuosa de la respectiva amina primaria para dar compuestos **84**.

20

Siempre que los compuestos de la fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados usando métodos conocidos por un experto en la materia: p. ej. mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC por medio de una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como TEA, dietilamina) y del eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Sección experimental

25 **Abreviaturas (como se utilizaron aquí y en la descripción anterior):**

ac	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BSA	albúmina sérica bovina
CHO	ovario de hámster chino
30 conc.	concentrado
d	día(s)
DBU	1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
35 DIPEA	diisopropiletilamina

	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	eq.	equivalente(s)
5	ES	pulverización de electrones
	éter	dietiléter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FCS	suero fetal de ternero
10	FLIPR	lector de placa "Fluorescent imaging plate reader"
	h	hora(s)
	HBSS	solución salina equilibrada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-piperazin-1-etanosulfónico
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
15	LC	cromatografía líquida
	M	molar(idad)
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
20	MS	espectroscopía de masa
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	PPTS	<i>para</i> -toluensulfonato de piridinio
	prep.	preparativa
	PTSA	monohidrato de ácido <i>para</i> -toluensulfónico
25	TA	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	t_R	tiempo de retención
	TBME	<i>ter</i> -butilmetiléter
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -
30		tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

35 **Química-I**

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención, pero sin limitar el alcance de los mismos.

Todas las temperaturas se indican en °C.

Los compuestos están caracterizados por:

¹H-RMN: 300 MHz Varian Oxford o 400 MHz Bruker Avance; los desplazamientos químicos se indican en ppm respecto del solvente usado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, b = ancho, las constantes de acoplamiento se indican en Hz;

CL-EM: Agilent 1100 series con DAD y detección MS (MS: Finnigan single quadrupole);

columnas (4,650 mm, 5 µm): Zorbax SB-AQ, Zorbax Extend C18 o Waters XBridge C18;

10 Condiciones (en caso de no haberse indicado de otro modo, se utiliza el gradiente ácido):

básico: eluyente A: MeCN, eluyente B: NH₃ conc. en agua (1,0 ml/L), 5% a 95% CH₃CN, caudal 4,5 ml/min;

ácido: eluyente A: MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 ml/L), 5% a 95% CH₃CN, caudal 4,5 ml/min;

t_R se indica en min;

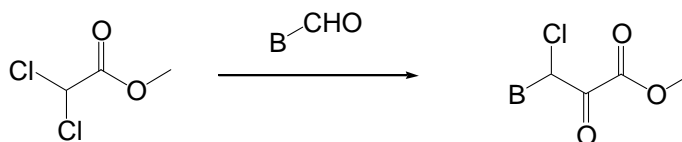
15 En caso que se produzca una separación parcial de rotámeros, como puede verse en diferentes ejemplos de compuestos de la fórmula (I), se indican dos tiempos de retención.

Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice o mediante HPLC preparativa usando columnas sobre la base de RP-C₁₈ con gradientes de MeCN/agua y ácido fórmico o aditivos de amoníaco.

A. Preparación de bloques estructurales:

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

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



25 Una solución del respectivo aldehído (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 KOtBu (335 mmol, 1,0 eq) en THF (420 ml). Después de 4 h se permitió que la mezcla alcance TA, se agitó hasta el día siguiente y se concentró al vacío. Se agregaron DCM y agua helada, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el deseado derivado éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico que se utilizó sin purificación ulterior.

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

se preparó mediante la reacción de 3-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3-metoxi-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

35 se preparó mediante la reacción de 2-fluoro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3-cloro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

- 5 se preparó mediante la reacción de 3-trifluorometil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3,4-dimetil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3,5-dimetil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3,4-dicloro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

- 15 se preparó mediante la reacción de 3,4-difluoro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3-fluoro-4-metil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 3-fluoro-2-metil-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

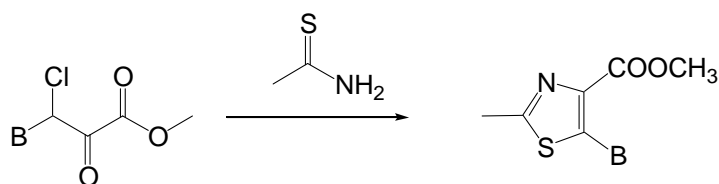
se preparó mediante la reacción de benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

se preparó mediante la reacción de 2,3-dicloro-benzaldehído con dicloro-acetato de metilo.

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

25



30

Una solución de tioacetamida (132 mmol, 1,0 eq) en MeCN (250 ml) se agregó a una mezcla del respectivo derivado éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (132 mmol, 1,0 eq) y cribas moleculares (4Å, 12 g) en MeCN (60 ml). Después de agitar durante 5 h la mezcla se enfrió en un baño helado y el precipitado obtenido se eliminó por filtración. El residuo se lavó con MeCN frío, se secó, se disolvió en MeOH (280 ml) y se agitó a 50°C durante 6 h. Los solventes se eliminaron al vacío para dar los deseados derivados tiazol como un sólido color blanco.

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

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

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

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

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

se preparó mediante la 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

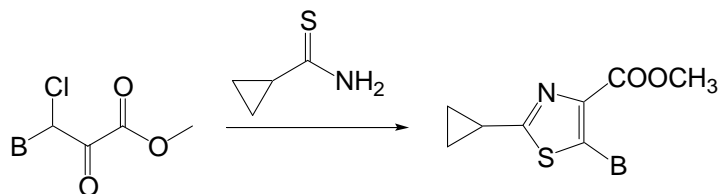
se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 266,0$.

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

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

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

- 40 Se agregó 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfoetano (reactivo de Lawesson, 173 mmol) a una mezcla de ciclopropancarboxamida (173 mmol) y Na_2CO_3 (173 mmol) en THF (750 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3h, se concentró al vacío y se diluyó con éter (500 ml) y agua (500 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con éter (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior. 1H -RMN ($DMSO-d_6$): $\delta = 0,81-0,88$ (m, 2H); 0,96-1,00 (m, 2H); 2,00 (tt, J = 8,0 Hz, J = 4,3 Hz, 1H); 9,23 (bs, 1H); 9,33 (bs, 1H).
- 45

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

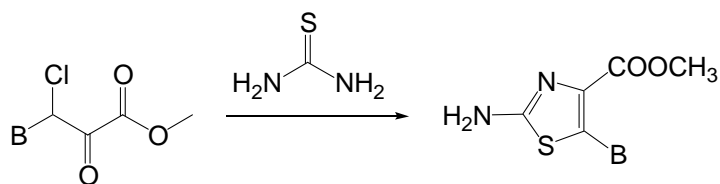
5 Una solución de amida del ácido ciclopropancarbotioico (33,9 mmol, 1,0 eq) en MeCN (45 ml) se agregó a una mezcla del respectivo derivado éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (33,9 mmol, 1,0 eq) y NaHCO₃ (102 mmol, 3,0 eq) en MeCN (45 ml). Después de agitar durante 2d a TA la mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (70 ml) y se trató con H₂SO₄ conc. (0,18 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h y se concentró al vacío para dar el respectivo producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior.

10 Éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

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

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

15 se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(4-metil-fenil)-propiónico con amida del ácido ciclopropancarbotioico. CL-EM: t_R = 0,99 min; [M+H]⁺ = 260,5.

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

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

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

25 se preparó mediante la 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.

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

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

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

30 se preparó mediante la 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]⁺ = 253,2.

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

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

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

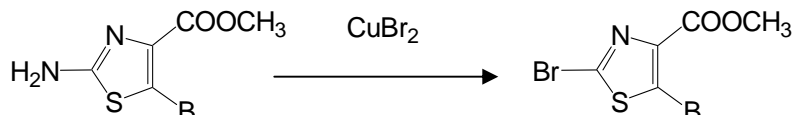
se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tiourea. CL-EM: t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 269,2.

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

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

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

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

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

- 10 A 15°C bajo una atmósfera de nitrógeno el respectivo éster metílico del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (7,10 mmol) se agregó en porciones a una mezcla de $CuBr_2$ (7,10 mmol) y nitrito de isoamilo (10,6 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a 15°C, durante 30 min a 40°C y durante 90 min a 65°C. Los solventes se eliminaron al vacío y el producto en bruto se purifica ya sea por cromatografía flash (DCM/MeOH o EtOAc/heptano) o se utiliza sin otra purificación.

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

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

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

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

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

se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con $CuBr_2$ y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 316,1$.

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

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

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

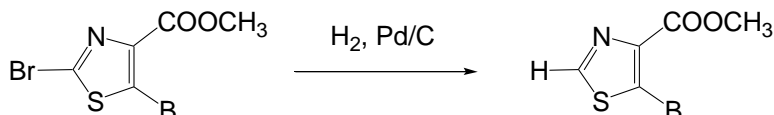
se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-amino-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con $CuBr_2$ y nitrito de isoamilo. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 332,2$.

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

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

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

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

A.1.6 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido tiazol-4-carboxílico sin sustituyente en la posición 2 (procedimiento general)

Una solución/ suspensión del respectivo éster metílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (3,17 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó a una suspensión de Pd/C (600 mg, 10%) en EtOH (20 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 18 h. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los solventes se obtuvo el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior.

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

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

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

10 se preparó mediante la hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 238,1$.

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

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

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

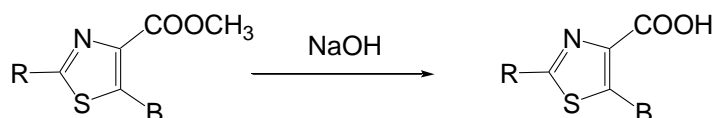
15 se preparó mediante la hidrogenación del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 253,9$.

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

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

20 **A.1.7 Síntesis de derivados del ácido tiazol-4-carboxílico**

(procedimiento general)



25 Una solución del respectivo éster del ácido tiazol-4-carboxílico (96,2 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y ya sea MeOH o isopropanol (50 ml) se trató con una solución ac. de NaOH (1,0 M, 192 ml). Después de agitar durante 3 h se formó una suspensión blanca y los volátiles orgánicos se eliminaron al vacío. La mezcla restante se diluyó con agua (100 ml), se enfrió en un baño helado y se acidificó (pH = 3-4) mediante el agregado de una solución acuosa de HCl (1,0 M). La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua fría. Después de secar se obtuvo el ácido deseado como un sólido blanco.

30 **Ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico**

se preparó mediante la 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

35 se preparó mediante la 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-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó mediante la 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

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

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

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

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

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

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

se preparó mediante la 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-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 288,03$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 260,03$.

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

se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 264,27$.

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

20 se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 260,23$.

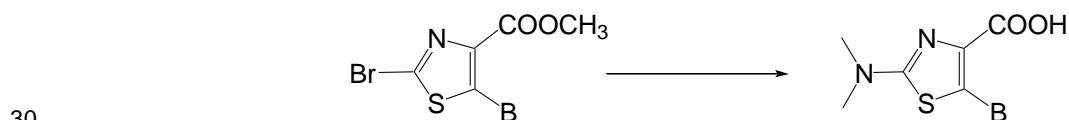
Ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 278,06$.

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

se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 264,01$.

A.1.8.1 Síntesis de derivados del ácido 2-dimetilamino-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)



35 Se agregó una solución ac. de dimetilamina (40%, 13 ml) a una solución del respectivo derivado del éster metílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (6,71 mmol) en MeCN (38 ml). Después de 2h se agregó otra porción de una solución ac. de dimetilamina (40%, 13 ml). Después de agitar a TA durante 2d, se agregaron sucesivamente THF (13,6 ml), MeOH (6,8 ml) y una solución ac. de NaOH (1,0 M, 13,4 ml) y la mezcla se agitó durante 16h. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con agua (30 ml). La suspensión se acidificó (pH 3) mediante el agregado de ácido cítrico acuoso (10%) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el ácido deseado que se utilizó sin purificación ulterior.

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

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

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

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

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

5 se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 277,3$.

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

se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 283,21$.

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

10 se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 267,42$.

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

se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 267,27$.

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

se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dimetilamina. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 279,25$.

De acuerdo con el procedimiento que se describió antes, se prepararon los siguientes derivados del ácido 2-amino-5-aryl-tiazol-4-carboxílico:

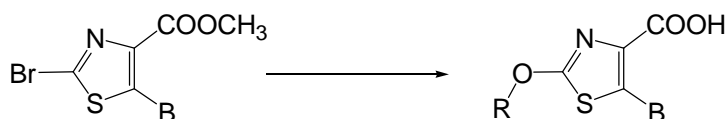
20 **Ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-tiazol-4-carboxílico**

se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con dietilamina. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 311,21$.

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

25 se preparó mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-bromo-5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con etilmetilamina. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 297,22$.

A.1.8.2. Síntesis de derivados del ácido 2-alcoxi-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)



30 Se agregó lentamente el alcohol (3 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (3 mmol) en THF (4 ml) y se continuó agitando durante 15 min a TA seguido del agregado de una solución del respectivo derivado del éster metílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (1,5 mmol) en THF / DMF (6 ml / 0,7 ml). Después de agitar a TA durante 2d, se agregaron sucesivamente THF (13,6 ml), MeOH (6,8 ml) y una solución ac. de NaOH (1,0 M, 13,4 ml) y la mezcla se agitó durante 16h. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con agua (30 ml). La suspensión es se acidificó (pH 3) mediante el agregado de ácido cítrico acuoso (10%) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el ácido deseado que se utilizó sin purificación ulterior.

35

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

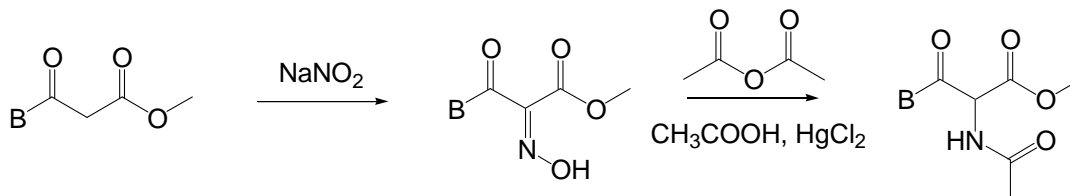
CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 271,24$.

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

40 CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 314,00$.

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

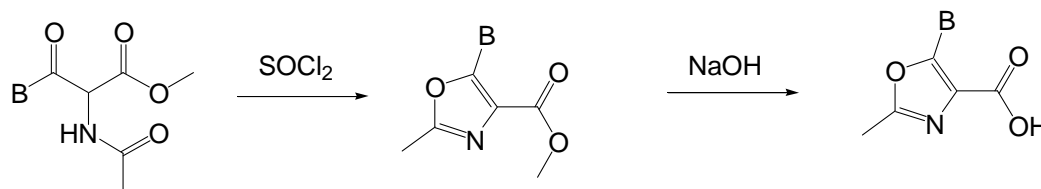
CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 284,01$.

A.1.9 Síntesis de derivados del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico**A.1.9.1 Síntesis de derivados del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico (procedimiento general)**

- 5 Una solución del respectivo derivado del éster metílico del ácido 3-oxo-propiónico (4,8 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético glacial (1,9 ml) se enfrió a 10°C y a esta temperatura se agregó una solución de NaNO₂ (5,6 mmol, 1,16 eq.) en agua (0,68 ml). Después de haberse completado el agregado (15 min), se permitió que la solución llegara a TA y se agitó durante 2 h. Luego, la solución se vertió en agua (10 ml) y al cabo de algunos minutos comenzó la cristalización. Esta suspensión se enfrió en un baño helado y los cristales se recolectaron mediante filtración. La
- 10 torta se lavó varias veces con agua fría y se eliminó el agua mediante el azeotropo de tolueno-agua al vacío para dar derivados del éster metílico del ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-propiónico que se disolvieron en una mezcla de anhídrido acético (1,4 ml) y ácido acético glacial (1,8 ml). A esta solución se agregó acetato de sodio (0,296 mmol, 0,06 eq.) y HgCl₂ (0,01 mmol, 0,002 eq.). La mezcla se refluxó durante 1 h, luego se enfrió a TA y se filtró. El sólido se enjuagó con éter, se recuperó el filtrado orgánico, se lavó 3 veces con agua y una vez con K₂CO₃ 1M ac. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Los productos en bruto se purificaron mediante
- 15 cromatografía flash para proveer los correspondientes derivados del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico.

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

- 20 preparado de acuerdo con el procedimiento general A.1.9.1 a partir de éster metílico del ácido 3-oxo-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico.

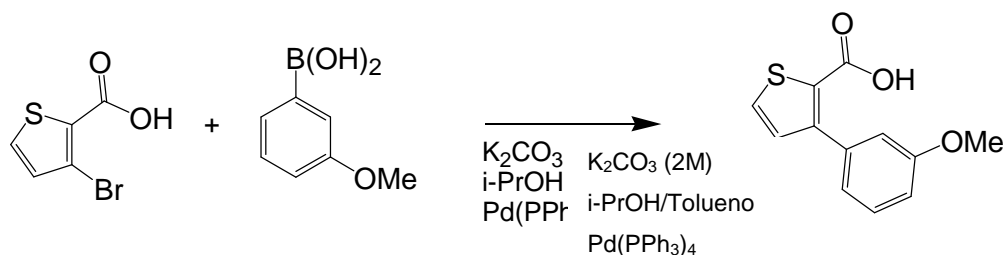
A.1.9.2 Síntesis de derivados del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico (procedimiento general)

- 25 Una solución del respectivo derivado del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico (0,63 mmol, 1,0 eq.) en CHCl₃ (0,4 ml) se enfrió a 0°C en un baño de hielo/NaCl. Se agregó SOCl₂ (0,88 mmol, 1,4 eq.) a la solución agitada y la temperatura se mantuvo a 0°C durante 30 min. Luego la solución se agitó y refluxó durante una hora. Se agregó otro 0,25 eq. de SOCl₂ y la mezcla de reacción se refluxó durante otra hora. Se neutralizó el exceso de SOCl₂ con K₂CO₃ 1M ac. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró proporcionando el correspondiente derivado del
- 30 éster metílico del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico. El respectivo derivado del éster metílico del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico se disolvió en una mezcla de EtOH (0,7 ml) y NaOH 2 N ac. (0,7 ml, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 2h. La mezcla de reacción se lavó una vez con éter y se descartó esta capa orgánica. La capa acuosa luego se acidificó con HCl conc. y se extrajo dos veces con éter. Se combinaron ambas capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el correspondiente derivado del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico.

Ácido 2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico

- 35 preparado de acuerdo con el procedimiento general A.1.9.2 a partir de éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico. CL-EM: t_R = 0,95 min; [M-H]⁺ = 287,86.

A.1.10 Síntesis de derivados del ácido 3-aryl-tiofen-2-carboxílico**A.1.10.1 Ácido 3-(3-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico**



Se disolvió ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (600 mg; 2,9 mmol) en isopropanol (7 ml) / tolueno (7 ml), seguido del agregado de una solución de K_2CO_3 (ac.; 2M; 9 ml) y ácido 3-metoxibencenborónico (440 mg; 2,9 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con N_2 (g) durante 3 minutos seguido del agregado de tetrakis-(trifenilfosfin)-paladio y después se calentó a 80°C durante 14 h. La mezcla se enfrió a TA, se agregó éter y la capa orgánica se extrajo con una solución de NaOH 2M. La capa acuosa se acidificó mediante el agregado de HCl 2M. Se precipitó el producto, se eliminó por filtración y se secó al alto vacío para dar 470 mg del ácido 3-(3-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 235,27$.

10 A.1.10,2 Ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento que se describió antes, se obtuvieron 400 mg del ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico {CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 265,24$.} a partir del ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (600 mg; 2,9 mmol) y del ácido 3,4-dimetoxiborónico (527 mg; 2,9 mmol).

A.1.10,3 Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofen-2-carboxílico

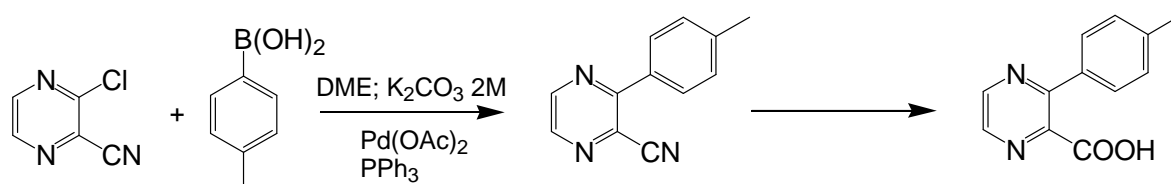
15 De acuerdo con el procedimiento que se describió antes se obtuvieron 430 mg del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofen-2-carboxílico {CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 290,22$.} a partir del ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (600 mg; 2,9 mmol) y del ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico (480 mg; 2,9 mmol).

A.1.10,4 Ácido 3-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico

20 De acuerdo con el procedimiento que se describió antes se obtuvieron 424 mg del ácido 3-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico {CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 276,22$.} a partir del ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (600 mg; 2,9 mmol) y del ácido 4-metoxifenilborónico (440 mg; 2,9 mmol).

A.1.11. Síntesis de derivados del ácido 3-aril-pirazin-2-carboxílico:

A.1.11,1 Ácido 3-p-tolil-pirazin-2-carboxílico



25 Se disolvió 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (3,0 g; 21,5 mmol) en dimetoxietano (65 ml) y se agregó ácido 4-tolilborónico (3,2 g; 23,65 mmol), seguido del agregado de K_2CO_3 (8,2 g; 59 mmol) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se desoxigenó con N_2 (g) durante 3 minutos seguido del agregado de trifenilfosfina (842 mg; 3,2 mmol) y acetato de paladio(II) (237 mg; 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 14 h, se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se filtró sobre un taco de celite y se secó con sulfato de magnesio. El solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida para dar 5,3 g de 3-p-tolil-pirazin-2-carbonitrilo. El intermediario nitrilo se disolvió en MeOH (110 ml) seguido del agregado de NaOH 4M ac. (180 ml). La mezcla resultante se calentó a 85°C durante 14 h, se enfrió a TA y se evaporó el MeOH bajo presión reducida. La fase ac. residual se acidificó a pH=2 mediante la adición de HCl conc. y el producto precipitado se eliminó por filtración, se disolvió en DCM / EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2,30 g del ácido 3-p-tolil-pirazin-2-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,40$ min; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 213,14$.

A.1.11,2 Ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-pirazin-2-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento que se describió antes se prepararon 3,8 g del ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-pirazin-2-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,50$ min; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 227,07$.

40 A.1.11,3 Ácido 3-(1H-Indol-6-il)-pirazin-2-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento que se describió antes se prepararon 540 mg del ácido 3-(1H-Indol-6-il)-pirazin-2-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[M-H]^+ = 240,25$.

A.2 Síntesis de derivados del ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico

A.2.1 Síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico

5 Una solución de (trimetilsilil)diazometano en hexano (2,0 M, 10,9 mmol) se agregó gota a gota (10 min) a una mezcla de ácido 3-hidroxi-antranílico (9,93 mmol) en MeOH (10,5 ml) y tolueno (42 ml). La mezcla se agitó durante 16h, se concentró al vacío, se diluyó con éter y EtOAc y se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 7/3) para dar el éster deseado como un sólido marrón. CL-EM: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+ = 168,0$.

A.2.2 Síntesis del éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

15 A TA se agregó cloruro de cloro-acetilo (8,06 mmol) gota a gota a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico (7,33 mmol) en DMF (50 ml). Después de 20 min se agregó en porciones K₂CO₃ (34,9 mmol), la mezcla se agitó durante 16h a TA y los solventes se eliminaron al vacío. Se agregaron agua y DCM, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los solventes se eliminaron al vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 6/4). CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 249,0$.

A.2.3 Síntesis del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

20 Se agregó dietileterato de trifluoruro borónico (7,10 mmol) gota a gota a una mezcla de éster metílico del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (3,38 mmol) en THF (10 ml) para mantener la temperatura inferior a 5°C. Después de 20 min se agregó NaBH₄ (7,10 mmol) y la mezcla se agitó a 5°C durante 90 min. Se agregaron EtOAc (6,0 ml) y ácido clorhídrico (1,0 M, 6,0 ml) gota a gota. La mezcla se basificó mediante el agregado de una solución ac. de Na₂CO₃, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 3/7). CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 235,3$.

A.2.4 Síntesis mediante hidrólisis de ésteres de derivados de ácido benzo[1,4]oxazin-carboxílico (procedimiento general)

30 Una solución de NaOH (4,00 mmol) en una mezcla de MeOH (3,0 ml) y agua (6,8 ml) se agregó al respectivo derivado éster (2,00 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 16h, se concentró parcialmente al vacío para eliminar MeOH y se acidificó mediante el agregado de ácido clorhídrico (1,0M). Se produjo la precipitación del respectivo ácido carboxílico que se recolectó por filtración.

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

35 se preparó mediante la saponificación del éster metílico del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+ = 180,2$.

A.3 Síntesis del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico

40 Se agregó 4-formil-2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difurano (0,25 mmol; Lit.: A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Waincott, D. L. Nelson, D. E. Nichols *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2953-2961) a la suspensión agitada de óxido de plata(I) (0,375 mmol) en una solución ac. de NaOH (5%, 0,20 ml). La mezcla se agitó durante 5 h, se filtró y se lavó con agua (2,0 ml). El filtrado se enfrió a 0°C y se acidificó por medio del agregado gota a gota de ácido clorhídrico (25%). La suspensión obtenida se filtró y se lavó con agua helada y heptano. El residuo se secó al vacío para dar el ácido deseado como un polvo color gris que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): $t_R = 0,20$ min; $[M-H]^- = 205,2$.

A.4 Síntesis del ácido benzotiazol-7-carboxílico

A.4.1 Síntesis de éster metílico del ácido 3-tioureido-benzoico

50 A una temperatura de -10°C se agregó ácido sulfúrico (0,46 ml) gota a gota a una solución de 3-aminobenzoato de metilo (17,2 mmol) en clorobenceno (19 ml). Después de 15 min se agregó tiocianato de potasio (18,2 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla se trató con 18-corona-6 (0,18 mmol), se calentó a 100°C durante 16h y se permitió enfriar a TA. Después de 4h, el precipitado obtenido se eliminó por filtración y se lavó sucesivamente con clorobenceno (33 ml) y hexano (tres veces 130 ml). El residuo se diluyó con agua (390 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min. Después de filtrar el residuo, se lavó dos veces con agua (130 ml cada vez), se concentró al vacío y se secó mediante eliminación azeotrópica de agua con tolueno. El producto obtenido se utilizó sin otra purificación. CL-EM: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 211,0$.

A.4.2 Síntesis de éster metílico del ácido 2-amino-benzotiazol-7-carboxílico

A 0°C se agregó una solución de bromo (13,4 mmol) en ácido acético (9,4 ml) gota a gota a una solución agitada vigorosamente de éster metílico del ácido 3-tioureido-benzoico (12,5 ml) en ácido acético (37 ml). Se permitió que la mezcla alcanzara TA, se agitó a 70°C durante 4h y se enfrió a TA. Se agregó éter y el precipitado se eliminó por filtración. El residuo se agitó vigorosamente en una solución sat. ac. de NaHCO₃, se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM: t_R = 0,62 min; [M+H]⁺ = 209,0.

A.4.3 Síntesis de éster metílico del ácido benzotiazol-7-carboxílico

Se agregó nitrito de isoamilo (22,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-benzotiazol-7-carboxílico (10,1 mmol) en THF (29 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4h, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: heptano a EtOAc/heptano 4/6) para dar el producto deseado. CL-EM: t_R = 0,85 min; [M+H]⁺ = 194,0.

A.4.4 Síntesis del ácido benzotiazol-7-carboxílico

A 0°C se agregó una solución ac. de NaOH (50%, 6,0 ml) a una solución de éster metílico del ácido benzotiazol-7-carboxílico en una mezcla de MeOH (39 ml), THF (11,7 ml) y agua (3,0 ml). La mezcla se agitó durante 4h y se concentró al vacío. A 0°C se agregó agua (60 ml) y la mezcla se acidificó (pH 5) mediante el agregado de ácido clorhídrico conc. Después de 30 min se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto deseado. CL-EM: t_R = 0,77 min; [M+CH₃CN+H]⁺ = 221,1.

A.5 Síntesis del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico**A.5.1 Síntesis de éster etílico del ácido 6-bromo-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico**

Se agregó N-bromosuccinimida (0,56 mmol) a una solución de éster etílico del ácido pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (0,56 mmol) en DCM (6,0 ml). Después de 30 min se agregó agua (5,0 ml), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM (5,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM: t_R = 1,02 min; [M+H]⁺ = 273,9.

A.5.2 Síntesis de éster etílico del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico

Bajo atmósfera nitrogenada se agregó una solución de dimetilzinc en tolueno (1,2 M, 19,1 ml) a una mezcla de éster etílico del ácido 6-bromo-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (11,4 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaldio (II) (0,23 mmol, complejo con CH₂Cl₂) en dioxano (35 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2h, se agitó a TA durante 12h y se diluyó mediante el agregado de MeOH (2,3 ml) y TBME. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (1,0 M) y agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 8/2) para dar el producto deseado. CL-EM: t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 210,0.

A.5.3 Síntesis del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico (7,29 mmol) y NaOH (10,9 mmol) en EtOH (11,8 ml) y agua (11,8 ml) se calentó a 75°C durante 3d. La mezcla se concentró al vacío y se acidificó mediante el agregado de ácido clorhídrico (1,0 M). El precipitado obtenido se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el producto deseado. CL-EM: t_R = 0,73 min; [M+H]⁺ = 182,0.

A.6 Síntesis del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico**A.6.1 Síntesis de éster etílico del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico**

Un mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-3-hidroxi-benzoico (5,52 mmol; J. Reisch, G. M. K. B. Gunaherath *Monatshefte für Chemie*, 1988, 119, 1169-1178), cloruro de acetilo (6,07 mmol), NEt₃ (6,07 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (1,47 mmol) en xileno (60 ml) se calentó a reflujo durante 16h, se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente: heptano a heptano/EtOAc 6/4). CL-EM: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 206,0.

A.6.2 Síntesis del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico

A 0°C se agregó una solución ac. de KOH (1,0M, 2,40 ml) a una solución de éster etílico del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico (0,98 mmol) en MeOH (5,0 ml) y se agitó durante 30 min. Se permitió que la mezcla alcanzara TA, se agitó durante otros 60 min y se acidificó mediante el agregado de ácido clorhídrico ac. (2,0 M). Después de la eliminación de MeOH bajo presión reducida el precipitado obtenido se eliminó por filtración para dar

el producto deseado que se secó al vacío. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,64 (s, 3H); 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 12,8 (bs, 1H).

B Preparación de estructuras base

5 B.1 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

B.1.1 Síntesis de 2-terc-éster butílico 3-éster metílico del ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2,3-dicarboxílico

10 Una solución de éster metílico del ácido (1S,3S,4R)-2-((R)-1-fenil-etil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-5-ene-3-carboxílico (61,0 mmol; N. Hashimoto, H. Yasuda, M. Hayashi, Y. Tanabe *Org. Proc. Res. Dev.* 2005, 9, 105-109) en EtOH (100 ml) se trató con dicarbonato de di-*ter*-butilo (62,2 mmol, 1,02 eq) y Pd/C (10%, 2,0 g). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (7 bar) durante 3d. Después de la filtración a través de celite y eliminación de los solventes al vacío se obtuvo el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 2 rotámeros): δ = 1,25-1,31 (m, 1H); 1,41 & 1,48 (2 s, 9H); 1,48-1,81 (m, 4H); 1,92-1,97 (m, 1H); 2,68 (bs, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,75 & 3,86 (2 bs, 1H); 4,24 & 4,38 (2 bs, 1H).

15 B.1.2 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-Hydroximetil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

20 A -78°C se agregó una solución de DIBAL en tolueno (1,7M, 137 mmol) gota a gota a una solución de 2-terc-éster butílico 3-éster metílico del ácido (1R,3S,4S)-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2,3-dicarboxílico (61,0 mmol) en THF (180 ml). Después de 80 min se permitió a la solución alcanzar TA, se agitó durante otras 2 h y se vertió en una mezcla de una solución ac. de NaOH (1,0M, 200 ml) y hielo. Se agregó EtOAc (150 ml), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa tres veces con EtOAc (150 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. de NaOH (1,0M) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): t_R = 0,78 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 228,3.

25 B.1.3 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-formil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

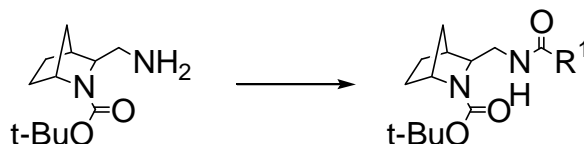
30 A una solución fría (-60°C) de cloruro de oxalilo (60,8 mmol) en DCM seco (130 ml) se agregó DMSO (111 mmol) gota a gota en el lapso de 5 min. Después de 15 min se agregó gota a gota una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-hidroximetil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (50,7 mmol) en DCM seco (40 ml) en el lapso de 15 min. Se continuó agitando durante 45 min a -55°C. Luego se agregó DIPEA (253 mmol; se secó sobre 3A criba molecular) durante 5 min. Se permitió a la mezcla de reacción alcanzar la TA y se diluyó con agua (250 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso (5%, 200 ml cada vez) y dos veces con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 2 rotámeros): δ = 1,31-1,37 (m, 1H); 1,44 & 1,50 (2 s, 9H); 1,58-1,84 (m, 5H); 2,78 & 2,81 (2 bs, 1H); 3,60 & 3,74 (2 bs, 1H); 4,26 & 4,41 (2 bs, 1H); 9,55 & 9,60 (2 bs, 1H).

40 B.1.4 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-(bencilamino-metil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

45 Se agregó bencilamina (49,7 mmol) a una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-formil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (49,7 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (69,6 mmol), se agitó durante otros 20 min, se vertió en agua (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se trató con carbón activado (5 g). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar la deseada bencilamina que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): t_R = 1,00 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 317,3.

50 B.1.5 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

Una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-(bencilamino-metil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (39,8 mmol) en EtOH (120 ml) se trató con Pd/C (10%, 4,0 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (7 bar) durante 1 d. Se agregó una cantidad adicional de Pd/C (1,0 g) y la mezcla se agitó durante otras 6 h bajo una atmósfera de hidrógeno (7 bar). Después de la filtración a través de celite y eliminación de los solventes al vacío se obtuvo la amina deseada que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): t_R = 0,85 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 227,3.

B.2 Síntesis de derivados de (1R,3S,4S)-3-acilaminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano**B.2.1 Síntesis de derivados de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-acilaminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (procedimiento general)**

5 Se agregó TBTU (0,73 mmol, 1,10 eq) a una solución del respectivo ácido carboxílico (0,70 mmol, 1,05 eq) y DIPEA (1,66 mmol, 2,5 eq) en DCM (1,0 ml) y DMF (0,25 ml). Después de 10 min se agregó una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (0,66 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2h y se lavó dos veces con agua (1,0 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar la respectiva amida.

terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

se preparó mediante la reacción de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico con ácido benzofuran-4-carboxílico (M.A. Eissenstat et al. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3094-3105). CL-EM (básico): t_R = 0,97 min; [M+H]⁺ = 371,1.

terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(quinolin-8-carbonil)-amino]-metil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

se preparó mediante la reacción de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico con ácido quinolin-8-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,95 min; [M+H]⁺ = 382,2.

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

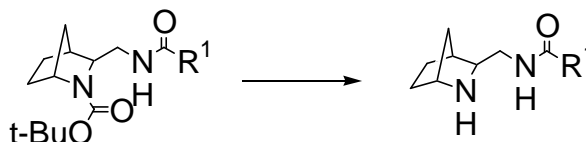
se preparó mediante la reacción de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico con ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,91 min; [M+H]⁺ = 389,1.

(1R,3S,4S)-3-[(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico terc-éster butílico

se preparó mediante la reacción de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico con ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,88 min; [M+H]⁺ = 391,1.

terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

se preparó mediante la reacción de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico con ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. CL-EM (básico): t_R = 0,92 min; [M+H]⁺ = 363,0.

B.2.2 Síntesis de derivados de (1R,3S,4S)-3-acilaminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano (procedimiento general)

Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 2,0 ml) se agregó a una solución del respectivo derivado de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano protegido con Boc (0,40 mmol) en dioxano (1,0 ml). Después de que la CL-EM indicó la conversión completa (2h) la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió repetidamente en una mezcla de MeOH y EtOAc y se concentró al vacío para dar el respectivo producto desprotegido como una sal de clorhidrato que se utilizó sin purificación ulterior.

[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

preparado por desprotección de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 271,2$.

[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico

5 preparado por desprotección de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(quinolin-8-carbonil)-amino]-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 282,2$.

[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1] hept-3-il)metil]-amida del 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

preparado por desprotección de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 289,2$.

[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1] hept-3-il)metil]-amida del 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

10 preparado por desprotección de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino]-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]-heptan-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 291,1$.

[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1] hept-3-il)metil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

15 preparado por desprotección de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 263,3$.

B.3 Síntesis de derivados de (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano 2-sustituídos

B.3.1 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico

20 Se agregó trifluoroacetato de etilo (12,2 mmol, 1,30 eq) a una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (9,42 mmol, 1,00 eq) y DIPEA (14,1 mmol, 1,50 eq) en THF (25 ml). Después de 50 min la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con TBME (100 ml) y se lavó dos veces con ácido cítrico acuoso (5%) y agua respectivamente. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 323,2$.

25 **B.3.2 Síntesis de N-[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (sal de clorhidrato)**

Una solución de HCl en dioxano (4 M, 40 ml) se agregó a una solución de (1R,3S,4S)-3-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico terc-éster butílico (12,0 mmol) en dioxano (15 ml). Después de 3h los solventes se eliminaron al vacío para dar el producto deseado como un sólido amarronado que se utilizó sin purificación ulterior en el próximo paso. CL-EM (básico): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 223,2$.

30 **B.3.3 Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-[(1R,3S,4S)-2-(5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-acetamida (procedimiento general)**

35 Se agregó TBTU (1,70 mmol, 1,1 eq) a una solución del respectivo derivado de ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico (1,62 mmol, 1,05 eq) y DIPEA (2,33 mmol, 1,5 eq) en DMF (5,0 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y se trató con una solución de N-[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,55 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (3,87 mmol, 2,5 eq) en DMF (5,0 ml). Después de 90 min la mezcla se diluyó con TBME (50 ml) y se lavó tres veces con una solución ac. de NaOH (0,5 M, 50 ml cada vez). Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces con TBME (30 ml cada vez). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior.

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

se preparó mediante la reacción de N-[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 438,0$.

45 **N-[(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida**

se preparó mediante la reacción de N-[(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM (básico): $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 457,7$.

B.3.4 Síntesis de N-((1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

Se agregó TBTU (1,70 mmol, 1,10 eq) a una solución de 2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico (1,62 mmol, 1,05 eq), N-((1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,55 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (5,41 mmol, 3,5 eq) en DMF (10 ml). Después de 90 min la mezcla se diluyó con TBME (50 ml) y se lavó tres veces con una solución ac. de NaOH (0,5 M, 50 ml cada vez). Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces con TBME (30 ml cada vez). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): t_R = 0,82 min; [M+H]⁺ = 442,9.

B.3.5 Síntesis de derivados de N-((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (procedimiento general)

Se agregó TBTU (2,13 mmol) y DIPEA (4,83 mmol) a una solución del respectivo derivado del ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico (2,32 mmol) en MeCN (5,0 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se trató con una solución de N-((1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,93 mmol) y DIPEA (4,83 mmol) en MeCN (5,0 ml). Después de 14h la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el respectivo producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior.

N-((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

se preparó mediante la reacción de N-((1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil)-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: t_R = 1,10 min; [M+H]⁺ = 453,1.

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

se preparó mediante la reacción de N-((1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil)-2,2,2-trifluoro-acetamida con ácido 2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: t_R = 1,12 min; [M+H]⁺ = 471,1.

B.3.6 Síntesis de derivados de ((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[5-fenil-tiazol-4-il]-metanona (procedimiento general)

Una solución del respectivo derivado de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,3S,4S)-2-(5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-acetamida (1,49 mmol) en MeOH (5,0 ml) se trató con una solución saturada acuosa de K₂CO₃ (0,4 ml) y se agitó a 60°C durante 6h. Después de a gitar a TA por otras 14h la mezcla se concentró al vacío y el residuo se acidificó mediante el agregado de ácido cítrico acuoso (5%). La capa acuosa se lavó tres veces con TBME, se basificó mediante el agregado de una solución ac. de NaOH y se extrajo cuatro veces con DCM. Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior.

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

preparado por desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-acetamida. CL-EM (básico): t_R = 0,77 min; [M+H]⁺ = 342,1.

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

preparado por desprotección de N-((1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. CL-EM (básico): t_R = 0,79 min; [M+H]⁺ = 361,7.

B.3.7 Síntesis de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-metanona

Una solución de N-((1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (0,98 mmol) en MeOH (3,2 ml) se trató con una solución saturada acuosa de K₂CO₃ (0,3 ml) y se agitó a 60°C durante 6h. Después de agitar a TA por otras 14h la mezcla se concentró al vacío y el residuo se tornó básico mediante el agregado de una solución ac. de NaOH. Se agregó una mezcla 1:1 de TBME y EtOAc y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1h. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con una mezcla 1:1 de TBME y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM (básico): t_R = 0,68 min; [M+H]⁺ = 347,1.

B.3.8 Síntesis de ((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-il]-metanona (procedimiento general)

Una solución del respectivo derivado de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-acetamida (2,49 mmol) en isopropanol (30 ml) se trató con una solución ac. de NaOH (1,0 M, 8,0 ml) y se agitó durante 3h. Se agregaron agua y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior.

((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-il)-metanona

preparado por desprotección de N-((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. CL-EM: t_R = 0,80 min; [M+H]⁺ = 357,1.

((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-metanona

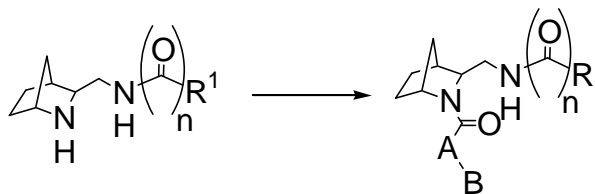
preparado por desprotección de N-((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. CL-EM: t_R = 0,81 min; [M+H]⁺ = 375,1.

B.4 Síntesis de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina**B.4.1 Síntesis de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico**

Se agregó 5-bromo-2-cloro-pirimidina (8,62 mmol) a una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (6,63 mmol) en o-xileno (25 ml). K₂CO₃ (20,0 mmol) y DIPEA (19,9 mmol) se agregaron sucesivamente y la mezcla se calentó a 138°C durante 16h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. El residuo se lavó con DCM y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM: t_R = 1,09 min; [M+H]⁺ = 383,3.

B.4.2 Síntesis de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina

Una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 30 ml) se agregó a una solución de terc-éster butílico del ácido (1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-2-carboxílico (6,63 mmol) en dioxano (30 ml). Después de 4h los solventes se eliminaron al vacío para dar un producto en bruto que se utilizó sin purificación ulterior. CL-EM: t_R = 0,64 min; [M+H]⁺ = 283,0.

C Preparación de compuestos de la fórmula (I):**C.1 Síntesis de derivados de amida de ácido carboxílico (procedimiento general)**

A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,50 ml) se agregó sucesivamente DIPEA (0,025 mmol, 1,0 eq.) y una solución de TBTU (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,50 ml). La mezcla obtenida se trató con una solución del respectivo derivado de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano (0,025 mmol, 1,0 eq., sal de clorhidrato) y DIPEA (0,050 mmol, 2,0 eq.) en DMF (0,50 ml). La mezcla se agita hasta el día siguiente y se purificó mediante HPLC prep. para dar el respectivo derivado de amida.

A partir de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
1	{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,96	517,0
2	{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,80 0,83	502,1

(continuación)				
3	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico	básico	0,89 0,95	497,1

A partir de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
4	{[(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,87 0,93	523,9
5	{[(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,77 0,80	509,0
6	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,85 0,92	504,1

5

A partir de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
7	{[(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	básico	0,96	506,0
8	{[(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	básico	0,79 0,83	490,7
9	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	básico	0,95	486,1
10	[(1R,3S,4S)-2-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	básico	0,98	485,0
11	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico	básico	0,79 0,83	467,1

10 A partir de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
12	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,88	525,9
13	{{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,71 0,75	511,0
14	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,86	506,0
15	[(1R,3S,4S)-2-(bifenil-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,87	471,1
16	[(1R,3S,4S)-2-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,90	504,9
17	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	básico	0,69 0,74	487,0
18	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,86 0,91	509,9
19	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,85 0,90	509,9
20	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,87 0,92	506,0
21	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,90 0,96	520,0
22	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,97	559,8
23	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,91 0,95	587,7
24	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,88 0,92	527,9
25	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,93	523,9
26	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,94 0,98	559,8

(continuación)				
27	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,90 0,96	520,0
28	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,85 0,92	521,0
29	{{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,88 0,95	538,9
30	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,84 0,89	492,0
31	[(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,89 0,96	518,0
32	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,87 0,90	512,4
33	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,90 0,93	545,9
34	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,83 0,88	507,9
35	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,83 0,87	495,9
36	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,87	495,9
37	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico	ácido	0,89 0,94	523,9

A partir de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico:

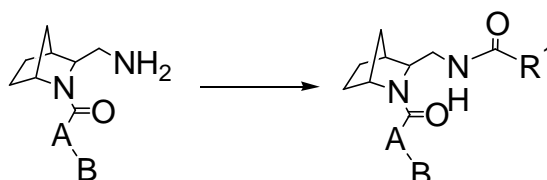
Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
38	{{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,92	498,1
39	{{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,78	483,0
40	[(1R,3S,4S)-2-(bifenil-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,82 0,91	443,1

(continuación)				
41	[(1R,3S,4S)-2-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	básico	0,94	477,1

A partir de [(1R,3S,4S)-1-(2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-il)metil]-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
42	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona	ácido	1,03 1,10	497,9
43	[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-metanona	ácido	1,07 1,12	580,7
44	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,06 1,13	511,5
45	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,03 1,11	530,8
46	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-il)-metanona	ácido	1,00 1,06	483,8
47	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-il)-metanona	ácido	1,05 1,12	509,9
48	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[5-(3-cloro-fenil)-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,04 1,08	503,8
49	{(1R,3S,4S)-3-[(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-metil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona	ácido	1,06 1,11	515,8

5 C.2 Síntesis de derivados de amida de ácido carboxílico (procedimiento general II)



A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,50 ml) se agregó sucesivamente DIPEA (0,025 mmol, 1,0 eq.) y una solución de TBTU (0,030 mmol, 1,2 eq.) en DMF (0,50 ml). La mezcla obtenida se trató con una solución del respectivo derivado de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano (0,025 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (0,050 mmol, 2,0 eq) en DMF (0,50 ml). La mezcla se agitó hasta el día siguiente y se purificó mediante HPLC prep. para dar el respectivo derivado de amida.

A partir de ((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
50	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,84	509,9
			0,90	
51	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico	básico	0,94	530,8
52	[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico	básico	0,96	530,0

A partir de ((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
53	{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,91	529,9
54	{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico	básico	0,95	550,6
55	{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico	básico	0,97	496,9
56	{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico	básico	0,98	549,9

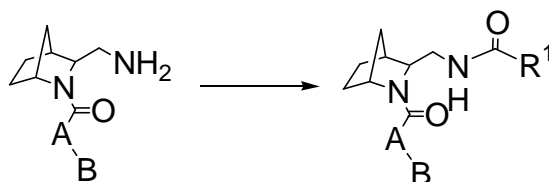
5

A partir de [2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-((1R,3S,4S)-3-aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
57	{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carboxílico	básico	0,76	514,9
			0,80	
58	{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico	básico	0,82	535,7
59	{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico	básico	0,80	481,9
			0,83	

60	{{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico	básico	0,81 0,85	507,9
61	{{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']-difuran-4-carboxílico	básico	0,82 0,84	535,0

C.3 Síntesis de derivados de amida del ácido carboxílico (procedimiento general III)



5 A una solución del respectivo ácido carboxílico (0,13 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (1,0 ml) se agregó TBTU (0,15 mmol, 1,1 eq), DIPEA (0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla obtenida se trató con una solución del respectivo derivado de 2-aza-biciclo-[2,2,1]heptano (0,13 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (0,33 mmol) en MeCN (1,0 ml). La mezcla se agitó hasta el día siguiente y se purificó mediante HPLC prep. para dar el respectivo derivado de amida.

10 A partir de ((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-il)-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
62	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico	ácido	1,00 1,09	515,7
63	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	ácido	0,98 1,09	515,7
64	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido Imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico	ácido	0,78 0,87	501,1
65	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-1H-inden-2-carboxílico	ácido	1,06 1,17	513,3
66	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico	ácido	1,00 1,10	516,6
67	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico	ácido	0,90 1,05	518,5
68	[(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol[2,1-b]tiazol-7-carboxílico	ácido	0,91 1,05	520,4

A partir de ((1R,3S,4S)-3-Aminometil-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-2-il)-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-il]-metanona:

Ejemplo	Nombre	CL-EM		
		eluyente	t _R [min]	[M+H] ⁺
69	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico	ácido	1,04	533,5
			1,12	
70	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-Indazol-3-carboxílico	ácido	0,96	519,4
			1,06	
71	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico	ácido	0,94	536,4
			1,08	
72	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	ácido	1,03	533,5
			1,12	
73	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	ácido	1,02	546,5
			1,13	
74	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico	ácido	0,93	518,4
			1,05	
75	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	ácido	1,03	520,6
			1,14	
76	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1H-inden-2-carboxílico	ácido	1,10	531,5
			1,19	
77	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	ácido	1,10	550,6
			1,20	
78	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	ácido	0,76	547,6
			0,87	
79	((1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico	ácido	1,04	534,4
			1,13	

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los métodos que se describieron previamente mediante la selección de la metodología y la vía más apropiadas y al combinar los respectivos bloques estructurales (los datos de CL-EM se registraron en condiciones ácidas):

5 **Ejemplo 80:**

((R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: t_R = 1,14 min; [M+H]⁺ = 539,03.

Ejemplo 81:

10 ((R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-etoxi-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: t_R = 1,18 min; [M+H]⁺ = 553,27.

Ejemplo 82:

((R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil)-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: t_R = 1,13 min; [M+H]⁺ = 583,00.

Ejemplo 83:

{(R,S,S)-2-[2-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 515,37$.

Ejemplo 84:

5 {(R,R,S)-2-[2-(2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 533,5$.

Ejemplo 85:

{(R,R,S)-2-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 557,43$.

10 **Ejemplo 86:**

{(R,R,S)-2-[2-dimetilamino-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 546,46$.

Ejemplo 87:

15 {(R,R,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+ = 552,05$.

Ejemplo 88:

{(R,R,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-(etil-metil-amino)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+ = 566,27$.

Ejemplo 89:

20 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,25$ min; $[M+H]^+ = 580,22$.

Ejemplo 90:

[(1R,3S,4S)-2-(3-p-tolil-pirazin-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 484,51$.

25 **Ejemplo 91:**

{(1R,3S,4S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 504,41$.

Ejemplo 92:

30 {(1R,3S,4S)-2-[3-(3-metoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 504,48$.

Ejemplo 93:

{(1R,3S,4S)-2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 534,55$.

Ejemplo 94:

35 [(1R,3S,4S)-2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofen-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 518,35$.

Ejemplo 95:

{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 536,55$.

40 **Ejemplo 96:**

{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 536,47$.

Ejemplo 97:

{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 548,33$.

Ejemplo 98:

- 5 [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+ = 529,34$.

Ejemplo 99:

{(1R,3S,4S)-2-[2-ciclopropil-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+ = 533,50$.

10 **Ejemplo 100:**

[(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+ = 529,60$.

Ejemplo 101:

- 15 {(1R,3S,4S)-2-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+ = 547,57$.

Ejemplo 102:

{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 538,20$.

Ejemplo 103:

- 20 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-etilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 552,20$.

Ejemplo 104:

{(1R,3S,4S)-2-[2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+ = 557,13$.

25 **Ejemplo 105:**

{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 536,20$.

Ejemplo 106:

- 30 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 5-etil-3-metil-isoxazol-4-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 511,80$.

Ejemplo 107:

{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 511,86$.

Ejemplo 108:

- 35 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido quinoxalin-5-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 531,11$.

Ejemplo 109:

{(1R,3S,4S)-2-[3-(1H-indol-6-il)-pirazin-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 509,17$.

40 **Ejemplo 110:**

{(1S,3R,4R)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 562,69$.

Ejemplo 111:

{(1S,3R,4R)-2-(2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 532,58$.

Ejemplo 112:

5 {(1S,3R,4R)-2-[2-(etil-metil-amino)-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+ = 562,24$.

Ejemplo 113:

{(1S,3R,4R)-2-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,15$ min; $[M+H]^+ = 616,13$.

Ejemplo 114:

10 {(1S,3R,4R)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 562,49$.

Ejemplo 115:

{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 536,13$.

15 **Ejemplo 116:**

{(1S,3R,4R)-2-[2-dietilamino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,19$ min; $[M+H]^+ = 564,73$.

Ejemplo 117:

20 {(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,14$ min; $[M+H]^+ = 550,64$.

Ejemplo 118:

{(1S,3R,4R)-2-[2-(etil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+ = 550,63$.

Ejemplo 119:

25 [(1S,3R,4R)-2-(2-dimetilamino-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+ = 532,62$.

Ejemplo 120:

{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,15$ min; $[M+H]^+ = 586,60$.

30 **Ejemplo 121:**

{(1S,3R,4R)-2-[2-dietilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,18$ min; $[M+H]^+ = 564,51$.

II-Ensayos biológicos**Ensayo *in vitro***

35 Se cultivaron células ováricas de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina-1 humana y el receptor de orexina-2 humano, respectivamente, en un medio de cultivo (Ham F-12 con L-glutamina) que contienen 300 µg/ml de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomocina y 10% suero bovino fetal inactivado con calor (FCS). Las células se inocularon en una proporción de 20,000 células / pocillo en placas estériles de 384 pocillos negras de fondo claro (Greiner). Las placas inoculadas se incubaron hasta el día siguiente a 37°C en 5% CO₂.

40 Se preparó orexina-A como un agonista como una solución madre 1mM en MeOH: agua (1:1), diluida en HBSS que contiene 0,1% albúmina sérica bovina (BSA), NaHCO₃: 0,375g/l y 20 mM HEPES para usarse en el ensayo a una concentración final de 3 nM.

45 Los antagonistas se prepararon como una solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyeron en placas de 384 pocillos, en primer lugar en DMSO, luego en HBSS que contiene 0,1% albúmina sérica bovina (BSA), NaHCO₃: 0,375g/l y 20 mM HEPES.

El día del ensayo, se agregaron 50 µl de buffer de teñido (HBSS que contiene 1% FCS, HEPES 20 mM, NaHCO₃: 0,375g/l, probenecida 5 mM (Sigma) y 3 µM del indicador de calcio fluorescente fluo-4 AM (solución madre 1 mM en DMSO, que contiene 10% pluronic) a cada pocillo.

5 Las placas de 384 pocillos con células se incubaron durante 50 min a 37°C en 5% CO₂ seguido de una equilibración a TA durante 30 – 120 min antes de la medición.

10 Al lector de placas Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR2 o FLIPR Tetra, Molecular Devices) se agregaron antagonistas a la placa en un volumen de 10 µl/pocillo, se incubaron durante 10 min y finalmente se agregaron 10 µl/pocillo del agonista. Se midió la fluorescencia para cada pocillo en intervalos de 1 segundo, y se comparó la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A 3 nM con un vehículo en lugar del antagonista. Para cada antagonista, se determinó el valor CI₅₀ (la concentración del compuesto requerida para inhibir 50% de la respuesta agonística). Pueden lograrse las condiciones optimizadas al ajustar la velocidad del pipeteo y el régimen de división celular. Los valores CI₅₀ calculados de los compuestos pueden fluctuar dependiendo del rendimiento diario del ensayo celular. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la materia.

15 Las actividades antagonísticas (valores CI₅₀) de todos los compuestos citados a modo de ejemplo a continuación son menores que 1000 nM respecto del receptor OX₁ y/o del receptor OX₂. Las actividades antagonísticas (valores CI₅₀) de los 116 compuestos indicados a modo de ejemplo se ubicaron en el rango de 6 - 8916 nM con un promedio de 730 nM respecto del receptor de OX1 (5 compuestos fueron medidos con un valor de CI₅₀ >10000 nM). Los valores CI₅₀ de los 118 compuestos indicados a modo de ejemplo se ubicaron en el rango de 10 a 9479 nM con un promedio de 469 nM respecto del receptor de OX2 (3 compuestos fueron medidos con un valor de CI₅₀ >10000 nM).
20 En la *Tabla 1* se indican actividades antagonísticas de compuestos seleccionados.

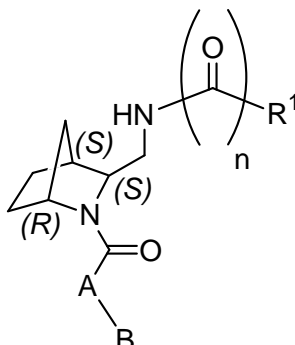
Tabla 1

Compuesto de Ejemplo	CI ₅₀ de OX ₁ (nM)	CI ₅₀ de OX ₂ (nM)
1	59	622
5	149	29
11	75	2135
31	138*	55*
35	278*	808*
40	>10000	441
46	488*	364*
63	307*	61*
79	64* ¹⁾	71* ¹⁾
80	80*	15*
94	1269*	81*
97	12* ¹⁾	14* ¹⁾
104	305*	37*
105	65*	421*
109	707*	19*
110	23*	30*
118	117*	32*

Valores de CI₅₀ medidos con FLIPR 2 o, si están marcados con *, con FLIPR Tetra;
¹⁾ media geométrica de n=2 valores;

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), en el que los centros estereogénicos están en una configuración (1R,3S,4S) absoluta



Fórmula (I)

5

en la que

A representa arilo o heterociclilo, en la que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o disustituido de forma independiente, en el que los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, alcoxi (C₁₋₄)-alcoxi (C₁₋₄), y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido de forma independiente, en los que los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro;

10

15

B representa un grupo arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido de forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y halógeno; o B representa un grupo benzo[1,3]dioxolilo.

n representa el número entero 0 o 1;

20

R¹ representa heterociclilo, en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR⁴R⁵; o

25

R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2H-cromenilo, un grupo cromanilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo; en el que dichos grupos no están sustituidos, están mono- o disustituidos, en el que los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno;

R² representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

o R² y R³ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo pirrolidina;

30

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

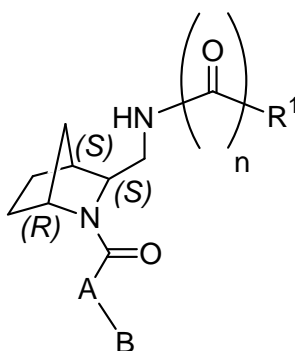
R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

En el que el término "heterociclilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

35

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de Fórmula (I_p), en la que los centros estereogénicos están en configuración (1R,3S,4S) absoluta



Fórmula (I)

en la que

- 5 A representa arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono- o disustituido en forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo que consiste en por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³, halógeno, y fenilo o piridilo no sustituido o mono- o disustituido en forma independiente, en el que los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor y cloro;
- 10 B representa un grupo arilo o heterociclilo, en el que el arilo o heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido en forma independiente, en el que los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, -NR⁴R⁵, -NHSO₂-alquilo (C₁₋₄), -N(R⁴)C(O)R⁵ y halógeno;
- n representa el número entero 0 o 1;
- 15 R¹ representa heterociclilo, en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, trifluorometilo y -NR⁴R⁵; o
- 20 R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzofuranilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, un grupo 4H-benzo[1,3]dioxinilo, un grupo 2H-cromanilo, un grupo cromanilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo; en el que dichos grupos no están sustituidos, están mono- o disustituidos, en el que los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno;
- R² representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y
- 25 R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
- R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
- o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que n representa el número entero 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- A representa fenilo o un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo o el heterociclilo no está sustituido o está mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), NR²R³ y halógeno;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- B representa arilo, donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

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

5 R¹ representa heterociclilo, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido en forma independiente, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno; o

10 R¹ representa un grupo 1H-indenilo, un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxinilo, un grupo 2,3-dihidro-tieno[3,4-b] [1,4]dioxinilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo o un grupo 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuranilo, donde dichos grupos no están sustituidos o están mono- o disustituidos, donde los sustituyentes se seleccionaron de manera independiente del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. .

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

15 A representa un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros, donde el heterociclilo no está sustituido o está mono-sustituido, donde el sustituyente se seleccionó del grupo constituido por alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y NR²R³;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que, cuando R¹ representa heterociclilo, dicho heterociclilo está seleccionado de isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo, donde dicho heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes están seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 seleccionado del grupo constituido por:

{(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;

[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico;

30 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

35 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

{(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

[(1R,3S,4S)-2-(2-metil-4-fenil-pirimidin-5-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

40 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

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

45 [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

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

- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-amino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 2,3,6,7-tetrahidro-benzo[1,2-b;4,5-b']difuran-4-carboxílico;
- 20 [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-dimetilamino-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-pirrol-2-carboxílico;
- 30 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 1-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 35 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico;
- 40 {(R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-etoxi-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 45 {(R,S,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,S,S)-2-(2-ciclopropil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

- {(R,R,S)-2-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,R,S)-2-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 5 {(R,R,S)-2-[2-dimetilamino-5-(3,4-dimetil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(R,R,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-dimetilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 10 {(R,R,S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-(etil-metil-amino)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-dietilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(3-p-tolil-pirazin-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 15 {(1R,3S,4S)-2-[3-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[3-(3-metoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 20 {(1R,3S,4S)-2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiofen-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofen-2-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 25 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 30 [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-ciclopropil-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- [(1R,3S,4S)-2-(2-ciclopropil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 35 {(1R,3S,4S)-2-[2-ciclopropil-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-metilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- 40 {(1R,3S,4S)-2-[5-(3-cloro-fenil)-2-etilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;
- {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico;
- 45 {(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 5-etil-3-metil-isoxazol-4-carboxílico;

{{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido 3-etil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico;

{{(1R,3S,4S)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido quinoxalin-5-carboxílico;

5 {{(1R,3S,4S)-2-[3-(1H-indol-6-il)-pirazin-2-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[5-(2-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

10 [(1S,3R,4R)-2-(2-dimetilamino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[2-(etil-metil-amino)-5-(3-metoxi-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-dimetilamino-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

15 {{(1S,3R,4R)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

20 {{(1S,3R,4R)-2-[2-dietilamino-5-(2-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[2-(etil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

25 [(1S,3R,4R)-2-(2-dimetilamino-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil]-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

{{(1S,3R,4R)-2-[2-dimetilamino-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico; y

30 {{(1S,3R,4R)-2-[2-dietilamino-5-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carbonil]-2-aza-biciclo-[2,2,1]hept-3-ilmetil}-amida del ácido benzotiazol-7-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

35 11. 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.

40 12. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, del uso y abuso de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de alimentación o de bebida.

45 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño que comprende todo tipo de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de excesiva somnolencia, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas de sueño, síndrome de descompensación horaria, síndrome de trabajo por turnos, síndrome de fase retrasada o anticipada de sueño o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

50 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para la prevención o el tratamiento

de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, del uso y abuso de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de alimentación o de bebida.