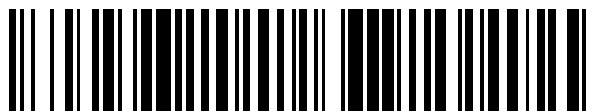


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 529 768**

51) Int. Cl.:

<b>C07D 451/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 451/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/46</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/08</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>A61P 5/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>A61P 5/18</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>A61P 5/50</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 7/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)		

12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010 E 10829980 (1)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2500345**

54) Título: **Derivado 8-Azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxamida**

30) Prioridad:

**11.11.2009 JP 2009258451**  
**08.07.2010 JP 2010156263**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2015**

73) Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.**  
**(100.0%)**  
**6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP**

72) Inventor/es:

**HORIUCHI, YOSHIHIRO;**  
**SAWAMURA, KIYOTO y**  
**FUJIWARA, HIROAKI**

74) Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 529 768 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

Derivado 8-Azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxamida

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un derivado 8-Azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil como un medicamento. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un derivado 8-Azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a un agente terapéutico o preventivo para enfermedades asociadas con los glucocorticoides que comprende el compuesto, o un inhibidor de la enzima 11  $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (denominada de aquí en adelante 11 $\beta$ HSD1).

15 **Antecedente de la técnica**

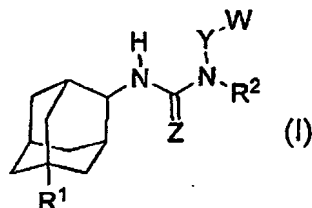
Los glucocorticoides ajustan el metabolismo periférico de la glucosa y el metabolismo de aminoácidos. En el ser humano, los glucocorticoides se producen en las glándulas adrenales, y además, se metabolizan en tejidos periféricos tales como el tejido adiposo o el hígado. Como la 11 $\beta$ HSD1 es una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol activado y se expresa principalmente en el tejido adiposo o el hígado, se cree que la 11 $\beta$ HSD1 está relacionada con la activación de glucocorticoides en el tejido adiposo o hígado. Como el cortisol muestra actividades de promoción de la acumulación de grasa en los adipocitos y de gluconeogénesis en el hígado, se cree que la 11 $\beta$ HSD1 contribuye al mantenimiento de la homeostasis en todo el cuerpo ajustando la glucosa periférica y el metabolismo lipídico. Por otra parte, la actividad de la 11 $\beta$ HSD1 en el tejido adiposo aumenta significativamente en pacientes con resistencia a la insulina en seres humanos, y la actividad de la 11 $\beta$ HSD1 es marcadamente mayor en la grasa visceral que en la grasa subcutánea. La acumulación de grasa visceral y el desarrollo del metabolismo anormal de glucosa y lípidos está suprimida en ratones con defecto genético de 11 $\beta$ HSD1 alimentados con una dieta alta en grasa, y los ratones con sobre-expresión de 11 $\beta$ HSD1 específica de células adiposas muestran una marcada obesidad de tipo grasa visceral o un metabolismo anormal de glucosa y lípidos. Esto indica que la sobre-activación de la 11 $\beta$ HSD1 está relacionada íntimamente con la acumulación de grasa visceral y el desarrollo de un síndrome metabólico en seres humanos y ratones (Documentos no Patente 1 y 2). En otras palabras, se espera que inhibiendo esta actividad enzimática se produzca la supresión de la gluconeogénesis en el hígado y la acumulación de grasa en los adipocitos, y una mejoría del metabolismo de la glucosa y lípidos en todo el cuerpo.

En cuanto a la mejoría del metabolismo de la glucosa, como se ha informado que la actividad de la 11 $\beta$ HSD1 en las células pancreáticas  $\beta$  podría contribuir a la supresión de secreción de insulina o que la actividad de la 11 $\beta$ HSD1 podría tener algunas relación con la supresión de la captación de glucosa por las células musculares, un inhibidor de la 11 $\beta$ HSD1 tendría un potencial para remediar directamente la hiperglucemia.

La 11 $\beta$ HSD1 también se expresa en el sistema nervioso central incluyendo el hipocampo. Se ha sabido que los pacientes con enfermedad de Cushing sobre-expresan glucocorticoides y que cuando se les administra un tipo de glucocorticoide sintético, la dexametasona, muestran síntomas de depresión. También se ha sabido que el antagonista del receptor de glucocorticoides es eficaz para la depresión y la manía depresiva, y se ha indicado que los glucocorticoides en el sistema nervioso central están íntimamente relacionados con la expresión de síntomas de depresión así como de manía depresiva (Documentos no Patentes 3 y 4). Como la 11 $\beta$ HSD1 tiene un papel en la producción de glucocorticoides activos en el sistema nervioso central, se espera que un inhibidor de la 11 $\beta$ HSD1 mostrara una eficacia en el tratamiento de la depresión y la manía depresiva.

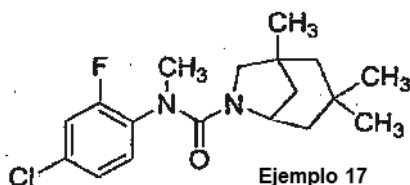
Además, se ha indicado que la 11 $\beta$ HSD1 tiene mucha relación con el ajuste de la función cognitiva, ya que se produce el depósito de proteína  $\beta$  amiloide, que está fuertemente relacionado con la demencia de Alzheimer, en ratones a los que se ha administrado glucocorticoides a largo plazo, y se ha reconocido que se inhibe la pérdida de función cognitiva relacionada con la edad y el aumento del mantenimiento cognitivo aumenta en ratones con defecto genético de 11 $\beta$ HSD1 (Documentos no Patente 5 a 7). Los conocimientos expuestos anteriormente indican que un inhibidor de la 11 $\beta$ HSD1 es útil como agente terapéutico de la demencia incluyendo la demencia de Alzheimer. Se han demostrado funciones de 11 $\beta$ HSD1 en inmunocitos, y se espera que un inhibidor de la 11 $\beta$ HSD1 muestre una efectividad terapéutica en enfermedades producidas por la función inmunitaria anormal.

Se han comunicado varios inhibidores de la 11 $\beta$ HSD1, y por ejemplo, el Documento Patente 1 desvela un compuesto de fórmula:



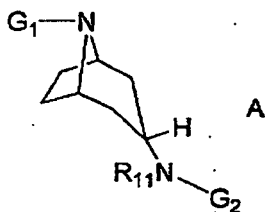
donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, hidroxilo, etc., Z es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo, o R<sup>2</sup>, Y y N adyacentes al mismo pueden formar un anillo saturado C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>, Y es un enlace sencillo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, etc., W es cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, etc., R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, etc. Sin embargo, los compuestos divulgados en el Documento de Patente 1 no tienen un esqueleto de 8-azabicyclo[3,2,1]-octano-8-carboxamida, por lo que son estructuralmente diferentes de la presente invención.

Los Compuestos divulgados en los Documentos de Patente 2 y 3 se conocen como un compuesto que tiene un esqueleto azabicyclo. El Documento de Patente 2 divulga un compuesto de ejemplo de fórmula:

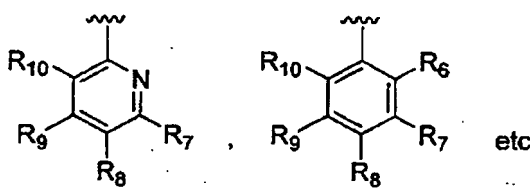


Sin embargo, un compuesto del Ejemplo 17 es estructuralmente diferente de la presente invención en que tiene 6-azabicyclo[3,2,1]octano-6-carboxamida y fenilo.

El Documento de Patente 3 divulga un compuesto de fórmula:



donde G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> son diferentes y R<sub>2</sub> o -N(R<sub>11</sub>)C(=X)-L<sub>1</sub>-R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> se selecciona entre el siguiente grupo:



R<sub>2</sub> se selecciona entre fenilo, -C(O)-fenilo, bencilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, etc., R<sub>11</sub> es un átomo de hidrógeno, etc., R<sub>12</sub> es un átomo de hidrógeno, etc., R<sub>13</sub> es un átomo de halógeno, etc., L<sub>1</sub> es -C(R<sub>12</sub>)(R<sub>13</sub>)-, etc., X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Sin embargo, un compuesto representado por A es estructuralmente diferente de la presente invención en que está caracterizado por una característica estructural en la que G<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo.

[Documento de Patente 1] opúsculo WO 2007/068330

[Documento de Patente 2] opúsculo WO 2007/130898

[Documento de Patente 3] opúsculo WO 2009/114173

[Documento no de Patente 1] Saishin Igaku, vol. 62, pp. 83-90, 2007

[Documento no de Patente 2] Stimson y col., Minerva Endocrinology, 32, 141 (2007)

[Documento no de Patente 3] Schatzberg y col., European Journal of Pharmacology., 583, 358 (2008)

[Documento no de Patente 4] Herbert y col., Journal of Neuroendocrinology., 18, 393 (2006)

[Documento no de Patente 5] Yau y col., Proceedings of the National Academy of Sciences., 98, 4716 (2001)

[Documento no de Patente 6] Green y col., Journal of Neuroscience, 26 (35), 9047 (2006)

[Documento no de Patente 7] Yau y col., The Journal of Neuroscience, 27 (39), 10487 (2007)

**Sumario de la invención**

**Problemas a resolver por la invención**

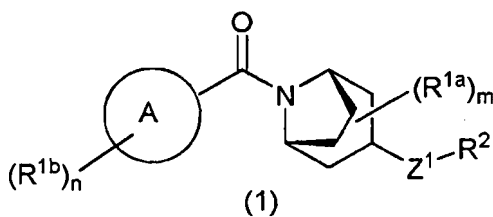
5 Recientemente, existe el deseo de un compuesto farmacéuticamente satisfactorio que tenga una acción inhibidora de la 11βHSD1 como agente para prevenir y/o tratar enfermedades que incluyen la diabetes tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipo HDL-emia, hiper LDL-emia, hiperlipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión, arteriosclerosis, angioestenosis, aterosclerosis, obesidad, demencia, trastorno cognitivo, glaucoma, retinopatía, demencia, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, trastornos inmunitarios, síndromes metabólicos, depresión, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurodegenerativa.

15 Anteriormente nunca se habían preparado los derivados 8-Azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxamida representados por la siguiente fórmula (1) como inhibidores de la 11βHSD1, y nunca se supo de sus actividades inhibidoras de la 11βHSD1. De acuerdo con los extensos estudios de los derivados para resolver los problemas, los inventores han descubierto que los derivados 8-Azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxamida tienen fuertes actividades inhibidoras de la 11βHSD1. Los inventores han encontrado también que los derivados tienen propiedades equilibradas esenciales para un medicamento, que incluyen la estabilidad metabólica, solubilidad, características farmacocinéticas así como actividad inhibidora de la 11βHSD1, y se consigue la presente invención.

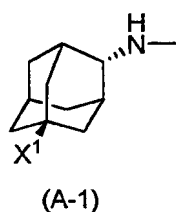
**Medios de resolver los problemas**

Específicamente, la presente invención es como se indica a continuación.

Apartado 1. Un compuesto de fórmula (1):



25 donde A es un grupo de la siguiente fórmula (A-1):



30 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son iguales o diferentes y cada uno es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;  
 m y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5;  
 X<sup>1</sup> es hidroxilo o aminocarbonilo;  
 Z<sup>1</sup> es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO<sub>2</sub>- o -N(R<sup>3</sup>)-;  
 R<sup>2</sup> es ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> o amino cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; con la condición de que si R<sup>2</sup> es ciano y amino cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, entonces Z<sup>1</sup> es un enlace sencillo;  
 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub>;

45 donde el grupo sustituyente en el arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 (1) un átomo de halógeno,  
 (2) ciano,  
 (3) hidroxilo,

(4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con

- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>,
- (c) carboxi,
- (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,
- (e) aralquiloxicarbonilo C<sub>7-16</sub>,
- (f) mono o di-alquilaminocarbonilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
- (g) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros, o
- (h) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),

- (5) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,
- (6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (7) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,
- (8) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
- (9) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
- (10) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
- (11) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),
- (c) carboxi,
- (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,
- (e) aralquiloxicarbonilo C<sub>7-16</sub>,
- (f) mono o di-alquilaminocarbonilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
- (g) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros, o
- (h) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),

- (12) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,
- (13) carboxi,
- (14) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y
- (15) aminocarbonilo;

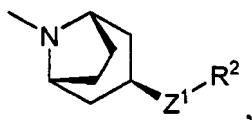
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 2. El compuesto del Apartado 1, donde m y n son 0 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

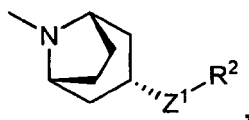
Apartado 3. El compuesto de uno de los Apartados 1 o 2, donde X<sup>1</sup> es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 4. El compuesto de uno de los Apartados 1 o 2, donde X<sup>1</sup> es aminocarbonilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 5. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 4, donde Z<sup>1</sup> tiene la siguiente configuración en la fórmula (1):



o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 6. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 5, donde Z<sup>1</sup> es un enlace sencillo, átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o -SO<sub>2</sub>- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 7. El compuesto del Apartado 6, donde Z<sup>1</sup> es un átomo de oxígeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 8. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 7, donde el grupo sustituyente en el arilo C<sub>6-10</sub>

opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) un átomo de halógeno,  
 (2) ciano,  
 (3) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 10 (a) 1 a 3 átomos de halógeno, o  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno)), y
- (4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 15 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub>),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Apartado 9. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) un átomo de halógeno,  
 (2) ciano,  
 (3) hidroxilo,  
 (4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 30 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 (c) carboxilo,  
 (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (e) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- 35 (5) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (7) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 (8) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (9) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (10) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 40 (11) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (c) carboxilo,  
 45 (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (e) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- (12) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (13) carboxilo,  
 50 (14) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (15) aminocarbonilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 10. El compuesto del Apartado 9, donde R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 55 (1) un átomo de halógeno,  
 (2) ciano,  
 (3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 60 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
 (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y
- (4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 65 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,

- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), o
- (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Apartado 11. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 7, donde:

(I) R<sup>2</sup> es aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

10

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) ciano,
- (3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con

15

- (a) 1 a 3 átomos de halógeno, o
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>),

(4) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, y

(5) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

20

- (a) 1 a 3 átomos de halógeno, o
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

25

(II) R<sup>2</sup> es un heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

30

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) ciano,
- (3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con

35

- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o
- (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y

(4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

40

- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o
- (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 12. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es

45

(1) alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con  
(a) ariloxi C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>),

50

(b) ariltio C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>),

(c) arilsulfonilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

55

alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>),

(d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

(e) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o

(f) aralquiloxi C<sub>7-14</sub>),

60

(2) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(3) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

65

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) ciano,

- (c) hidroxilo,  
 (d) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (e) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (f) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (g) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 (h) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (i) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (j) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (k) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), carboxilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (l) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (m) carboxi,  
 (n) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (o) aminocarbonilo),
- (4) aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>),  
 (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (e) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- (5) heterociclo,  
 (6) alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico,  
 (7) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (e) cicloalquilalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 (f) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (g) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y  
 (h) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>),
- (8) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>), o  
 (9) amino cíclico de 5 a 7 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 13. El compuesto del Apartado 12, donde R<sup>2</sup> es

- (1) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:



- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (e) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C6</sub>,  
 (f) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno)),  
 (g) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (h) carboxi,  
 (i) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (j) aminocarbonilo), o

(2) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y  
 (d) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub>),

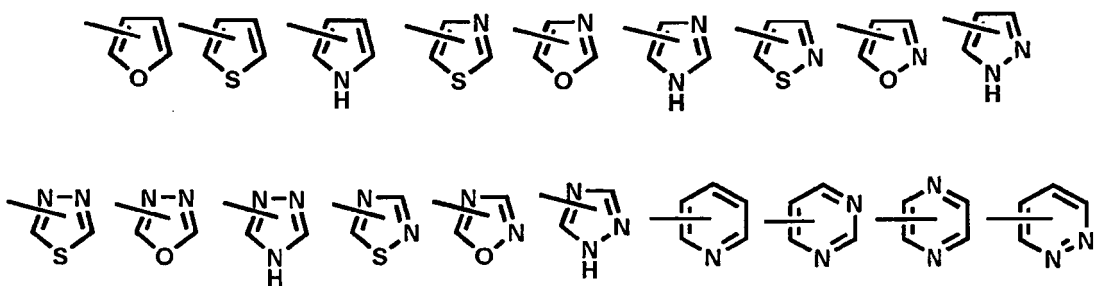
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 14. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es heterociclo opcionalmente sustituido.

Apartado 15. El compuesto del Apartado 14, donde R<sup>2</sup> es 4-piperidinilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

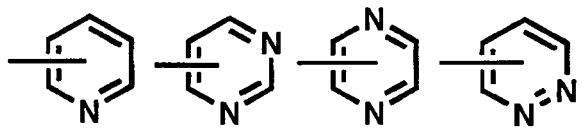
Apartado 16. El compuesto del Apartado 14 o 15, donde R<sup>2</sup> es heterociclo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 17. El compuesto de uno cualquiera de los Apartados 1 a 16, donde el resto heteroarilo del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros y del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup>, el grupo sustituyente heteroarilo de heterociclo en R<sup>2</sup>, y el resto heteroarilo del grupo sustituyente heteroariloxi de alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> son heteroarilos seleccionados el grupo que consiste en los siguientes grupos:



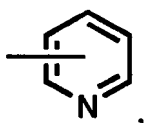
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 18. El compuesto del Apartado 17, donde el resto heteroarilo del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros y del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup>, y el resto heteroarilo del grupo sustituyente heteroariloxi de alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> son heteroarilo seleccionados entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 19. El compuesto del Apartado 18, donde el resto heteroarilo del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros y del heteroaril-alquilo  $C_{1-6}$  mono o policíclico de 5 a 12 miembros en  $R^2$ , y el resto heteroarilo del grupo sustituyente heteroariloxi de alquilo  $C_{1-6}$  en  $R^2$  son heteroarilo de la siguiente fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 20. El compuesto del Apartado 1, donde  $R^3$  es

10 (1) átomo de hidrógeno,  
(2) alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

(a) ariloxi  $C_{6-10}$ ,  
(b) heterociclo saturado, o  
(c) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

15 (3) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  
(4) heterociclo saturado,  
(5) aralquilo  $C_{7-16}$ , o  
20 (6) heteroarilo monocíclico de a 6 miembros-alquilo  $C_{1-6}$ ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 21. (3-Exo)-3-(4-fluorofenoxi)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Apartado 22. (3-Exo)-N-[(E)-5-carbamoiladamantan-2-il]-3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Apartado 23. (3-Endo)-N-[(E)-5-carbamoiladamantan-2-il]-3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 24. (3-Endo)-3-(4-fluorofenoxi)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Apartado 25. (3-Endo)-3-[(5-fluoro-2-piridinil)oxi]-N-[(2S,5R)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Apartado 26. Un medicamento que comprende como principio activo el compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Apartado 27. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de diabetes tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, hiperglucemia, resistencia a la insulina, anormalidad del metabolismo lipídico, hipertensión, arteriosclerosis, angioestenosis, obesidad, síndrome de Cushing, síndrome de Cushing subclínico, glaucoma, osteoporosis, síndromes metabólicos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, trastorno cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, ansiedad o manía depresiva.

45 Apartado 28. El uso del compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de diabetes tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, hiperglucemia, resistencia a la insulina, anormalidad del metabolismo lipídico, hipertensión, arteriosclerosis, angioestenosis, obesidad, síndrome de Cushing, síndrome de Cushing subclínico, glaucoma, osteoporosis, síndromes metabólicos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, trastorno cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, ansiedad o manía depresiva.

## 55 Efecto de la invención

Un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como inhibidor de la 11 $\beta$ HSD1.

## 60 Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica con mayor detalle como se indica más adelante. El número de átomos de carbono en la definición de "grupo sustituyente" en el presente documento puede describirse como " $C_{1-6}$ ", por ejemplo.

Específicamente, la descripción "alquilo C<sub>1-6</sub>" tiene el mismo significado que un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo sustituyente en el presente documento en el que la expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" no está especificado, significa un grupo sustituyente "no sustituido". Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo "no sustituido".

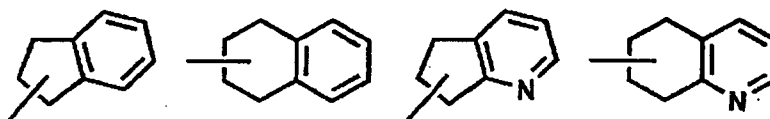
5 El término "grupo" en el presente documento significa un grupo monovalente. Por ejemplo, el "grupo alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente. En las definiciones de grupos sustituyentes en el presente documento, el término "grupo" puede abreviarse. El número de grupos sustituyentes en el grupo definido usando la expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" no está limitado si pueden estar sustituidos y es 1 o varios. La definición de  
10 cada grupo se aplica a partes de otros grupos o grupos sustituyentes de los mismos, a menos que se especifique otra cosa.

El "átomo de halógeno" incluye átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. El preferido es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

15 "Alquilo C<sub>1-6</sub>" significa hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El preferido es "alquilo C<sub>1-4</sub>". Los ejemplos concretos de "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo.

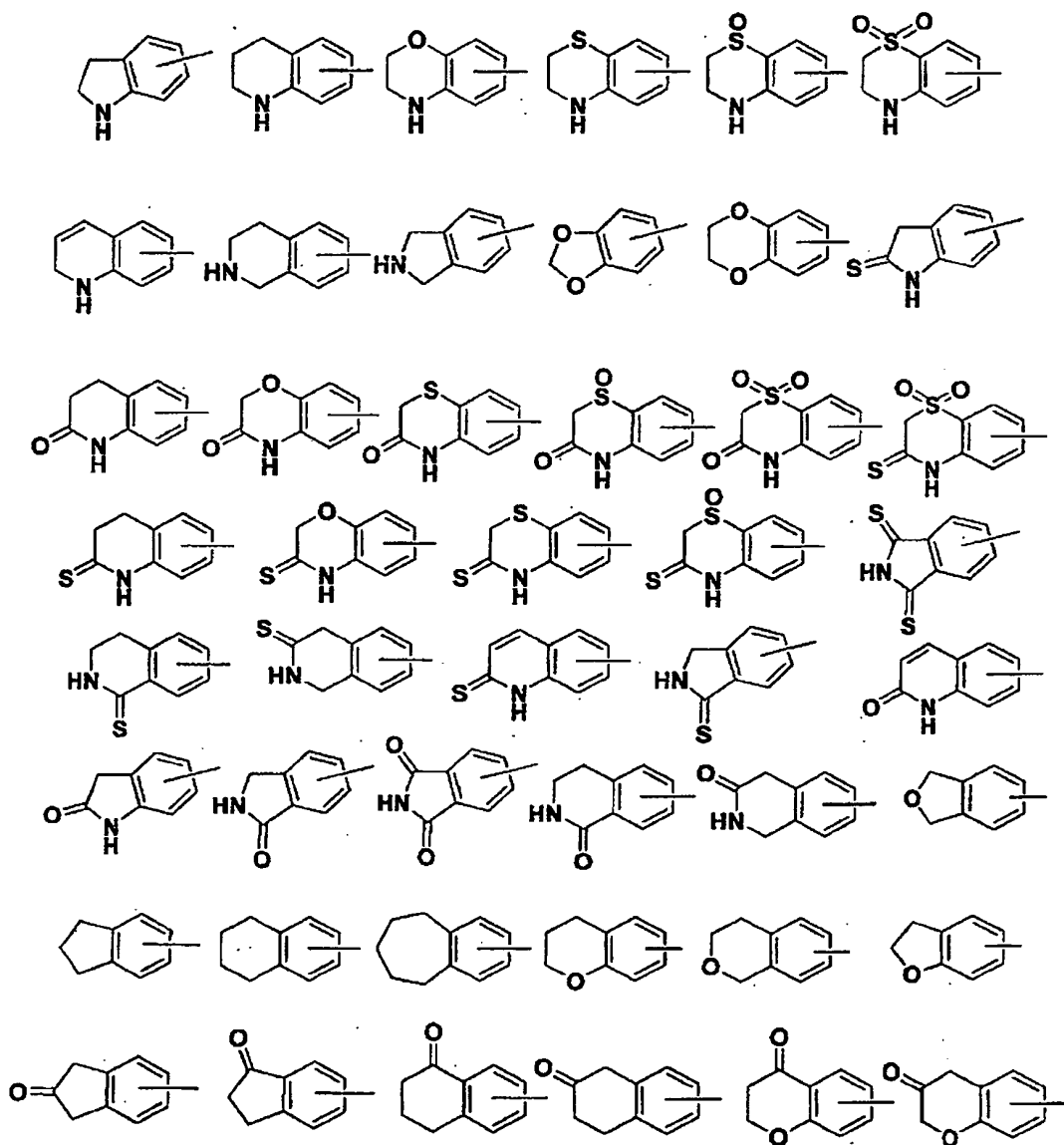
20 "Cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" significa hidrocarburo cíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. El preferido es "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Los ejemplos concretos de "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo.

25 El "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" anterior incluye un anillo condensado de "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" con fenilo o un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1 a 4) iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno. Los ejemplos concretos del grupo incluyen grupos de las siguientes fórmulas.

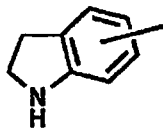


30 "Ariilo C<sub>6-10</sub>" significa hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. El preferido es "arilo C<sub>6-10</sub>" (fenilo). Los ejemplos concretos de "arilo C<sub>6-10</sub>" incluyen fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo.

35 El "arilo C<sub>6-10</sub>" anterior incluye un anillo condensado de "arilo C<sub>6</sub>" con un anillo de 5 a 6 miembros o un anillo cicloalquilo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, ciclopentano, o ciclohexano) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1 a 4) iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno. Los ejemplos concretos del grupo incluyen grupos de las siguientes fórmulas.



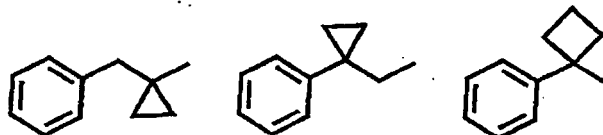
5 Si arilo C<sub>6-10</sub> es un anillo condensado, un resto de anillo aromático tiene un sitio de unión del "grupo". Por ejemplo, si el grupo es "arilo C<sub>6-10</sub>" de la siguiente fórmula:



el "grupo" tiene un sitio de unión en la posición 4, 5, 6 o 7.

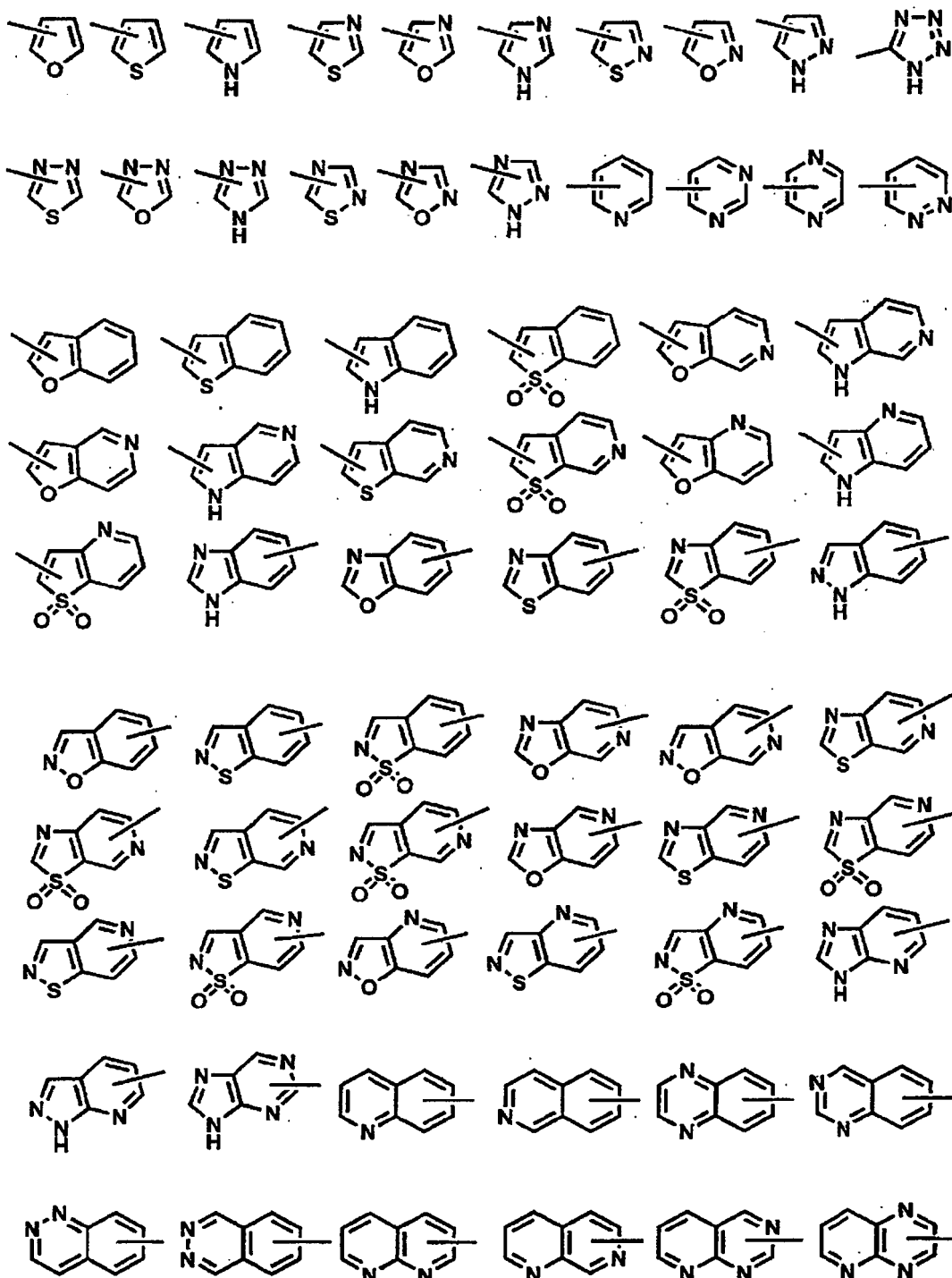
10 "Aralquilo C<sub>7-16</sub>" significa "aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>" y un grupo donde el "arilo C<sub>6-10</sub>" anterior está sustituido en el "alquilo C<sub>1-6</sub>" anterior. El preferido es "aralquilo C<sub>7-14</sub>" (aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>), más preferentemente "aralquilo C<sub>7-10</sub>" (aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos concretos de "aralquilo C<sub>7-16</sub>" incluyen bencilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo o 1-naftilmetilo.

Un resto alquilo C<sub>1-6</sub> en el aralquilo puede formar un anillo C<sub>3-4</sub> en un átomo de carbono el resto alquilo. Los ejemplos concretos del grupo incluyen siguientes grupos:



El "heteroarilo" incluye un grupo aromático mono o policíclico de 5 a 12 miembros y comprende uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1 a 4) iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno. Un "heteroarilo policíclico" preferido es un grupo bi o tricíclico, más preferentemente grupo bicíclico. El heteroarilo policíclico incluye un anillo condensado del heteroarilo monocíclico anterior con un anillo aromático (incluyendo benceno, piridina) o un anillo no aromático (incluyendo ciclohexilo). Los ejemplos concretos del "heteroarilo" incluyen siguientes grupos.

5



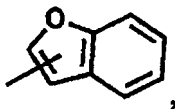
10

En la fórmula anterior, un enlace a través de un anillo significa que un "grupo" puede enlazarse en cualquier posición posible en el anillo. Cuando el anillo tiene cualquiera de los átomos de nitrógeno que pueden estar sustituidos, dichos átomos de nitrógeno pueden estar enlazados a cualquier grupo. Por ejemplo, el heteroarilo de la siguiente fórmula:

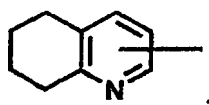


significa 2-furilo, o 3-furilo.

- 5 Si el "heteroarilo" es un grupo policíclico y es por ejemplo la siguiente fórmula:



- 10 puede ser 4, 5, 6 o 7-benzofurilo así como 2-benzofurilo o 3-benzofurilo. En un heteroarilo policíclico donde un anillo aromático está condensado con un anillo no aromático (incluyendo piperidina), un resto de anillo aromático tiene un sitio de unión del "grupo". Por ejemplo, en el "heteroarilo policíclico" de la siguiente fórmula:



el "grupo" enlaza en la posición 2, 3 o 4.

- 15 Un "heteroarilo" preferido es un grupo aromático mono o policíclico de 5 a 10 miembros, más preferentemente un grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros.

- 20 El "heteroaril-alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo donde el "heteroarilo" anterior enlaza al "alquilo C<sub>1-6</sub>" anterior. El preferido es "heteroaril-alquilo C<sub>1-4</sub>". El resto heteroarilo incluye los mismos ejemplos concretos que se ilustran en el heteroarilo anterior. Específicamente, este incluye 2-piridilmetilo.

- 25 El "heterociclo" incluye un heterociclo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 átomos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Todos los átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre son átomos en el anillo. El heterociclo puede estar saturado o parcialmente insaturado. Específicamente, este incluye piranilo, tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, hexametilenoiminilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxoimidazolidinilo, dioxoimidazolidinilo, oxooxazolidinilo, dioxooxazolidinilo, dioxotiazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo o tetrahidropiridinilo. En el grupo, el átomo de nitrógeno del anillo no puede ser un sitio de unión de un "grupo". Específicamente, el grupo no incluye un concepto tal como 1-pirrolidino.

- 30 El "heterociclo" anterior puede formar un anillo condensado con un hidrocarburo aromático de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros. Por ejemplo, este incluye "heterociclo" bicíclico de 11 o 12 miembros donde el "heterociclo" de 5 a 6 miembros está condensado con un hidrocarburo aromático de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros. El hidrocarburo aromático de 6 miembros incluye benceno. El heterociclo insaturado de 6 miembros incluye piridina, pirimidina o piridazina. Específicamente, este incluye dihidroindolilo, dihidroisindolilo, dihidropurinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzodioxanilo, isoindolinilo, indazolilo, pirrolidinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, tetrahydrotaftiridinilo o tetrahidropiridoazepinilo. Un "heterociclo" preferido es heterociclo saturado, más preferentemente un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros.

- 40 El "alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico" significa un grupo donde el "heterociclo" enlaza al "alquilo C<sub>1-6</sub>". El preferido es "alquilo C<sub>1-4</sub> heterocíclico". El resto heterocíclico incluye los mismos ejemplos concretos como se ilustran en el heterociclo anterior. Específicamente, este incluye piranilmetilo.

- 45 El resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" de "alcoxi C<sub>1-6</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "alquilo C<sub>1-6</sub>". El preferido es "alcoxi C<sub>1-4</sub>". Los ejemplos concretos de "alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi.

- 50 El resto "arilo C<sub>6-10</sub>" de "ariltio C<sub>6-10</sub>" tiene el mismo significado que se define en el arilo". Los ejemplos concretos de "ariltio C<sub>6-10</sub>" incluyen feniltio, 1-naftiltio o 2-naftiltio.

- El resto "alquilo C<sub>1-6</sub>" de "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "alquilo C<sub>1-6</sub>". El preferido es "alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>". Los ejemplos concretos de "alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo o hexilsulfonilo.

- 55 El resto "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" de "cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Los ejemplos concretos incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo.

El resto "arilo C<sub>6-10</sub>" de "arilsulfonilo C<sub>6-10</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "arilo C<sub>6-10</sub>". Los ejemplos concretos incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo.

El resto "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" de "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Los ejemplos concretos incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi.

5 El resto "arilo C<sub>6-10</sub>" de "ariloxi C<sub>6-10</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "arilo C<sub>6-10</sub>". El preferido es "ariloxi C<sub>6</sub>" (feniloxi). Los ejemplos concretos de "ariloxi C<sub>6-10</sub>" incluyen fenoxi, 1-naftiloxi o 2-naftiloxi.

10 El resto aralquilo "aralquilo C<sub>7-14</sub>" de "aralquilo C<sub>7-14</sub>" (aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>) tiene el mismo significado que se define en el "aralquilo C<sub>7-14</sub>". El preferido incluye "aralquilo C<sub>7-10</sub>" ("fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>"). Los ejemplos concretos de "aralquilo C<sub>7-14</sub>" incluyen benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi.

15 El "alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>" significa un grupo donde el "alcoxi C<sub>1-4</sub>" está enlazado a carbonilo. Específicamente, este incluye metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 2-propoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo.

El "cicloalcoxicarbonilo C<sub>3-6</sub>" significa un grupo donde el "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>" está enlazado a carbonilo. Específicamente, el resto cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> incluye grupos ilustrados en el cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>.

20 El resto "aralquilo C<sub>7-14</sub>" de "aralquilo C<sub>7-14</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "aralquilo C<sub>7-14</sub>". El preferido incluye "aralquilo C<sub>7-10</sub>". Los ejemplos concretos de "aralquilo C<sub>7-14</sub>" incluyen benciloxi-carbonilo, fenetiloxi-carbonilo, naftilmetiloxi-carbonilo.

25 El "alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo donde el "alquilo C<sub>1-6</sub>" enlaza a carbonilo. Específicamente, este incluye acetilo, propionilo o butirilo.

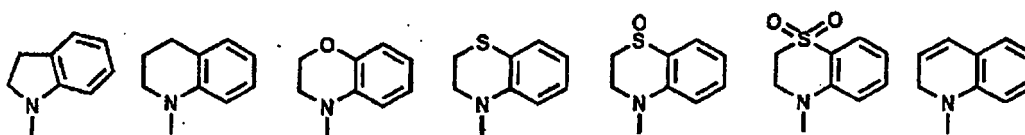
El "cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>" significa un grupo donde el "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" enlaza a carbonilo. Específicamente, el resto cicloalquilo C<sub>3-6</sub> incluye grupos ilustrados en el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

30 El resto "alquilo C<sub>1-4</sub>" de "alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "alquilo C<sub>1-4</sub>". Los ejemplos concretos incluyen metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi.

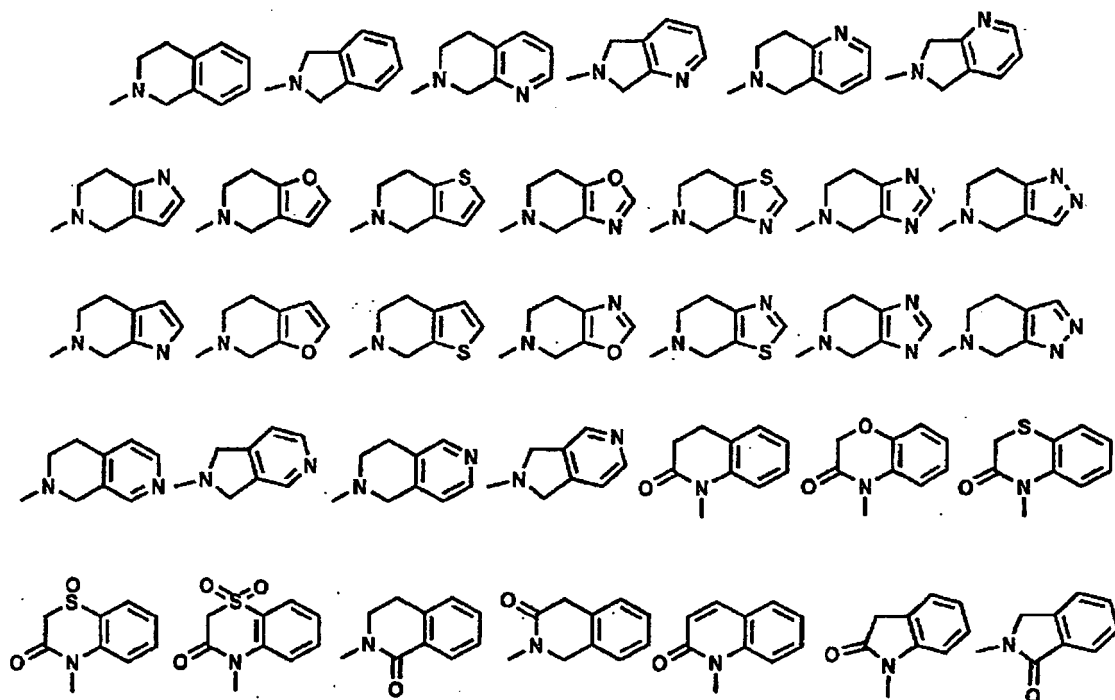
El resto "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" de "cicloalquilcarboniloxi C<sub>3-6</sub>" tiene el mismo significado que se define en el "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>".

35 El "amino cíclico de 5 a 7 miembros" significa un grupo amino cíclico que comprende un anillo de 5 a 7 miembros. Esto significa que el átomo de nitrógeno en el anillo es directamente un sitio de unión de un "grupo". El preferido es uno de 5 a 7 miembros, más preferentemente uno de 5 o 6 miembros. Los ejemplos concretos incluyen pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, óxido de tiomorfolino, dióxido de tiomorfolino, piperadino, 2-pirrolidon-1-ilo. El anillo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o arilo C<sub>6</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>. El grupo incluye un grupo amino cíclico que comprende un anillo parcialmente insaturado.

40 El "amino cíclico de 5 a 7 miembros" puede formar un anillo condensado con un hidrocarburo aromático de 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos concretos incluyen los siguientes "grupos".



45



El grupo sustituyente en el " alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido " incluye

- 5 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) ciano,  
 (d) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 10 (d1) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (d2) hidroxilo,  
 (d3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (d4) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 (d5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- 15 (d6) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>, o  
 (d7) amino cíclico de 5 a 7 miembros),
- (e) cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> (en el que el cicloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 20 (e1) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (e2) hidroxilo,  
 (e3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (e4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (e5) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,
- 25 (e6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (e7) amino, o  
 (e8) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>),
- (f) alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub>,  
 (g) cicloalquilcarboniloxi C<sub>3-6</sub>,  
 (h) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los (d1) a (d7) anteriores),  
 (i) cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub> (en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los (e1) a (e8) anteriores),
- 35 (j) alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (k) cicloalcoxycarbonilo C<sub>3-6</sub> (en el que el cicloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los (e1) a (e8) anteriores),  
 (l) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (m) amino opcionalmente sustituido,
- 40 (n) carboxi,  
 (o) aminocarbonilo opcionalmente sustituido,



- (p) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los (d1) a (d7) anteriores),  
 (q) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub> (en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los (e1) a (e8) anteriores),  
 5 (r) ariloxi C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (r1) un átomo de halógeno,  
 (r2) alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (r3) alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- 10 (s) aralquiloxi C<sub>7-14</sub>,  
 (t) heteroariloxi mono o policíclico de 5 a 12 miembros  
 (u) ariltio C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>), o  
 (v) arilsulfonilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 15 (v1) un átomo de halógeno,  
 (v2) alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (v3) alcoxi C<sub>1-4</sub>).
- 20 Un grupo sustituyente preferido en el "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" incluye
- (a2) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b2) hidroxilo,  
 (c2) alcoxi C<sub>1-4</sub> (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 25 (d2) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (e2) carboxilo. Un grupo sustituyente más preferido incluye un átomo de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub>.
- El grupo sustituyente en el " cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido" incluye los grupos del (a) al (v) anteriores, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros, alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, o un átomo de halógeno) y oxo. Cuando el grupo es un grupo condensado con fenilo o un anillo de 5 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1 a 4) iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un resto cíclico tal como fenilo puede estar opcionalmente sustituido con el siguiente grupo sustituyente del arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido,  
 30 aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 35 El grupo sustituyente en el " arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido", " aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido ", "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido" y "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye
- 40 (a3) un átomo de halógeno,  
 (b3) hidroxilo,  
 (c3) nitro,  
 (d3) ciano,  
 45 (e3) heterociclo,  
 (f3) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (g3) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (h3) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 50 (h301) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (h302) hidroxilo,  
 (h303) cicloalquiloxi C<sub>3-6</sub>,  
 (h304) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 55 1 a 3 átomos de halógeno,  
 alcoxi C<sub>1-4</sub>, o hidroxilo),
- 60 (h305) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (h306) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (h307) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,  
 (h308) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (h309) aralquiloxicarbonilo C<sub>7-14</sub>,  
 (h310) carboxilo,  
 (h311) mono o di-alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, o  
 65 (h312) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros),

- (13) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 5 (i31) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (i32) hidroxí,  
 (i33) alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 (i34) carboxilo,  
 (i35) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (i36) mono o di-alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (i37) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros, o  
 10 (i38) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (j3) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,  
 (k3) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 15 (k31) hidroxí,  
 (k32) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (k33) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (k34) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, o  
 20 (k35) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (13) cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub> (en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (131) hidroxí,  
 (132) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 25 (133) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (134) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 (135) alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (136) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- 30 (m3) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (n3) cicloalcoxycarbonilo C<sub>3-6</sub>,  
 (o3) carboxí,  
 (p3) amino (en el que el amino puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos iguales o diferentes  
 seleccionados entre el grupo que consiste en
- 35 (p31) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (p32) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (p33) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (p34) cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>, y  
 40 (p35) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
- en el que (p31) y (p33) pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos  
 seleccionados entre el grupo que consiste en los (k31) al (k35) anteriores, y (p32) y (p34) pueden estar  
 opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los
- 45 (131) al (136) anteriores),  
 (q3) amino cíclico de 5 a 7 miembros,  
 (r3) aminocarbonilo (en el que el amino puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos iguales o diferentes  
 seleccionados entre el grupo que consiste en los (p31) al (p35) anteriores),  
 (s3) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros,  
 50 (t3) aminosulfonilo (en el que el amino puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos iguales o diferentes  
 seleccionados entre el grupo que consiste en los (p31) y (p32) anteriores),  
 (u3) aminosulfonilo cíclico de 5 a 7 miembros,  
 (v3) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 55 (v31) un átomo de halógeno,  
 (v32) alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (v33) alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- (w3) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 10 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente  
 sustituido con átomos de halógeno),  
 60 (x3) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, o  
 (y3) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>. El grupo sustituyente en el "arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido" y "heteroarilo mono o  
 policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido" excluye los (q3), (v3) y (w3) anteriores.
- 65 Un grupo sustituyente preferido en el "arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido", "aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido",  
 "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido" y "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12

miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub>" es igual o diferente y 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en

- 5 (a4) un átomo de halógeno,  
(b4) ciano,  
(c4) hidroxilo,  
(d4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 10 1 a 3 átomos de halógeno,  
carboxi,  
cicloalquilo C<sub>3-5</sub>,  
alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>),
- 15 (e4) heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno),  
(f4) amino cíclico de 5 a 7 miembros,  
(g4) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
(h4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- 20 (i4) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
(j4) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
(k4) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
(l4) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno),  
(m4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 25 1 a 3 átomos de halógeno,  
carboxi,  
alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno)),
- 30 (n4) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
(o4) carboxi, y  
(p4) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>. El grupo sustituyente preferido en el "arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido" y "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido" excluye los (e4), (f4) y (l4) anteriores.
- 35 El grupo sustituyente más preferible es de 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en
- 40 (a5) un átomo de halógeno,  
(b5) ciano,  
(c5) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 45 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), o  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- (d5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
(e5) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 50 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), o  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y
- 55 (f5) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>.
- 60 Cuando el resto arilo de "arilo C<sub>6-10</sub>" y "aralquilo C<sub>7-16</sub>" se condensa, el resto de anillo condensado puede estar opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente en el "heterociclo opcionalmente sustituido" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido".
- 65 El grupo heterocíclico sustituyente en el "heterociclo opcionalmente sustituido" y "alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico opcionalmente sustituido" incluye los grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los (d) al (v) anteriores, alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub>), arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el arilo C<sub>6-10</sub> y el heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno; ciano; alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> que

puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>), u oxo.

5 El "amino opcionalmente sustituido" significa amino, amino mono o disustituido y amino cíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros.

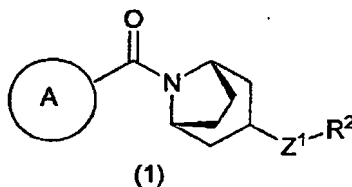
El grupo sustituyente del "amino mono o disustituido " puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 10 (a6) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (b6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (c6) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (d6) cicloalquilcarbonilo C<sub>3-6</sub>,  
 (e6) aminocarbonilo,  
 15 (f6) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros,  
 (g6) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (h6) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub>.

20 El grupo sustituyente en el "amino cíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros" es el mismo que el grupo sustituyente en el "heterociclo opcionalmente sustituido". Cuando el grupo puede formar un anillo condensado con un hidrocarburo aromático de 6 miembros o un heterociclo de 5 a 6 miembros, el hidrocarburo aromático de 6 miembros o el heterociclo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente (por ejemplo, (a4) a (p4), etc.) en el "arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido", "aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido ", "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido", o "heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros  
 25 opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> ".

El "amino opcionalmente sustituido" en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado que se define en el "amino opcionalmente sustituido".

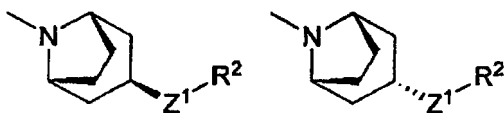
30 "R<sup>1a</sup>" y "R<sup>1b</sup>" a través de A y azabiciclo[3,2,1]octano en la fórmula (1) significa que pueden enlazarse en cualquier posición en cada anillo. Cuando m y n son 0, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> están ausentes. Específicamente, tal compuesto significa el siguiente compuesto:



35 Una realización preferida en la presente invención se explica con más detalle.

En un compuesto de fórmula (1), "m" y "n" son ambos preferentemente 0.

40 "Z<sup>1</sup>" es preferentemente un enlace sencillo, o un átomo de oxígeno. Preferentemente "Z<sup>1</sup>" está enlazado también en la siguiente configuración:



"R<sup>2</sup>" es preferentemente

- 45 (1) alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con  
 (a) ariloxi C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 50 alcoxi C<sub>1-4</sub>),  
 (b) ariltio C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con

átomo de halógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>),

- (c) arilsulfonilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 5 un átomo de halógeno,  
alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
10 (e) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
(f) aralquilo C<sub>7-14</sub>),
- (2) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
(3) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes  
seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 15 (a) un átomo de halógeno,  
(b) ciano,  
(c) hidroxilo,  
(d) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 20 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
carboxilo,  
alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
25 cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- (e) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
(f) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
(g) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
(h) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
30 (i) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
(j) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
(k) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 35 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
carboxilo,  
alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- 40 (l) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
(m) carboxilo,  
(n) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
(o) aminocarbonilo),
- 45 (4) aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes  
seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 50 (a) un átomo de halógeno,  
(b) ciano,  
(c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 55 1 a 3 átomos de halógeno,  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o  
alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, y  
(e) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 60 1 a 3 átomos de halógeno, o  
alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- (5) heterociclo,  
(6) alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico,  
(7) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido  
65 con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

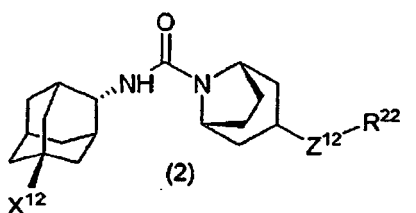
- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,  
 5      alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
         cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (e) cicloalquilalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 (f) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 10      (g) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con  
         1 a 3 átomos de halógeno,  
         alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
         cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y  
 (h) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>),  
 15
- (8) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>), o  
 (9) amino cíclico de 5 a 7 miembros.
- 20 "R<sup>2</sup>" es más preferentemente
- (1) alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con ariloxi C<sub>6-10</sub>),  
 (2) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes  
 25      seleccionados entre el grupo que consiste en
- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con  
 30      1 a 3 átomos de halógeno, o  
         alcoxi C<sub>1-4</sub>),  
 (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (e) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (f) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con  
 35      1 a 3 átomos de halógeno, o  
         alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno)),  
 (g) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (h) carboxi,  
 (i) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (j) aminocarbonilo),  
 40
- (3) aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes  
 seleccionados entre el grupo que consiste en
- (a) un átomo de halógeno,  
 45      (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (e) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), y  
 (f) alquiltio C<sub>1-6</sub>),  
 50
- (4) heterociclo (en el que el anillo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) arilo C<sub>6-10</sub>, o  
 (b) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente  
 55      sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en  
         un átomo de halógeno,  
         alquilo C<sub>1-4</sub>, y  
         alcoxi C<sub>1-4</sub>)),
- (5) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido  
 60      con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en
- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 65      (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con  
         1 a 3 átomos de halógeno, o

- cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y  
 (d) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxí C<sub>1-4</sub>),  
 (e) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (f) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o

(6) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxí C<sub>1-4</sub>).

La presente invención abarca compuestos de las siguientes fórmulas (2) a (4) así como un compuesto de fórmula (1).

(1) Un compuesto de fórmula (2):



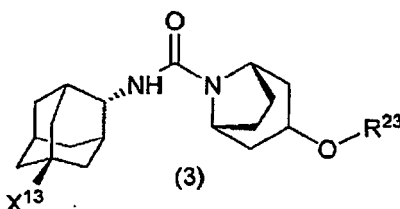
donde X<sup>12</sup> es hidroxilo, o aminocarbonilo;  
 Z<sup>12</sup> es un enlace sencillo, o un átomo de oxígeno;  
 R<sup>22</sup> es aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el resto arilo del aralquilo puede estar opcionalmente sustituido con grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) ciano,
- (3) alcoxí C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxí puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alcoxí C<sub>1-4</sub>),
- (4) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,
- (5) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxí C<sub>1-4</sub>), y
- (6) alquiltio C<sub>1-4</sub>), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

R<sup>22</sup> en un compuesto de fórmula (2) o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferentemente fenilo o heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) ciano,
- (3) alcoxí C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxí puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxí C<sub>1-4</sub>), y
- (4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxí C<sub>1-4</sub>)).

(2) Un compuesto de fórmula (3):



donde X<sup>13</sup> es hidroxilo o aminocarbonilo;  
 R<sup>23</sup> es fenilo o heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) ciano,
- (3) alcoxí C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxí puede estar opcionalmente sustituido con

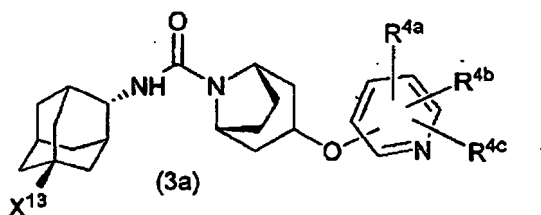
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), o
- (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

- 5 (4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (5) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

- 10 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), o  
 (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y

- (6) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

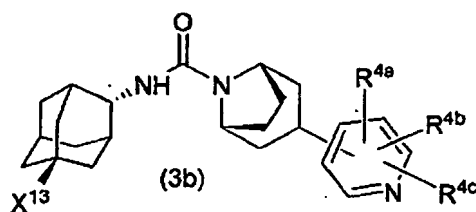
- 15 (3) Un compuesto de fórmula (3a):



donde X<sup>13</sup> es hidroxilo, o aminocarbonilo;  
 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son cada uno independientemente

- 20 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) un átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 25 (4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (6) cicloalquiloxi C<sub>3-6</sub>,  
 (7) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o  
 30 (8) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- (4) Un compuesto de fórmula (3b):

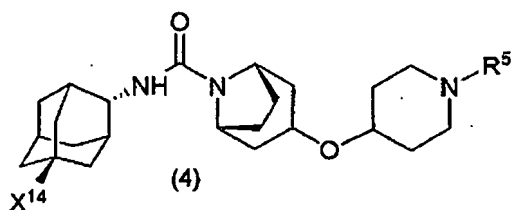


35 donde X<sup>13</sup> es hidroxilo, o aminocarbonilo;  
 R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> y R<sup>4c</sup> son cada uno independientemente

- 40 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) un átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi  
 C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 (5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (6) cicloalquiloxi C<sub>3-6</sub>,  
 45 (7) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi  
 C<sub>1-4</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o  
 (8) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(5) Un compuesto de fórmula (4):



donde  $X^{14}$  es hidroxilo, o aminocarbonilo;  
 $R^5$  es

(1) arilo  $C_{6-10}$ , o

(2) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el arilo  $C_{6-10}$  y heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) alquilo  $C_{1-4}$  (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

alcoxi  $C_{1-4}$ , o

cicloalquilo  $C_{3-6}$ ),

(d) alcoxi  $C_{1-4}$  (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o

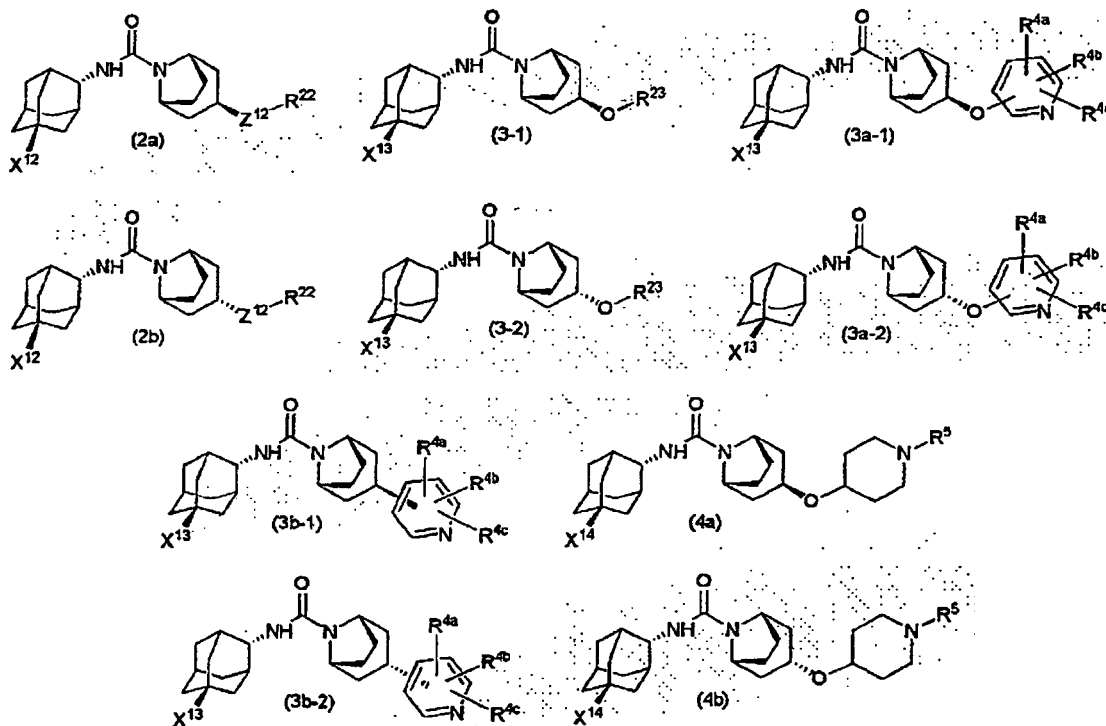
alcoxi  $C_{1-4}$ ),

(e) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

(f) mono o di-alquilamino  $C_{1-6}$ , y

(g) alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ ), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las realizaciones preferidas de compuestos de las fórmulas (2) al (4) también abarcan compuestos con configuraciones de los apartados 5 y 6 en un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos compuestos incluyen cualquier compuesto de las siguientes fórmulas:

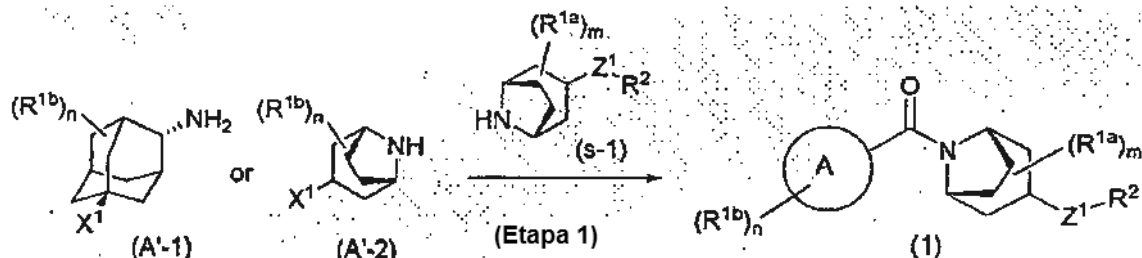


Se explica un método para preparar un compuesto de fórmula (1). Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (denominado el compuesto de la presente invención, en lo sucesivo en el presente documento) se ilustra como sigue a continuación, pero la presente invención no se pretende limitarse al

mismo.

El compuesto de fórmula (1) de la presente invención puede prepararse a partir de compuestos conocidos compuestos de acuerdo con las siguientes Preparaciones 1 a 2, métodos similares a las siguientes preparaciones o una combinación de cualquiera de los métodos sintéticos conocidos por una persona experta en la materia.

Preparación 1: Preparación del Compuesto (1)



10 (En el esquema, A, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, m, n, X<sup>1</sup>, Z<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el mismo significado que se ha definido en el Apartado 1 anterior.)

El Compuesto (1) puede prepararse de acuerdo con los siguientes métodos usando un compuesto de fórmula (A'-1) o (A'-2) y un compuesto de fórmula (s-1). Un compuesto de fórmula (A'-1) o (A'-2) y un compuesto de fórmula (s-1) pueden usarse en la reacción en forma de sal.

15

Preparación 1-1:

Un compuesto de fórmula (A'-1) o (A'-2) se hace reaccionar con 1,1'-carbonyldiimidazol, trifosgeno, o fosgeno, etc., por ejemplo, habitualmente de -10 °C a 30 °C durante 0,5 a 6 horas en un disolvente inactivo. Secuencialmente, la mezcla puede habitualmente hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (s-1) a -10 °C a temperatura de reflujo durante 0,5 a 8 horas para dar el Compuesto (1). El orden de la reacción de un compuesto de fórmula (s-1) y un compuesto de fórmula (A'-1) o (A'-2) puede intercambiarse entre si.

20

Preparación 1-2:

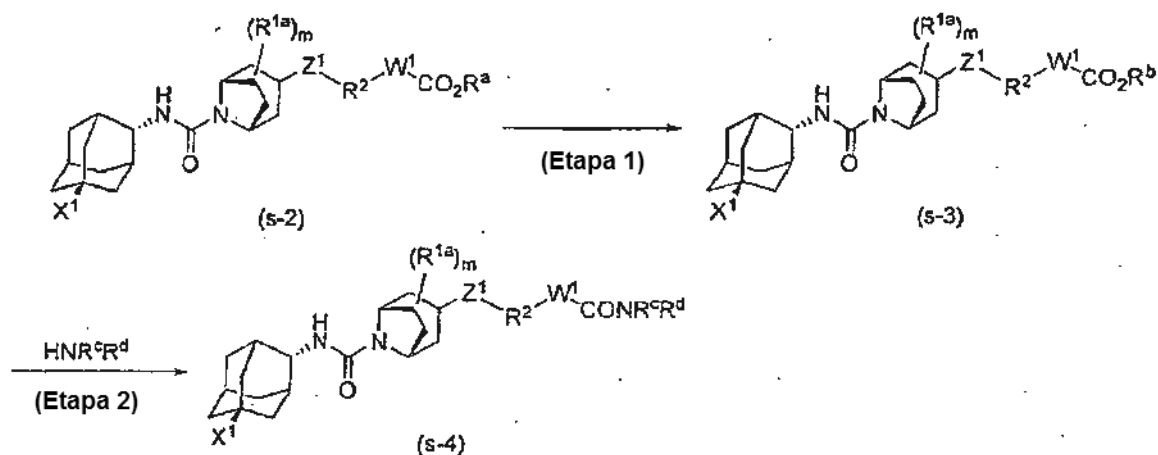
Un compuesto de fórmula (A'-1) o (A'-2) en un disolvente inactivo puede hacerse reaccionar con para-cloroformiato de nitrofenilo, cloroformiato de triclorometilo (difosgeno) o cloroformiato de fenilo habitualmente de -10 °C a temperatura de reflujo en presencia de una base, y después los mismos pueden añadirse a un compuesto fórmula (s-1) y la mezcla puede tratarse habitualmente de -10 °C a temperatura de reflujo para dar el Compuesto (1). El orden de la reacción de fórmula (s-1) y un compuesto de fórmula (A'-1) o (A'-2) pueden intercambiarse entre si. La base incluye nitrógeno que contiene bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina, tributilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-di-azabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, dimetilaminopiridina, picolina o N-metilmorfolina (NMM), bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico.

35

El disolvente inactivo incluye disolventes tipo éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, hidrocarburos tales como tolueno, benceno, disolventes tipo hidrocarburo halogenado tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, disolventes polares apróticos, tales como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, un disolvente mixto del mismo o un disolvente mixto de estos disolventes y agua.

40

## Preparación 2: Preparación de un compuesto de fórmula (s-4)



(En la fórmula anterior,  $R^{1a}$ ,  $m$ ,  $X^1$  y  $Z^1$  son iguales que en el Apartado 1 anterior,  $R^2$  es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo  $C_{1-6}$  o heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido (en el que  $-W^1-CO_2R^a$ ,  $-W^1-CO_2R^b$  y  $-W^1-CONR^cR^d$  son el grupo sustituyente en el  $R^2$  anterior,  $W^1$  es un enlace sencillo, alquileo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $R^a$  es alquilo  $C_{1-4}$ , o aralquilo  $C_{7-14}$ ,  $R^b$  es un átomo de hidrógeno, sodio, potasio, litio, calcio, etc.,  $R^c$  y  $R^d$  son iguales o diferentes y alquilo  $C_{1-6}$ , o  $-NR^cR^d$  es amino cíclico de 5 a 7 miembros.)

## Etapa 1

La Etapa se refiere a la conversión en un derivado de compuesto de ácido carboxílico de fórmula (s-3) mediante la desprotección del grupo éster de un compuesto de fórmula (s-2) preparado de similar manera a la Preparación 1.

La Etapa incluye el método de Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1981).

Específicamente, la etapa se realiza en el siguiente procedimiento, por ejemplo.

(A) Cuando  $R^b$  es alquilo  $C_{1-4}$ , el derivado de compuesto de ácido carboxílico (s-3) puede prepararse por hidrólisis alcalina o hidrólisis ácida. Por ejemplo, en el caso de hidrólisis alcalina, el Compuesto (s-3) puede prepararse por la reacción usando agua en presencia de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, por ejemplo en presencia o ausencia de disolvente tipo alcohol tal como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, disolvente tipo éter tales como éter dietílico, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, disolvente tipo hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno, habitualmente en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo durante 0,5 a 48 horas.

(B) Cuando  $R^a$  es aralquilo  $C_{7-14}$ , el Compuesto (s-3) puede prepararse por la reacción en presencia de un catalizador de metal tales como paladio/carbono, hidróxido de paladio, níquel en atmósfera de hidrógeno y la adición opcional de formiato amónico etc.. El disolvente incluye disolventes tipo alcohol tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, disolventes tipo éter tales como éter dietílico, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, disolventes tipo hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, ácidos orgánicos tal como ácido acético o un disolvente mezcla de los mismos.

## Etapa 2:

En la Etapa, un grupo carboxi del Compuesto (s-3) se activa, y después se hace reaccionar con la amina  $HNR^cR^d$  o una sal del mismo para dar el Compuesto (s-4).

La activación del grupo carboxi incluye un método de convertir un grupo carboxi en un ácido anhídrido, anhídrido de ácido mixto, haluro de ácido, éster activo, o una azida de ácido o un método usando un agente de condensación.

En el método mediante haluro de ácido, el Compuesto (s-3) puede hacerse reaccionar con un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo, pentacloruro de fósforo, por ejemplo, para dar un haluro de ácido, y después se hace reaccionar con la amina  $HNR^cR^d$  o una sal del mismo en presencia de una base para dar el Compuesto (s-4). Cualquiera de las bases puede usarse como la base sin limitación, pero por ejemplo, la base incluye bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilietilamina, tributilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, dimetilaminopiridina, picolina o N-metilmorfolina (NMM), o bases inorgánicas tales como

5 hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico. Cualquiera de los disolventes puede usarse como el disolvente a menos que reaccionen en las condiciones de reacción de la Etapa. Por ejemplo, el disolvente incluye disolventes tipo hidrocarburo halogenado tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, disolventes tipo éter tales como éter dietílico, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, disolventes tipo hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, agua o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción está en el intervalo de -80 °C a temperatura de reflujo y habitualmente en el intervalo de -20 °C a temperatura enfriada con hielo. El tiempo de reacción está entre 10 minutos y 48 horas.

10 En el método a través de anhídrido de ácido mixto, el Compuesto (s-3) puede hacerse reaccionar con haluro de ácido en presencia de una base para dar un anhídrido de ácido mixto y después se hace reaccionar amina  $\text{HNR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$  o una sal del mismo para dar el Compuesto (s-4). El haluro de ácido incluye, por ejemplo, cloruro de metoxicarbonilo, cloruro de etoxicarbonilo, cloruro de isopropiloxicarbonilo, cloruro de isobutiloxi-carbonilo, cloruro de para-nitrofenoxicarbonilo o cloruro de t-butilcarbonilo. Cualquiera de las bases puede usarse como la base sin limitación, pero por ejemplo, la base incluye bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, dimetilaminopiridina, picolina o N-metilmorfolina (NMM), o bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico o carbonato potásico. Cualquiera de los disolventes puede usarse como disolvente a menos que reaccionen en las condiciones de reacción de la Etapa. Por ejemplo, el disolvente incluye disolventes tipo hidrocarburo halogenado tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, disolventes tipo éter tales como éter dietílico, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, disolventes tipo hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno o xileno, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo, agua o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción está en el intervalo de -80 °C a temperatura de reflujo y habitualmente a -20 °C a temperatura enfriada con hielo. El tiempo de reacción está entre 30 minutos y 48 horas.

El Compuesto (s-3) también puede hacerse reaccionar con amina  $\text{HNR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$  o una sal de la mismo usando un agente de condensación en presencia o ausencia de una base para dar el Compuesto (s-4). El agente de condensación incluye agentes descritos en Jikken- Kagaku Koza (The Chemical Society of Japan, Maruzen), vol. 22, Por ejemplo, este incluye ésteres de ácido fosfórico tales como cianofosfato de dietilo, difenilfosforil azida; carbodiimidas tales como clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida; combinaciones de disulfuro tales como disulfuro de 2,2'-dipiridilo y fosfinas tales como trifenilfosfina; haluros fosforosos tales como cloruro N N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico; combinaciones de diésteres de ácido azodicarboxílico tales como azodicarboxilato de dietilo y fosfinas tales como trifenilfosfina; haluros 2-halo-1-inferior de alquilpiridinio tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; 1,1'-carbonildiimidazol; difenilfosforil azida (DPPA); cianuro de dietil fosforilo (DEPC); dicitclohexilcarbodiimida (DCC); carbonildiimidazol (CDI); clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl); tatrahidruroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TBTU); hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio. Cualquiera de los disolventes puede usarse como como disolvente a menos que reaccionen en las condiciones de reacción de la Etapa. Específicamente, pueden usarse los mismos disolventes como el que se usa en el método mediante haluro de ácido, o disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2- pirrolidiona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, agua o un disolvente mezcla de los mismos. Cualquiera de las bases puede usarse como la base sin limitación, pero por ejemplo, la base incluye bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), piridina, dimetilaminopiridina, picolina o N-metilmorfolina (NMM). La reacción se realiza habitualmente en el intervalo de -10 °C a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía principalmente de acuerdo con condiciones tales como la temperatura de las reacciones, materiales de partida usados y disolventes, pero es habitualmente entre 0,5 horas y 48 horas.

En las preparaciones anteriormente mencionadas, cualquiera de los grupos funcionales distintos de los sitios de reacción pueden convertirse en las condiciones de reacción anteriormente mencionadas, o en el caso que esto sea inadecuado para realizar el método anterior, tales grupos distintos de los sitios de reacción pueden protegerse para reaccionar, y secuencialmente, desprotegerse para dar el compuesto deseado. Un grupo protector convencional descrito en el Protective Groups in Organic Synthesis anterior, etc. puede usarse como el grupo protector, y específicamente, el grupo protector de amina incluye etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo, o bencilo, etc. y el grupo protector de hidroxilo incluye trialkilsililo inferior, acetilo, o bencilo, etc.

60 La introducción y la retirada de un grupo protector puede realizarse de acuerdo con el método convencional (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis).

Los intermedios o productos finales en las preparaciones anteriores pueden opcionalmente convertirse en sus grupos funcionales para introducir otros compuestos abarcados en la presente invención. Las conversiones de grupos funcionales pueden realizarse por métodos convencionales (por ejemplo, véase R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (1989), etc.).

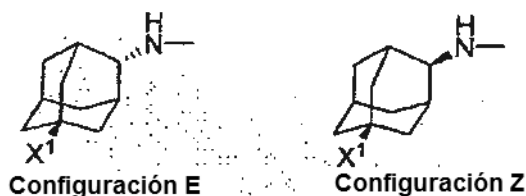
Los intermedios y el compuesto deseado en cada preparación anterior pueden aislarse y purificarse por los métodos de purificación convencional en la química sintética orgánica, por ejemplo neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, cada tipo de cromatografía. Los intermedios también pueden usarse en la siguiente reacción sin ninguna purificación específica.

5 Los isómeros ópticos pueden separarse por la realización de etapas de separación conocidas, incluyendo el método que usa una columna ópticamente activa, cristalización fraccionada, en una etapa adecuada en las preparaciones anteriores. Un isómero óptico puede usarse como un material de partida.

10 Cuando el compuesto de la presente invención también puede existir en forma de un isómero óptico, estereoisómero, tautómero tal como ceto-enol y/o isómero geométrico, la presente invención abarca todos los posibles isómeros incluyendo estos isómeros y una mezcla de los mismos.

15 Los materiales de partida y los intermedios en las preparaciones anteriores pueden ser compuestos conocidos o sintetizados por los métodos conocidos con compuestos conocidos.

En el compuesto de la presente invención, las configuraciones de dos grupos sustituyentes en el adamantano se definen como la siguiente configuración relativa Z o E (véase; C. D. Jones, M. Kaselj, y col., J. Org. Chem. 63:2758-2760, 1998).



20 La presente invención abarca un compuesto de fórmula (1) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también incluye su solvato como hidrato o etanolato. La presente invención también incluye cada forma cristalina.

25 La expresión "un profármaco de un compuesto de fórmula (1)" usada en el presente documento significa un compuesto que se convierte en un compuesto de fórmula (1) en el cuerpo vivo mediante reacción por enzimas o ácido gástrico en condiciones fisiológicas, a saber, un compuesto que se convierte en un compuesto de fórmula (1) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. enzimáticamente o por hidrólisis por ácido gástrico.

30 La "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sal de metal alcalina tal como sal potásica o sal sódica, sal de metal alcalinotérrica tal como sal de calcio o sal de magnesio, sal de adición de amina soluble en agua tal como amonio, N-metil glucamina (megulmina), o sal de amonio alcohol inferior de aminas orgánicas, y clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, hidrógeno sulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, hidrógeno tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato, o una sal con pamoato [1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

40 Cuando se desea una del compuesto de la presente invención, una forma de sal del compuesto de la presente invención puede directamente purificarse, y una forma libre de la misma puede disolverse o suspenderse en un disolvente aprótico adecuado con la adición de ácidos o bases en las maneras convencionales para formar sus sales.

45 El compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir en forma de aducto con agua o con cada tipo de disolvente y el aducto también se abarca en la presente invención. Además, la presente invención abarca cada uno de los tautómeros, cada uno de los estereoisómeros existentes y cada forma cristalina del compuesto de la presente invención.

50 El compuesto de la presente invención es útil como agente terapéutico para prevenir y/o tratar enfermedades tales como diabetes tipo II, dislipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipo HDL-emia, hiper LDL-emia, anomalías del metabolismo lipídico, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión, arteriosclerosis, arteriosclerosis cerebral, angioestenosis, aterosclerosis, obesidad, osteoporosis, trastorno inmunológico, síndromes metabólicos enfermedad cardiovascular, síndrome de Cushing, síndrome de Cushing subclínico, NASH (no alcohólico), NAFLD (hígado graso no alcohólico), glaucoma, retinopatía, demencia, trastorno cognitivo, depresión, ansiedad, manía depresiva, enfermedad neurodegenerativa, demencia de Alzheimer, demencia cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Kraepelin, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Hallervorden-Spats, degeneración espinocerebelar, epilepsia mioclónica progresiva, parálisis supranuclear progresiva, mixedema, trastorno paratiroideo, enfermedad de Wilson, enfermedad hepática, hipoglucemia, síntomas remotos de cáncer, uremia, insuficiencia cerebral circulatoria crónica, hemorragia cerebral, infarto cerebral, embolismo cerebral,

hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural crónica, parálisis pseudobulbar, síndrome de arco aórtico, enfermedad de Binswanger, arteritis tromboangitis por malformación arteriovenosa, hipoxia, anoxia, hidrocefalia de presión normal, síndrome de Wernicke-Korsakoff, pelagra, enfermedad de Marchiafava-Bignami, deficiencia de vitamina B12, tumor cerebral, traumatismo encefálico abierto y cerrado, síndrome de Banti, ataques de fiebre, enfermedad infecciosa, meningitis bacteriana, meningitis fúngica, encefalitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de Behcet, Kuru, sífilis, esclerosis múltiple, distrofia muscular, enfermedad de Whipple, síndrome del campo de concentración, lupus eritematoso sistémico, paro cardíaco, encefalopatía por virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, hipopituitarismo, demencia que se acompaña de alcoholismo crónico; trastornos por metales, compuestos orgánicos, monóxido de carbono, sustancias tóxicas o fármacos; trastornos cognitivos en los que los síntomas de comportamiento y psicológicos se acompañan de síntomas periféricos, trastorno depresivo, trastorno bipolar, trastorno depresivo grave, trastorno distímico, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad, fobia, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, agorafobia, fobia social, trastorno de personalidad por abstinencia, trastorno psicossomático, afecciones de depresión o ansiedad asociadas con otras enfermedades (incluyendo esquizofrenia, demencia), anorexia neurogénica, comportamiento alimentario alterado, trastornos del sueño, esquizofrenia, dependencia de drogas, cefalea en racimos, migraña, hemicrania paroxística crónica, cefaleas relacionadas con angiopatías, demencia o enfermedad de Parkinson, disforia, ansiedad, síndrome de Parkinson inducido por fármacos neurolépticos y enfermedad de Parkinson que incluye disquinesia tardía.

Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza en la terapia, se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular, local, rectal, percutánea o transnasal) en forma de una composición farmacéutica. La composición para administración oral incluye, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones, suspensiones, etc. La composición para administración parenteral incluye, por ejemplo soluciones acuosas para inyección, o aceites, ungüentos, cremas, lociones, aerosoles, supositorios, preparaciones adhesivas, etc. Estas preparaciones se pueden preparar por un método convencional conocido, y puede contener un vehículo o excipiente no tóxico e inactivo que se usa habitualmente en el campo farmacéutico.

La dosificación puede variar dependiendo de las enfermedades, edades, vías de administración, etc., y por ejemplo, es preferible que en la administración vía oral el compuesto se puede administrar dependiendo de las condiciones en una única unidad o en varias unidades en el intervalo de 0,01 mg (preferentemente 1 mg) como límite inferior a 5000 mg (preferentemente, 500 mg) como límite superior por día en adultos. En la administración por vía intravenosa, es eficaz que el compuesto se administre dependiendo de las condiciones en una única unidad o varias unidades en el intervalo de 0,01 mg (preferentemente 0,1 mg) como límite inferior a 1000 mg (preferentemente, 30 mg) como límite superior por día en adultos.

Con el fin de potenciar la actividad farmacológica, el compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un medicamento tal como un agente antidiabético, un agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, un agente antilipídico, un agente hipotensivo, un agente antiobesidad, un agente diurético (de aquí en adelante denominados medicina combinada). El momento de administración del compuesto de la presente invención y una medicina combinada no está necesariamente limitado y se pueden administrar a un sujeto simultáneamente o se pueden administrar con un intervalo de tiempo. Además, la relación de la mezcla del presente compuesto con una medicina combinada se puede determinar opcionalmente dependiendo del sujeto al que se le va a administrar, la vía de administración, la enfermedad que se va a tratar, las afecciones de un paciente, y el tipo de combinación. Por ejemplo, cuando el sujeto al que se le va a administrar es un ser humano, entonces la medicina combinada se puede utilizar en una cantidad de 0,01 a 100 partes del peso de una parte del compuesto de la presente invención.

Los agentes antidiabéticos incluyen formulaciones de insulina (por ejemplo, formulaciones de insulina animal extraídas del páncreas bovino o el páncreas de cerdo; formulaciones de insulina humana modificada genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levaduras, etc.), agentes mejoradores de la resistencia a la insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal clorhidrato de la misma, troglitazona, rosiglitazona o una sal maleato de la misma, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, etc.), inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo, etc.), biguanidas (por ejemplo, metformina, etc.), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas tales como la tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, Glucopiramida, glimepirida, etc.; repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida, etc.), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina o un fosfato de la misma, vildagliptina, alogliptina o un benzoato de la misma, denagliptina o un tosilato de la misma, etc.), GLP-1, análogos de GLP-1 (exenatida, liraglutida, SUN-E7001, AVE010, BIM-51077, CJC1131, etc.), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), antagonistas  $\beta$ 3 (por ejemplo, GW-427353B, N-5984, etc.).

El agente terapéutico para las complicaciones diabéticas incluye los inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, ranirestat, SK-860, CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, etc.), inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-333531, etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fena- ciltiazolio (ALT766), etc.), neutralizantes de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico, etc.) vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, Tiaprida, mexiletina, etc.). Los agentes antilipídicos incluyen inhibidores de la HMG-Co A reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, o una sal sódica e la misma, etc.), inhibidores de la escualeno

5 sintetasa, inhibidores de ACAT, etc. El agente hipotensivo incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, alacepril, delapril, lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, etc.), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, olmesartan medoxomil, candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, etc.), antagonistas del calcio (por ejemplo, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de manidipina, nisoldipina, nitrendipina, nilvadipina, amlodipina, etc.).

10 Los agentes anti-obesidad incluyen por ejemplo, fármacos anti-obesidad centrales (por ejemplo, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, Mazindol, SR-141716A, etc.), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, Orlistat, etc.), antianoréxicos peptídicos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849, etc.). Los agentes diuréticos incluyen, por ejemplo, derivados de xantina (por ejemplo, salicilato sódico de teobromina, salicilato cálcico de teobromina, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclórometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones anti-aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, etc.) inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones clorbenzenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

20 La medicina combinada es preferentemente GLP-1, análogos de GLP-1, inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, preparación biguanida, secretagogo de insulina, agente que mejora la resistencia a la insulina, inhibidor de la DPP-IV, etc. Las medicinas combinadas anteriores se pueden utilizar opcionalmente en combinación con dos o más de ellas en proporciones opcionales.

25 Cuando se utiliza el presente compuesto en combinación con la medicina combinada, la dosificación de estos fármacos se puede disminuir dentro del intervalo seguro en vista de los efectos secundarios de los fármacos. Por ejemplo, el uso de biguanidas se puede reducir la dosificación en comparación con la dosis habitual. En consecuencia se puede inhibir eficazmente cualquier efecto secundario producido por estos fármacos.

30 Con el fin de potenciar la actividad farmacológica, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar también en combinación con un medicamento (a partir de ahora denominado medicina combinada) tales como un agente antidepresivo, agente ansiolítico, un agente terapéutico para la esquizofrenia, una píldora hipnótica, un agonista del receptor de dopamina, un agente terapéutico de la enfermedad de Parkinson, un fármaco antiepiléptico, un agente anticonvulsivante, un agente analgésico, una preparación hormonal, un agente terapéutico para la migraña, un antagonista del receptor  $\beta$  adrenérgico, un agente terapéutico para el trastorno anímico, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un antagonista del receptor NMDA, un inhibidor de la COX-2, un agonista de PPAR $\gamma$ , un antagonista LTB $_4$ , un agonista del receptor muscarínico M1, un antagonista del receptor AMPA, un agonista del receptor nicotínico, un agonista del receptor 5-HT $_4$ , un antagonista del receptor 5-HT $_6$ , un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la agregación A $\beta$ , un inhibidor BACE, un inhibidor o modulador de secretasa  $\gamma$ , inhibidor GSK-3 $\beta$ , agonista del receptor NGF, anticuerpo A $\beta$ , inmunoglobulina humana, vacuna A $\beta$ , un agente neuroprotector, Dimebon.

40 Los tiempos de administración del compuesto de la presente invención y una medicina combinada no está necesariamente limitada, y se pueden administrar a un sujeto simultáneamente o se administran con un intervalo de tiempo. Además, el compuesto de la presente invención y una medicina combinada se pueden utilizar en forma de un fármaco combinado. La dosificación de una medicina combinada se puede seleccionar opcionalmente basándose en la dosificación en su uso clínico. Además, la proporción de la mezcla del compuesto de la presente invención y una medicina combinada se puede determinar opcionalmente dependiendo del sujeto al que se le va a administrar, la vía de administración, la enfermedad que se va a tratar, las afecciones de un paciente, y el tipo de combinación, Por ejemplo, cuando el sujeto al que se administra es un ser humano, se puede utilizar entonces la medicina combinada en una cantidad de 0,01 a 100 partes por peso de una parte del compuesto de la presente invención. Con el fin de inhibir sus efectos secundarios, también se pueden utilizar en combinación con fármacos (medicinas combinadas) tales como un fármaco antiemético, una píldora hipnótica, un agente anticonvulsivante

### Ejemplos

55 La presente invención se ilustra con más detalle por los Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Experimentos como sigue a continuación, pero la presente invención no pretende limitarse a los mismos. Además, los nombres de compuestos usados en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos no están necesariamente basados en la nomenclatura IUPAC.

60 Las siguientes abreviaturas pueden usarse en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia.

THF: tetrahydrofurano  
 NaBH(OAc) $_3$ : triacetoxiborohidruro sódico  
 (Boc) $_2$ O: di-*tert*-butildicarbonato  
 65 DMF: N,N-dimetilformamida  
 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

	Me:	metilo
	Et:	etilo
	Bu:	butilo
	Ph:	fenilo
5	Bn:	bencilo
	Ms:	metilsulfonilo
	Ac:	acetilo
	Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Cbz o Z:	benciloxicarbonilo
10	Tf:	trifluorometanosulfonilo
	N:	normal (por ejemplo, HCl 2 N significa ácido clorhídrico 2 normal)
	M:	concentración molar (mol/l) (por ejemplo, metilamina 2 M significa solución 2 mol/l de metilamina)
	atm:	presión atmosférica
	Pr:	propilo
15	i-:	iso
	n-:	normal
	t- o <i>tert</i> -:	terciario
	MeOH:	metanol
	MeCN:	acetonitrilo
20	NMP:	N-metilpirrolidinona
	TFA:	ácido trifluoroacético
	DBU:	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	MPa:	Megapascal
	Tr:	tiempo de retención
25	[M+1] obs.:	moléculas protonadas observadas
	NaOH:	hidróxido sódico
	DMA:	N,N-dimetilacetamida
	dba:	dibencilidenoacetona

30 CL/EM condiciones analíticas para identificar compuestos son como sigue a continuación.

Método de medición SA1:

35 Instrumento de detección: Espectrómetro de masas CL/EM API 150EX (Applied Biosystems)  
 HPLC: Agilent 1100 para series API  
 Columna: YMC CombiSA3reen ODS-A (S-5 µm, 12 nm, 4,6 x 50 mm)  
 Disolvente: solución A: TFA al 0,05 %/H<sub>2</sub>O, solución B: TFA al 0,035 %/MeCN  
 Condición de gradiente: 0,0-1,0 min A 75 %, 1,0-4,7 min Gradiente lineal de A del 75 % al 1 %, 4,7-5,7 min A 1 %, 5,7-6,1 min Gradiente lineal de A del 1 % al 75 %, 6,1-7,1 min Gradiente lineal de A del 75 % al 100 %, 7,1-7,2 min A 100 % Caudal: 3,5 ml/min  
 40 UV: 220 nm

Método de medición SA2:

45 Instrumento de detección: Espectrómetro de masa CL/EM API 150EX (Applied Biosystems)  
 HPLC: Agilent 1100 para series API  
 Columna: YMC CombiSA3reen ODS-A (S-5 µm, 12 nm, 4,6 x 50 mm)  
 Disolvente: solución A: TFA al 0,05 %/H<sub>2</sub>O, solución B: TFA al 0,035 %/MeCN  
 Condición de gradiente: 0,0-1,0 min A 60 %, 1,0-4,7 min Gradiente lineal de A del 60 % al 1 %, 4,7-5,7 min A 1 %, 5,7-6,1 min Gradiente lineal de A del 1 % al 60 %, 6,1-7,1 min Gradiente lineal de A del 60 % al 100 %, 7,1-7,2 min A 100 % Caudal: 3,5 ml/min  
 50 UV: 220 nm

Método de medición SA3:

55 Instrumento de detección: detector ACQUITY SQ (Waters)  
 HPLC: detector ACQUITY SQ (Waters)  
 Columna: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 µm, 2,1 mm X 50 mm)  
 Disolvente: solución A: HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %/H<sub>2</sub>O, solución B: HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %/MeOH Condición de gradiente: 0,0-1,3 min Gradiente lineal de A del 75 % al 1 %  
 60 Caudal: 0,75 ml/min  
 UV: 220 nm

Método de medición SA4:

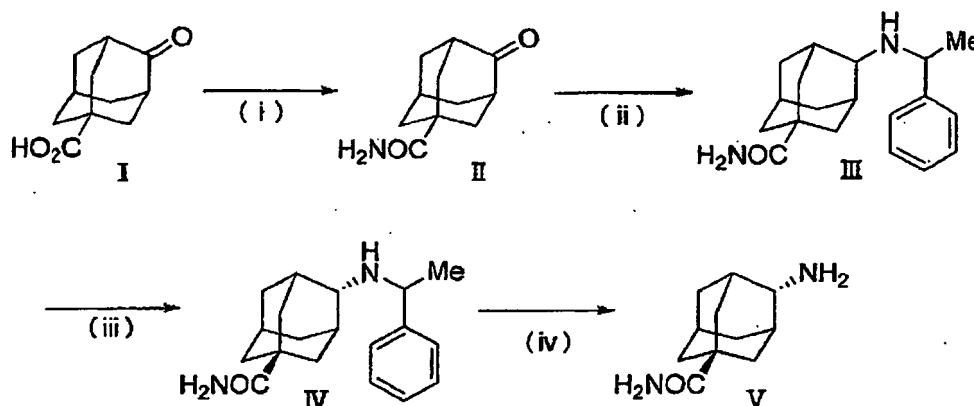
65 Instrumento de detección: LCMS-2010EV <Shimadzu Corporation>  
 Columna: Welch Xtimate C18 (2,1 µm, 30 mm X 3 µm)



Disolvente: solución A: TFA al 0,05 %/H<sub>2</sub>O, solución B: TFA al 0,05 %/MeCN Condición de gradiente: 0,0-2,25 min  
 Gradiente lineal de A del 90 % al 20 %  
 Caudal: 0,8 ml/min  
 UV: 220 nm

5

Ejemplo de Referencia 1: (E)-4-amino-1-adamantanocarboxamida



Etapa (i):

10

A una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (70 g) y THF (170 ml) se le añadieron gota a gota una mezcla de solución del Compuesto I (70 g) en THF (250 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se dejó reposar para enfriar y se añadieron gota a gota agua de amoniaco enfriado con hielo (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo enfriado con hielo se le añadió ácido clorhídrico concentrado (80 ml), y la mezcla se ajustó de pH 1 a 2. En refrigeración con hielo, la mezcla se agitó durante 15-20 minutos, y el sólido resultante se filtró, se lavó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml), y se secó a presión reducida. Al filtrado se le añadió cloruro sódico, y la mezcla se ajustó a una solución saturada y se extrajo con cloroformo (250 ml, cinco veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se secó para dar un sólido. El sólido se combinó con el sólido filtrado para dar el Compuesto II (133,4 g).

15

20

Etapa (ii):

25

A una mezcla del Compuesto II enfriado con hielo (60 g) y diclorometano (1500 ml) se le añadió (S)-feniletilamina (39,4 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se añadió a la misma NaBH(OAc)<sub>3</sub> (101 g), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadieron agua (150 ml) y NaOH 2 N (300 ml), y la mezcla se ajustó a aproximadamente pH 9-10. La mezcla de solución se filtró a través de Celite y la torta se lavó con cloroformo (200 ml). El filtrado se separó y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Compuesto III (133 g, E/Z=aproximadamente 2,6/1).

30

Etapa (iii):

35

El Compuesto III (1311 g) obtenido en la Etapa (ii) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/1 a 10/1) para dar el Compuesto IV (618 g).

Etapa (iv):

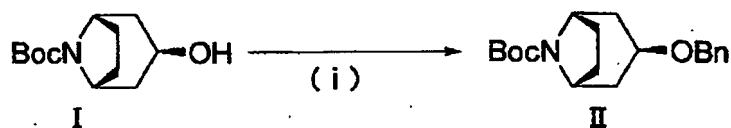
40

El Compuesto IV (618 g), paladio al 10 % sobre carbono (122 g, 50 % de humedad) y metanol (15 l) se agitaron a temperatura ambiente durante 74 horas en una corriente de hidrógeno (4-5 kg/cm<sup>2</sup>). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó con metanol (10 l, dos veces). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título V (371,8 g) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 9H), 1,99 (m, 2H), 2,70 (a, 2H), 2,82 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,93 (s a, 1H)

45

Ejemplo de Referencia 2:

(3-Endo)-3-(benciloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

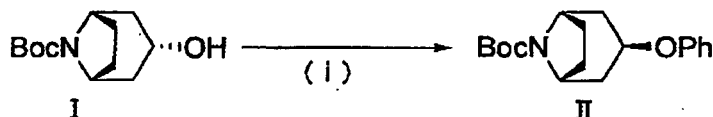


5 Etapa (i):

El Compuesto I (4,23 g) se disolvió en DMF (100 ml) y se añadieron a la misma bromuro de bencilo (3,32 ml) e hidruro sódico (1,62 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diisopropiléter. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título II (4,98 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,93-2,05 (m, 6H), 2,13-2,19 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,12-4,26 (m, 2H), 4,49-4,50 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H)

15 Ejemplo de Referencia 3:

(3-Endo)-3-fenoxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

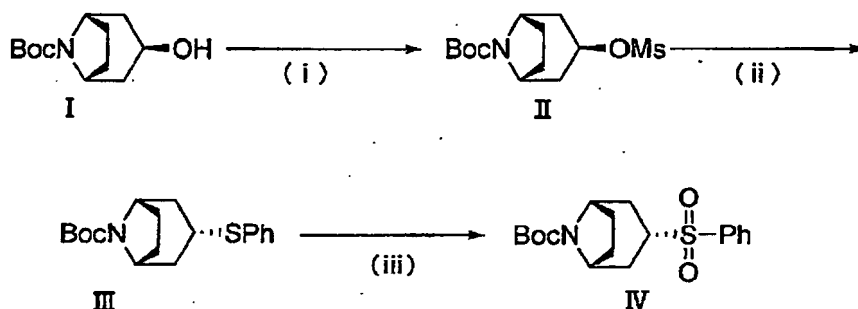


20 Etapa (i):

El Compuesto I (490,6 mg) se disolvió en THF (4 ml), y después se añadieron a la misma DIAD (0,66 ml), trifenilfosfina (869 mg) y fenol (312 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título II (451 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,96-2,16 (m, 7H), 2,33-2,35 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,62-4,63 (m, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H)

30 Ejemplo de Referencia 4:

(3-Endo)-3-(fenilsulfonil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



35 Etapa (i):

El Compuesto I (13,4 g) se disolvió en diclorometano (600 ml), y después se añadieron al mismo cloruro de metanosulfonilo (5,63 ml) y trietilamina (20,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto II (15,4 g).

Etapa (ii):

El Compuesto II (1,2 g) se disolvió en DMF (20 ml), y después se añadieron al mismo bencenotiol (0,43 ml) e hidruro sódico (183 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con diisopropiléter. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto III (1,09 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (s, 9H), 1,57-1,64 (m, 3H), 1,83-1,95 (m, 5H), 3,40-3,48 (m, 1H), 4,14-4,25 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H)

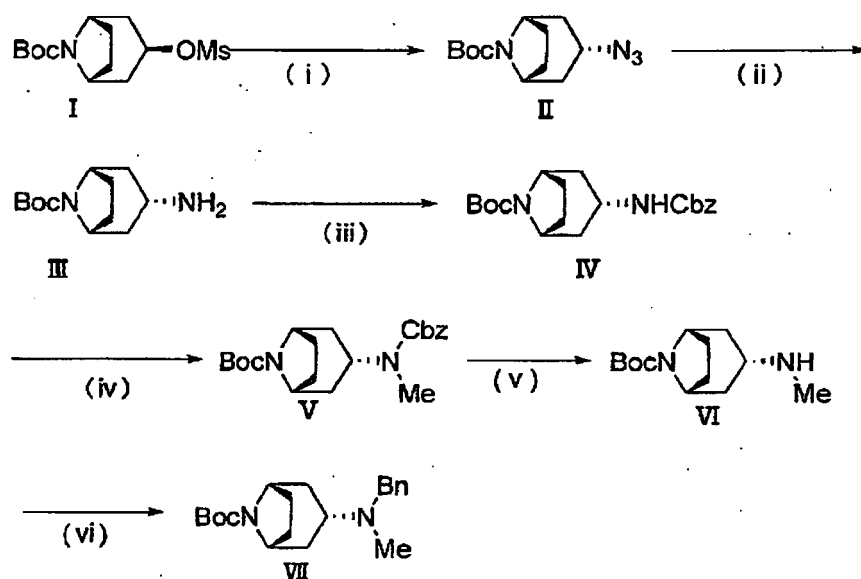
Etapa (iii):

El Compuesto III (36,7 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y después se añadió al mismo ácido meta-cloroperbenzoico (39 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título IV (30 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (m, 9H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,73-2,05 (m, 6H), 3,37-3,46 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 5:

(3-Exo)-3-[bencil(metil)xnino]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8 –carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

El Compuesto I (48,28 g) se disolvió en DMF (500 ml), y después se añadió al mismo azida sódica (15,4 g) y la mezcla se agitó a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (30 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa (ii):

El Compuesto II (30 g) se disolvió en metanol (300 ml), y después se añadió al mismo paladio al 10 %/carbono (3 g, 50 % de humedad) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para dar el Compuesto III (30 g) en forma de un producto en bruto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,48-1,64 (m, 5H), 1,85-1,96 (m, 4H), 4,22-4,29 (m, 2H)

Etapa (iii):

El Compuesto III (10 g) se disolvió en cloroformo/agua (relación de volumen 1:1, 100 ml), y después se añadieron al mismo hidrogenocarbonato sódico (5,6 g) y cloroformiato de bencilo (7,17 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto IV (6,71 g).

Etapa (iv):

El Compuesto IV (6,71 g) se disolvió en DMF (60 ml), y después se añadieron al mismo yoduro de metilo (1,4 ml) e hidruro sódico (973 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diisopropiléter. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto V (6,00 g).

Etapa (v):

El Compuesto V (1,09 g) se disolvió en metanol (10 ml), y se añadió al mismo, paladio al 10 %/carbono (300 mg, 50 % de humedad) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró en Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Compuesto VI (900 mg) en forma de un producto en bruto.

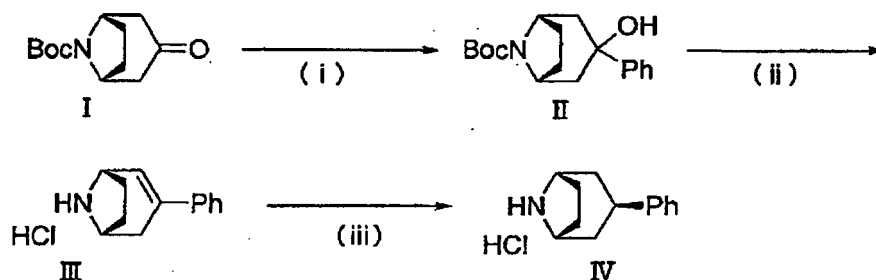
Etapa (vi):

El Compuesto VI (504 mg) se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron al mismo, benzaldehído (0,32 ml) y ácido acético (10  $\mu$ l), y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla enfriada con hielo se le añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (664 mg) y después la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título VII (403 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49 (s, 9H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,72-1,73 (m, 4H), 1,92-1,95 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 5H)

Ejemplo de Referencia 6:

Clorhidrato de (3-endo)-3-fenil-8-azabicyclo[3,2,1]octano



Etapa (i):

El Compuesto I (2,8 g) se disolvió en THF (200 ml), y se añadió al mismo fenilitio (23 ml, una solución 1,15 M en ciclohexano-éter dietílico) a  $-78^\circ\text{C}$ , y después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto II (2,52 g).

Etapa (ii):

El Compuesto II (2,52 g) se disolvió en ácido clorhídrico 4 N/dioxano y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto III (2,6 g) en forma de un producto en bruto.

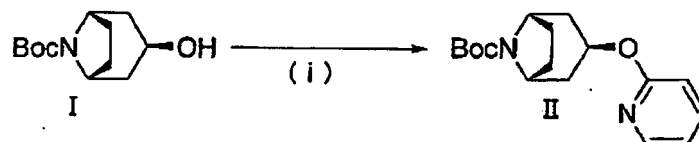
Etapa (iii):

El Compuesto III (2,6 g) se disolvió en metanol (100 ml), y se añadió al mismo paladio al 10 %/carbono (500 mg, 50 % de humedad) y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (4 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título IV (2,51 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,77-1,98 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,43-2,52 (m, 1H), 3,31-3,48 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 4H), 10,41-10,6 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 7:

(3-Endo)-3-(2-piridinil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



5 Etapa (i):

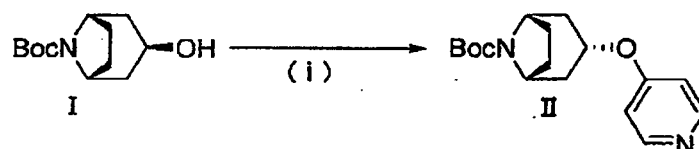
El Compuesto I (606,6 mg) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron al mismo 2-cloropiridina (0,4 ml) e hidruro sódico (178 mg) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título II (456,8 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,90-1,97 (m, 4H), 2,02-2,20 (m, 4H), 4,09-4,25 (m, 2H), 5,34-5,37 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 8,12-8,13 (m, 1H)

15

Ejemplo de Referencia 8:

(3-Exo)-3-(4-piridinil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



20 Etapa (i):

El Compuesto I (453 mg) se disolvió en THF (4 ml), y se añadieron al mismo DIAD (0,61 ml), trifenilfosfina (802 mg) y 4-hidroxipiridina (291 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título II (43,4 mg).

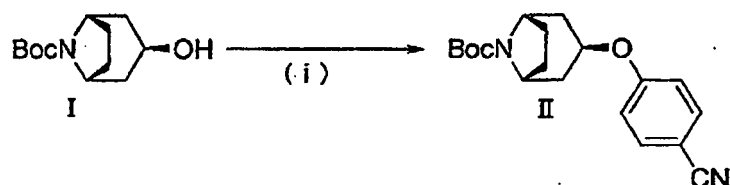
25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,68-1,70 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 4,25-4,33 (m, 2H), 4,71-4,79-(m, 1H), 6,74-6,75 (m, 2H), 8,36-8,38 (m, 2H)

30

Ejemplo de Referencia 9:

(3-Endo)-3-(4-cianofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

35



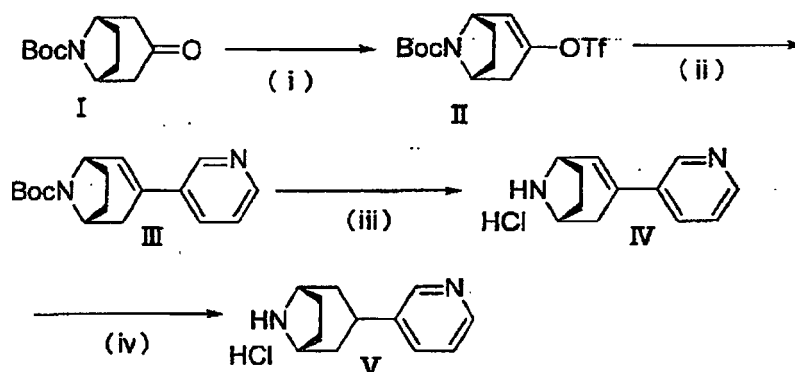
Etapa (i):

El Compuesto I (2,03 g) se disolvió con DMF (20 ml), y se añadieron al mismo *tert*-butóxido potásico (1,2 g) y 4-cianofluorobenceno (1,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título II (2,96 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,91 (s, 1H), 1,95-1,99 (m, 3H), 2,04-2,07 (m, 3H), 2,20 (me 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,67-4,69 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H)

45

Ejemplo de Referencia 10:

Clorhidrato de 3-(3-piridinil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano



5 Etapa (i):

El Compuesto I (2,02 g) se disolvió con THF (40 ml), y se añadió al mismo litio bis(trimetilsilil)amida (11 ml, solución 1,02 M en hexano) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió N-fenil(bistrifluorometanosulfonimida) (3,84 g), y después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (7,0 g) en forma de un producto en bruto.

15 Etapa (ii):

El Compuesto II (1,22 g) obtenido en la Etapa (i) se disolvió en etilenglicol/agua (20 ml, relación de volumen 1:1), y se añadieron al mismo tetraaquitrifenilfosfinapaladio (200 mg), ácido 3-piridilborónico (251 mg) y carbonato sódico (723 mg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto III (332,7 mg).

25 Etapa (iii):

Al Compuesto III (252 mg) se le añadió ácido clorhídrico 4 N/dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto IV (246 mg) en forma de un producto en bruto.

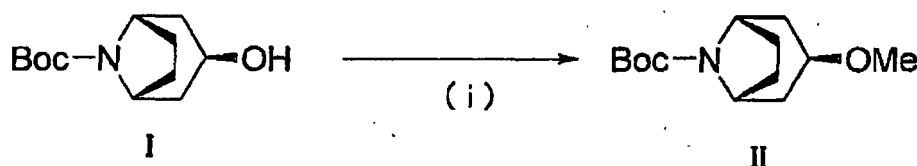
30 Etapa (iv):

El Compuesto IV (246 mg) se disolvió en metanol (4 ml), y se añadió al mismo paladio al 10 %/carbono (20 mg, 50 % de humedad) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título V (230 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,03-2,10 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,17-2,18 (m, 1H), 3,30-3,31 (m, 4H), 4,40-4,43 (m, 1H), 4,49-4,52 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,76-8,83 (m, 2H), 9,02 (s, 1H)

Ejemplo de Referencia 11:

*tert*-Butil-(3-endo)-3-metoxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato



45 Etapa (i):

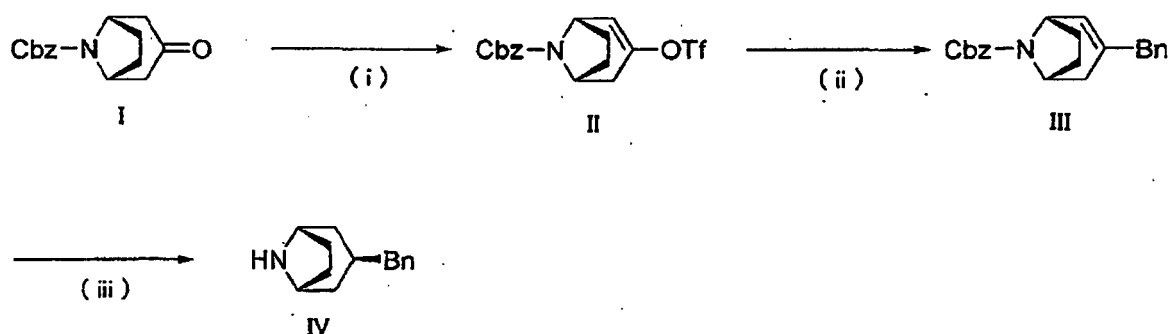
A una solución del Compuesto I enfriado con hielo (4,0 g) en dimetilformamida (88 ml) se le añadió hidruro sódico (1,25 g), y posteriormente, se añadieron al mismo gota a gota yoduro de metano (2,2 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en

una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 to 75/25) para dar el compuesto del título II (3,8 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (s, 9H), 1,78-2,00 (m, 8H), 3,23 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H)

5

Ejemplo de Referencia 12:

(3-Endo)-3-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octano



10

Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (500 mg) en THF (19 ml) a -70 °C se le añadió gota a gota litio hexametildisilazida (solución 1 M de tolueno, 2,1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió al mismo N-feniltrifluorosulfonimida (830 mg), y después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (1,46 g) en forma de un producto en bruto.

15

20 Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (1,46 g) obtenido en la Etapa (i) en THF (13 ml) se le añadieron bromuro de bencilcinc (solución 0,5 M de THF, 7,7 ml) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (400 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 to 75/25) para dar el Compuesto III (406 mg).

25

30 Etapa (iii):

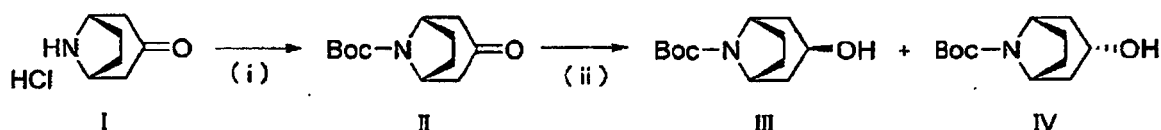
Una solución del Compuesto III (406 mg) y paladio al 10 %/carbono (260 mg, 50 % de humedad) en THF (12 ml) se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título IV (41 mg).

35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31-1,34 (m, 2H), 1,78-2,04 (m, 7H), 2,51 (m, 1H), 2,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 13:

40 (3-Endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto III) (3-Exo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto IV)



45 Etapa (i):

A una mezcla de clorhidrato de nortropinona enfriada con hielo (80,3 g), hidróxido sódico (40 g) y agua (400 ml) se le añadieron gota a gota una solución de (Boc)<sub>2</sub>O (109 g) en tetrahidrofurano (240 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora y el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió

50

hexano y el sólido obtenido se recogió por filtración. Así se combinaron los sólidos obtenidos y se secaron para dar el Compuesto II (60,3 g).

Etapa (ii):

5 Una mezcla del Compuesto II enfriada con hielo (3,0 g), cloruro cálcico (1,78 g) y metanol (66 ml) se agitó durante 30 minutos, y se añadió en porciones al mismo borohidruro sódico. La mezcla se agitó durante una hora, y se añadió agua a la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 a 40/60) para dar el compuesto del título III (840 mg) y el compuesto del título IV (2,0 g).

Compuesto III

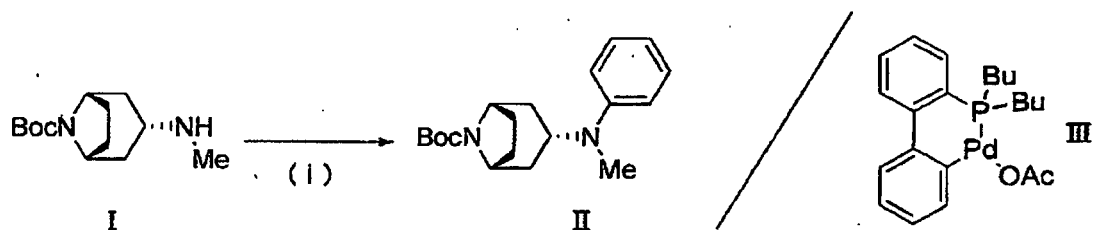
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,53 (m, 1H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,89-2,15 (m, 6H), 4,01-4,18 (m, 3H)

Compuesto IV

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 5H), 1,91-2,1,96 (m, 4H), 4,04-4,12 (m, 1H), 4,21 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 14:

20 (3-Exo)-3-[metil(fenil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

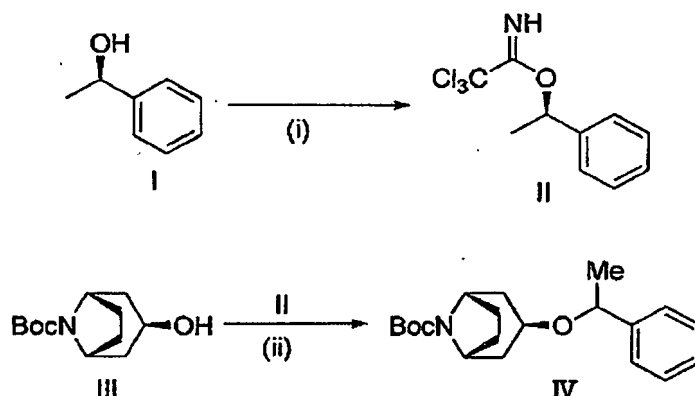


Etapa (i):

25 El Compuesto I (155 mg; Compuesto VI en el Ejemplo de Referencia 5) se disolvió en tolueno (10 ml), y se añadieron al mismo bromobenceno (0,14 ml), *t*-butóxido sódico (93 mg) y Compuesto III (30 mg) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante una noche. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título II (170 mg). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,72-1,74 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 4,16-4,32 (m, 3H), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,75-6,78 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 15

35 (1R,5S)-3-(1-fenoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

40 A una mezcla del Compuesto I (2 ml) y ciclohexano/diclorometano (relación de volumen 4:1, 50 ml) se añadieron tricloroacetronitrilo (2,5 ml) y DBU (25  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el Compuesto II (1,03 g).



Etapa (ii):

A una mezcla del Compuesto III (660 mg) y heptano (20 ml), que se enfrió con una mezcla de congelación (una mezcla de hielo y cloruro sódico) se le añadieron el Compuesto II (1,16 g) y  $\text{HBF}_4$  (25 mg), y después la mezcla se dejó

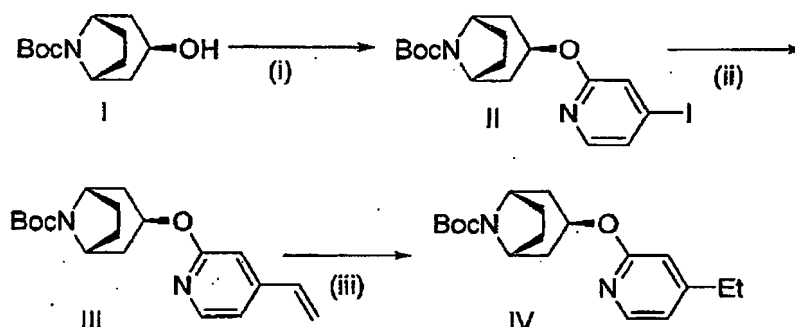
5 calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6 /1) para dar el compuesto del título IV (382 mg).

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 4H), 2,14-2,18 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 4,47 (c, J = 8 Hz, 1H), 7,21-7,40 (m, 5H)

Ejemplo de Referencia 16

(3-Endo)-3-[(4-etil-2-piridinil)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

15



Etapa (i):

A una mezcla del Compuesto I (2,38 g) y THF (24 ml) se le añadieron hidruro sódico (685 mg) y 2-cloro-4-yodopiridina (3,01 g), y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se diluyó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el Compuesto II (3,0 g).

20

25 Etapa (ii):

A una mezcla del Compuesto II (745 mg) y etilenglicol/agua (relación de volumen 2:1, 15 ml) se le añadieron carbonato sódico (381 mg), tetraquistrifenilfosfinapaladio (40 mg) y pinacol éster del ácido vinilborónico (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el Compuesto III (700 mg).

30

Etapa (iii):

Al Compuesto III (700 mg) se le añadieron metanol (10 ml) y paladio al 10 %/carbono al 50 % de humedad (50 mg) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (presión ordinaria). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título IV (680 mg).

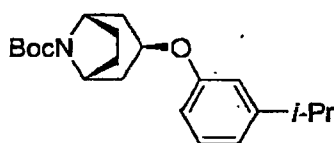
35

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,58 (c, J = 8 Hz, 2H), 4,12-4,24 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 8,00 (d, J = 4 Hz, 1H)

Ejemplo de Referencia 17

(3-Endo)-3-[(4-isopropil-2-piridinil)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

45

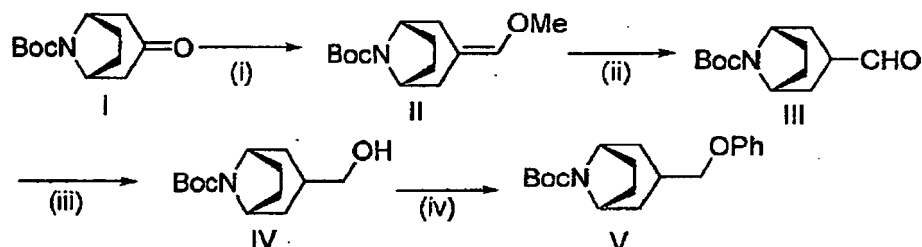


De una manera similar al Ejemplo de Referencia 16, el compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto II y pinacol éster del ácido isopropenil borónico.

Tr = 5,27 min, Método de medición SA2, Obs[M+1] 346

### 5 Ejemplo de Referencia 18

(1R,5S)-3-(Fenoximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



#### 10 Etapa (i):

A una mezcla del Compuesto I enfriado con hielo (726,8 mg) y THF (14 ml) se le añadieron una solución de bistrimetilsilil litio amida en hexano (1,02 mol/l, 4,5 ml) y cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,44 g), y después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se diluyó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (230 mg).

15

#### 20 Etapa (ii):

El Compuesto II (230 mg) se añadió en un ácido clorhídrico 4 N/dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró, y se añadieron a la misma THF/agua (1:1,4 ml), carbonato potásico (125 mg) y dicarbonato de di-*t*-butilo (198 mg) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto III (168,6 mg).

25

#### 30 Etapa (iii):

Al Compuesto III (168,6 mg) se le añadieron metanol (10 ml) y borohidruro sódico (15 mg) y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se concentró. El material resultante se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el Compuesto IV (135,4 mg).

30

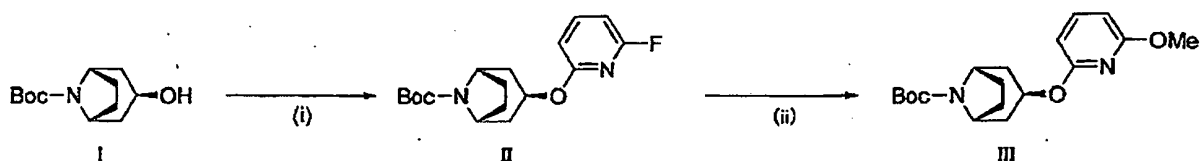
#### 35 Etapa (iv):

Al Compuesto IV (135,4 mg) se le añadieron THF (10 ml), fenol (79 mg), trifenilfosfina (221 mg) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,17 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título V (141,6 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,64-1,71 (m, 6H), 1,98-1,99 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 6,84-6,95 (m, 4H), 7,21-7,35 (m, 1H)

40

### 45 Ejemplo de Referencia 19

*tert*-Butilo-(3-endo)-3-[(6-metoxi-2-piridinil)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato



50

Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (500 mg) en THF:DMF (relación de volumen 1:1, 14 ml) se le añadieron hidruro sódico (144 mg) y 2, 6-difluoropiridina (399  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se deshidrató con sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 a 80/20) para dar el Compuesto II (695 mg).

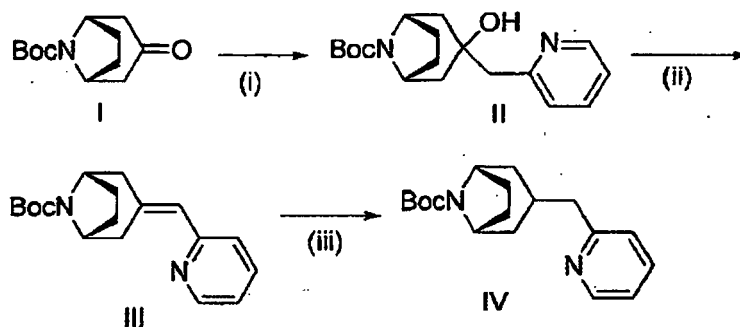
Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (150 mg) en MeOH:DMF (relación de volumen 1:1,2 ml) se le añadió hidruro sódico (80 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se deshidrató con sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título III (136 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,92-1,95 (m, 4H), 2,11-2,13 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,13-4,22 (m, 2H), 5,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo de Referencia 20

(1R,5S)-3-(2-piridinil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

A una solución de 2-picolina (0,7 ml) en THF (10 ml) a -78 °C se le añadió *n*-butil litio (5,1 ml, solución 1,6 M de hexano), y la mezcla resultante se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió el Compuesto I (1,07 g), y después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el Compuesto II (687 mg).

Etapa (ii):

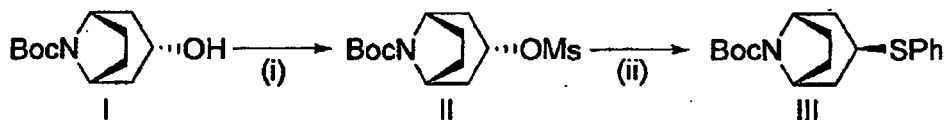
A una solución del Compuesto II (500 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml) y trietilamina (0,8 ml), y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con cloroformo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto III (200 mg).

Etapa (iii):

Al Compuesto III (200 mg) se le añadieron metanol (10 ml) y paladio al 10 %/carbono al 50 % de humedad (50 mg) y la mezcla resultante se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (presión ordinaria). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título IV (130 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,58-1,67 (m, 4H), 1,78-2,03 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 4H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H)

## Ejemplo de Referencia 21

(3-Endo)-3-(feniltio)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5

Etapa (i):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto 1 (6,02 g) en diclorometano (30 ml) se le añadieron trietilamina (10 ml), cloruro de metanosulfonilo (2,7 ml), y después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto II (7,5 g).

10

Etapa (ii):

El Compuesto II (508 mg) se disolvió en DMF (5 ml), y se añadieron al mismo hidruro sódico (159 mg) y tiofenol (0,24 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título III (500 mg).

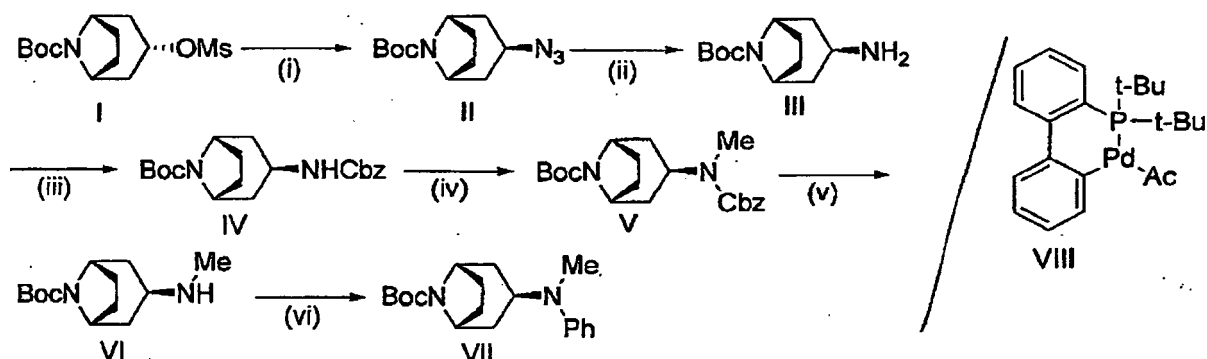
15

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 4H), 3,63 (s, 1H), 4,16-4,23 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 5H)

## Ejemplo de Referencia 22

25

(3-Endo)-3-[metil(fenil)amino]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa (i):

30

A una solución del Compuesto I (5,65 g; Compuesto II en el Ejemplo de Referencia 21) en DMF (50 ml) se le añadió azida sódica (1,8 g) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 días. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (4,32 g) en forma de un producto en bruto.

35

Etapa (ii):

A un Compuesto II en bruto (4,32 g) se le añadieron metanol (50 ml) y paladio al 10 %/carbono al 50 % de humedad (500 mg) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título III (4,19 g).

40

Etapa (iii):

45

A una solución del Compuesto III (2,72 g) en cloroformo/agua (10 ml/10 ml) se le añadieron carbonato potásico (2,49 g) y Cbz-Cl (2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera, y la mezcla se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto IV (4,19 g).

Etapa (iv):

A una solución del Compuesto IV (4,19 g) en DME (40 ml) se le añadieron hidruro sódico (607 mg) y yodometano (0,87 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto V (4,40 g).

Etapa (v):

Al Compuesto V (4,40 g) se le añadieron metanol (50 ml) y paladio al 10 %/carbono al 50 % de humedad (500 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el Compuesto VI (4,40 g).

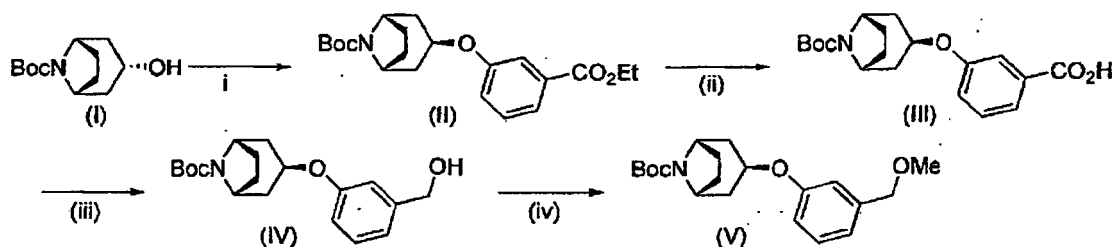
Etapa (vi):

A una solución del Compuesto VI (229 mg) en tolueno (4 ml) se le añadieron el Compuesto VIII (176 mg), bromobenceno (0,2 ml) y *tert*-butóxido sódico (137 mg) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título VII (100 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24-1,34 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,62-1,79 (m, 4H), 4,17-4,34 (m, 3H), 6,70-6,94 (m, 4H), 7,10-7,24 (m, 4H)

Ejemplo de Referencia 23

(3-Endo)-3-[3-(metoximetil)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (8,13 g) en tolueno (180 ml) se le añadieron DIAD (8,7 ml), trifetilfosfina (11,5 mg) y 3-etoxicarbonilfenol (7,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió hexano/diisopropiléter (relación de volumen 4/1, 180 ml), y el sólido de color blanco precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el Compuesto II (13 g).

Etapa (ii):

El Compuesto II (13 g) se disolvió en etanol/agua/THF (50 ml/50 ml/10 ml), y se añadió al mismo hidróxido sódico (2,9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo enfriado con hielo se le añadió ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto III (10 g).

Etapa (iii):

A una solución del Compuesto III (3,01 g) en THF (30 ml) se le añadió borano-sulfuro de dimetilo (6,8 ml, solución 1,9 mol/l en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, y después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto IV (2,9 g).

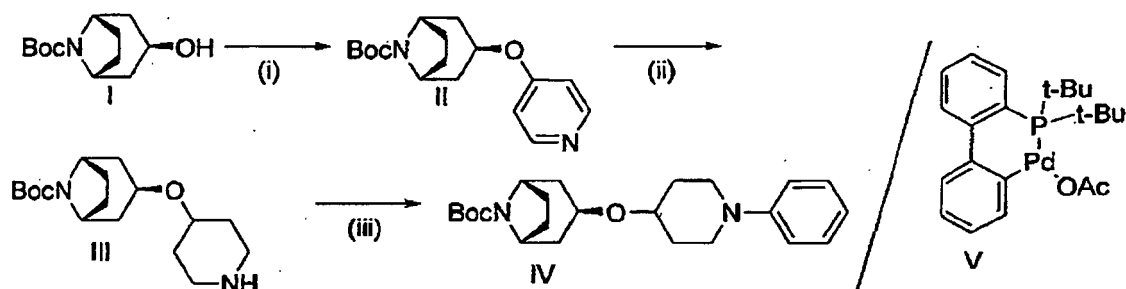
Etapa (iv):

A una solución del Compuesto IV (367 mg) en THF (5 ml) se le añadieron hidruro sódico (96 mg) y yodometano (140  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadió agua, y la mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título V (290 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,94-1,97 (m, 4H), 2,13-2,18 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,24 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 24

(3-Endo)-3-[(1-fenil-4-piperidinil)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (3,7 g) en DMF (40 ml) se le añadieron hidruro sódico (2,2 g) y clorhidrato de 4-cloropiridina (3,7 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla se le añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el Compuesto II (5,40 g).

Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (2 g) en ácido acético (20 ml) se le añadió óxido de platino (200 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y al filtrado se añadió tolueno y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió un bicarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar una mezcla (2,00 g) of Compuesto III y Compuesto II.

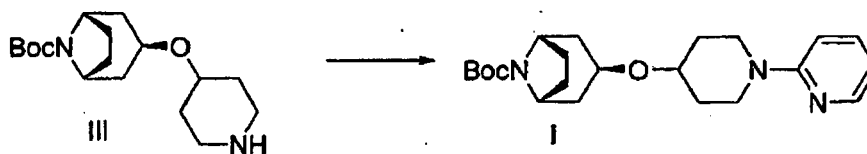
Etapa (iii):

A una solución de la mezcla (565,8 mg) del Compuesto III y II obtenidos en la Etapa (ii) en tolueno (5 ml) se le añadieron el Compuesto V (84 mg), *terc*-butóxido sódico (335 mg), y bromobenceno (0,4 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla se le añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título IV (81,7 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,64-2,16 (m, 14H), 2,09-3,07 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 3H), 3,74 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 6,81-6,97 (m, 4H), 7,20 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 25

(3-Endo)-3-[[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



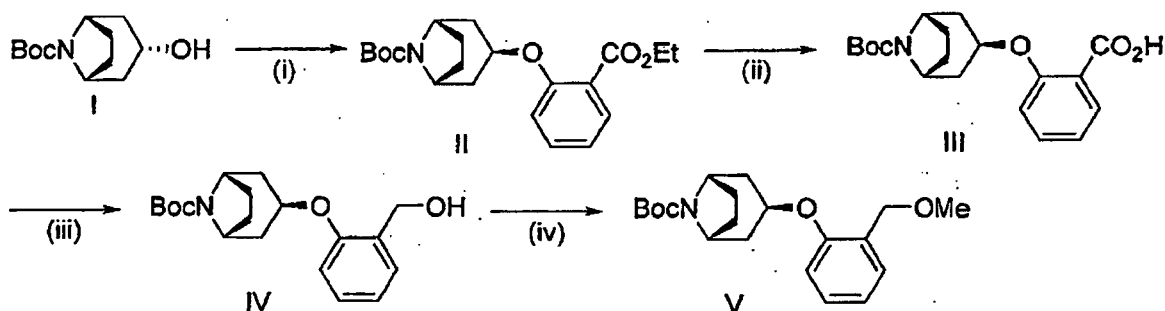
A una solución de la mezcla (600 mg) del Compuesto III y II obtenidos en el Ejemplo de Referencia 24 en NMP (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (666 mg) y 2-cloropiridina (0,36 ml) y la mezcla se agitó a 160 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título II (53,3 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 1H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,72-1,94 (m, 8H), 2,09-2,14 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,77-3,82 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H), 6,55 (dd,  $J = 4$  Hz, 8 Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,14 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 26

(3-Endo)-3-[2-(metoximetil)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

15 A una mezcla de salicilato de etilo (2,8 ml), Compuesto I (3,46 g), trifenilfosfina (4,9 g) y tolueno (78 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y una salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (5,17 g).

Etapa (ii):

25 A una mezcla del Compuesto II (5,1 g), metanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,1 g) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto III (5,1 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa (iii):

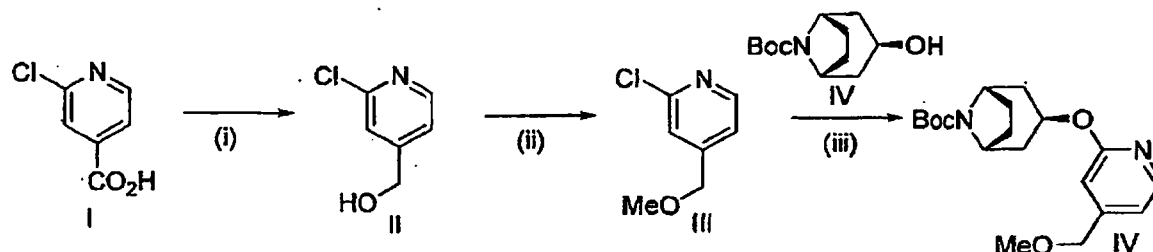
30 A una solución enfriada con hielo del Compuesto III en bruto (5,1 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió un complejo borano- sulfuro de dimetilo (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción enfriada con hielo se le añadió metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto IV (4,18 g).

Etapa (iv):

40 A una solución enfriada con hielo del Compuesto IV (495,8 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron hidruro sódico (130 mg) y yodometano (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y adicionalmente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título V (380,8 mg).

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,99-2,03 (m, 4H), 2,14-2,16 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,64 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 6,71 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 6,93 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,23 (td, 1H,  $J = 7,9, 1,5$  Hz), 7,37-7,39 (m, 1H)

## Ejemplo de Referencia 27

(3-Endo)-3-[[4-(metoximetil)piridin-2-il]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

5

Etapa (i):

A una solución enfriada con hielo de ácido 2-cloroisonicotínico (1,1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió un complejo borano-sulfuro de dimetilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se enfrió con hielo, y se añadió a la misma metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo.--2/1) para dar el Compuesto II (4,18 g).

10

15 Etapa (ii):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto II (850 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron hidruro sódico (517 mg) y yoduro de metilo (0,74 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto III (674 mg).

20

Etapa (iii)

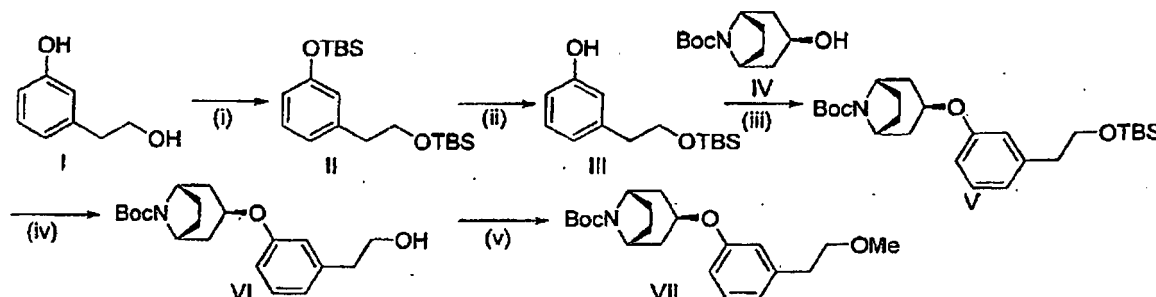
A una solución del Compuesto III (674 mg) y del Compuesto IV (950 mg) en DMF se le añadió hidruro sódico (280 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título IV (649,8 mg).

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,89-1,97 (m, 4H), 2,12-2,18 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,35 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,66-6,67 (m, 1H), 6,78 (dt, 1H, J = 5,1,0,7 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 5,4, 0,5 Hz)

30

## Ejemplo de Referencia 28

35 (3-Endo)-3-[3-(2-metoxietil)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa (i):

A una solución de 3-hidroxifenetil alcohol (2 g) en DMF (20 ml) se le añadieron imidazol (4,3 g) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,8 g) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar una mezcla (6,64 g) del Compuesto II y III.

40

45



Etapa (ii):

La mezcla obtenida en la Etapa (i) se disolvió en etanol/tetrahidrofurano/agua (30 ml, relación de volumen 1:1:1) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto III (4,48 g).

Etapa (iii):

A una mezcla del Compuesto III (4,48 ml), Compuesto IV (2,58 g), trifenilfosfina (3,8 g) y tolueno (70 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el Compuesto V (2,16 g).

Etapa (iv):

A una solución del Compuesto V (2,16 g) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (7 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto VI (1,55 g).

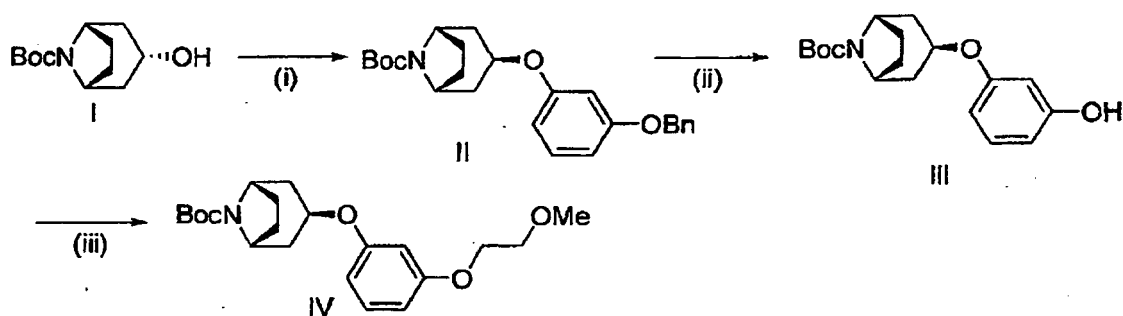
Etapa (v):

A una solución del Compuesto VI (230 mg) en DMF (5 ml) se le añadieron hidruro sódico (43 mg) y yodometano (62  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título VII (274 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49 (s, 9H), 2,03-2,13 (m, 8H), 2,86 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,16-4,21 (m, 2H), 4,61-4,63 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,79-6,82 (m, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 7,9 Hz)

Ejemplo de Referencia 29

(3-Endo)-3-[3-(2-metoxietoxi)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

A una mezcla de 3-benciloxifenol (2,96 g), Compuesto I (2,63 g), trifenilfosfina (3,88 g) y tolueno (60 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (4,2 g).

Etapa (ii):

Se agitaron el Compuesto II (4,2 g), metanol (40 ml) y paladio al 10 %-carbono (1 g, 50 % de humedad) en atmósfera de hidrógeno (presión ordinaria) durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y la torta se lavó con tolueno y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto III (3,1 g).

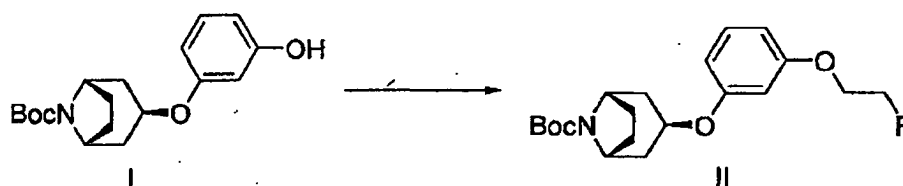
Etapa (iii):

A una solución del Compuesto III (200 mg) en DMF (4 ml) se le añadieron hidruro sódico (27 mg) y 2-bromoetilmetil éter (0,12 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título IV (205,4 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,98-2,14 (m, 8H), 3,45 (s, 3H), 3,74-3,75 (m, 2H), 4,09-4,12 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,58-4,59 (m, 1H), 6,42-6,44 (m, 2H), 6,49-6,52 (m, 1H), 7,16 (t, 1H, J = 8,5 Hz)

Ejemplo de Referencia 30

(3-Endo)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

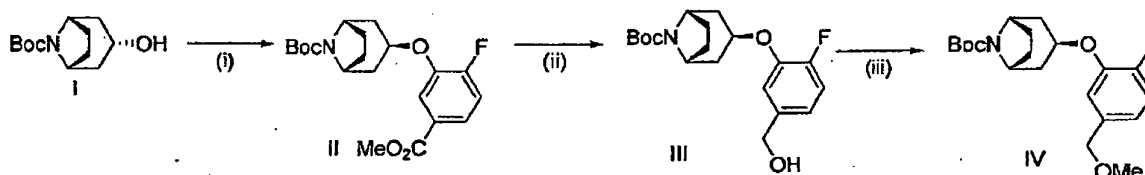


A una solución del Compuesto I (422 mg) en DMF (8 ml) se le añadieron carbonato potásico (274 mg) y 1-fluoro-2-yodoetano (275 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título II (550 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,99-2,15 (m, 8H), 4,15-4,23 (m, 5H), 4,61 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 4,76 (ddd, 1H, J = 47,4, 5,0, 3,4 Hz), 6,45-6,51 (m, 3H), 7,19 (t, 1H, J = 8,2 Hz)

Ejemplo de Referencia 31

(3-Endo)-3-[2-fluoro-5-(metoximetil)fenoxil]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



Etapa (i):

A una mezcla de metil éster del ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (890 mg), Compuesto I (990 mg), trifetilfosfina (1,37 g) y tolueno (22 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (249 mg).

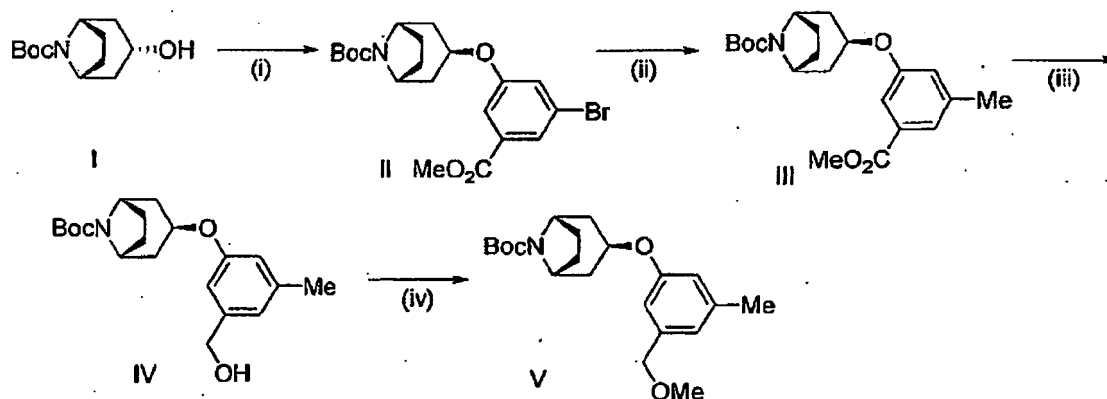
Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (240 mg) en THF (4 ml) se le añadió borohidruro de litio (28 mg) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto III (203 mg).

Etapa (iii):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto III (95,3 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadieron hidruro sódico (24 mg) y yodometano (34 µl) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título V (83,5 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,97-2,25 (m, 8H), 3,37 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,65-4,66 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H, J = 11,0, 8,3 Hz)

## Ejemplo de Referencia 32

(3-Endo)-3-[3-(metoximetil)-5-metilfenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5

Etapa (i):

A una mezcla de metil éster del ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (3,15 g), Compuesto I (3,15 g), trifenilfosfina (3,9 g) y tolueno (68 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,96 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (3,82 g).

10

15 Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (934 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (194 mg), tri-*t*-butilfosfina (0,2 ml) y dimetilcinc (2,3 ml, solución 2 M de tolueno) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto III (660 mg).

20

Etapa (iii)

A una solución del Compuesto III (660 mg) en THF (10 ml) se le añadió borohidruro de litio (57 mg) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto IV (493 mg).

25

30

Etapa (iv):

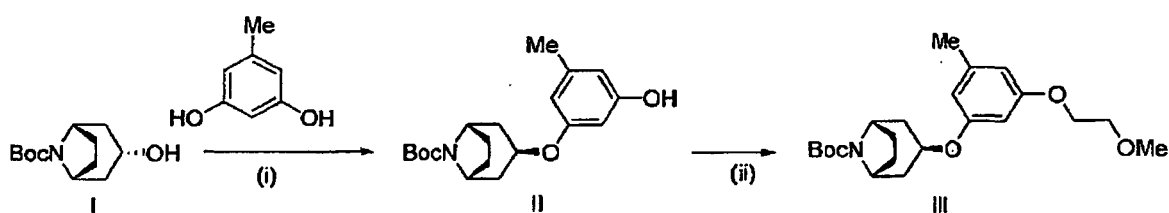
A una solución enfriada con hielo del Compuesto IV (103 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadieron hidruro sódico (20 mg) y yodometano (28  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título V (84,4 mg).

35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,93-2,18 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,62 (t, 1H,  $J = 4,5$  Hz), 6,57 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,71 (s, 1H)

40

## Ejemplo de Referencia 33

(3-Endo)-3-[3-(metoximetil)-5-metilfenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

45

Etapa (i):

A una mezcla de 5-metil resorcinol (792 mg), Compuesto I (1,21 g), trifenilfosfina (1,67 g) y tolueno (27 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,67 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

5 La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto II (1,18 g).

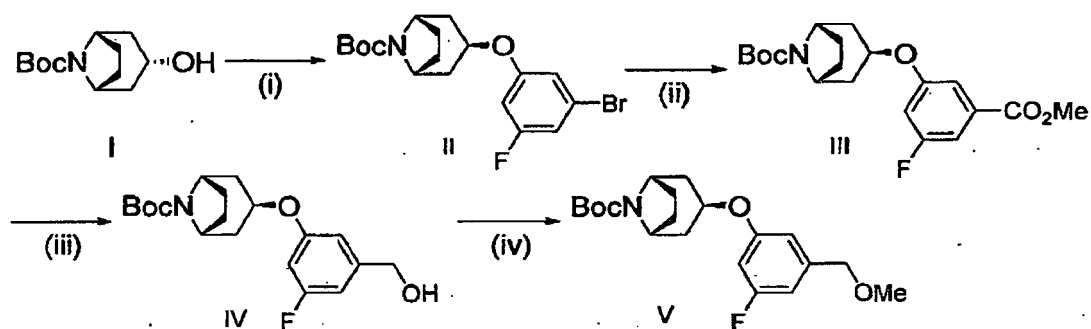
10 Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (235 mg) en DMF (4 ml) se le añadieron hidruro sódico (62 mg) y 2-bromoetil- metil éter (0,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título III (166,6 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,93-2,18 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 4,07-4,10 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,56-4,59 (m, 1H), 6,25-6,27 (m, 2H), 6,34 (s, 1H)

20 Ejemplo de Referencia 34

(3-Endo)-3-[3-fluoro-5-(metoximetil)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano6-8-carboxilato de *tert*-butilo



25 Etapa (i):

A una mezcla de 3-fluoro-5-bromofenol (4,13 g), Compuesto I (3,78 g), trifenilfosfina (5,66 g) y tolueno (60 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (6,84 g).

35 Etapa (ii)

A una solución del Compuesto II (1,13 g) en DMA/agua (14 ml/7 ml) se le añadieron acetato de paladio (63 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (116 mg) y N-etildisopropilamina (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de monóxido de carbono (1 atm) durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto III (390 mg).

Etapa (iii):

45 A una solución del Compuesto III (390 mg) en THF (5 ml) se le añadió borohidruro de litio (67 mg) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto IV (347 mg).

50 Etapa (iv):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto IV (347 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron hidruro sódico (130 mg) y yodometano (0,12 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión

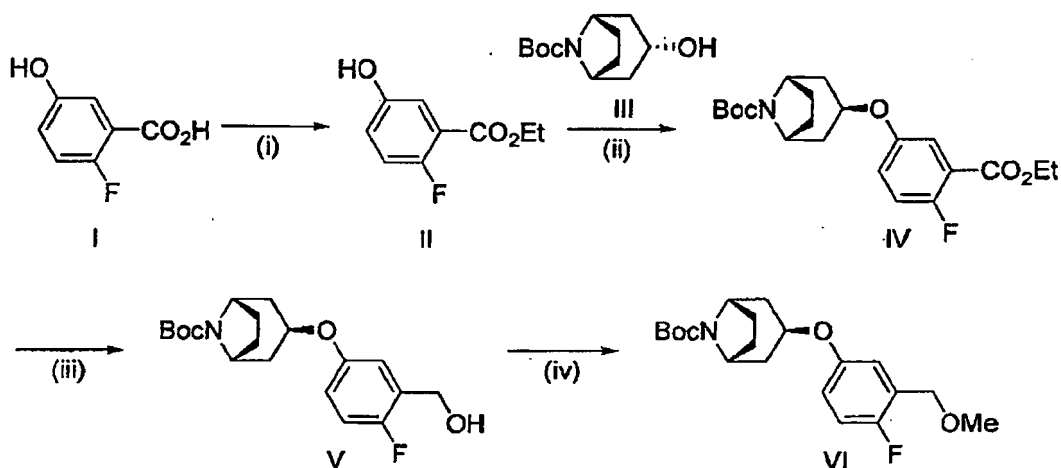
reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título V (192 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 2,07-2,19 (m, 8H), 2,68 (s, 3H), 4,11-4,27 (m, 2H), 5,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 7,5, 4,8 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 4,8, 2,0 Hz)

5

Ejemplo de Referencia 35

(3-Endo)-3-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenoxil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



10

Etapa (i):

Una mezcla de ácido 2-fluoro-5-hidroxibenzoico (4,00 g), etanol (25,6 ml) y ácido sulfúrico conc. (3,8 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el material resultante se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (4,38 g).

15

Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (2,00 g) obtenido en la Etapa (i), Compuesto III (2,01 g) y trifetilfosfina (2,85 g) en tolueno (45 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto IV (3,48 g).

25

Etapa (iii):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto IV (500 mg) en tetrahidrofurano (6,4 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (12 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Compuesto V (408 mg).

30

Etapa (iv):

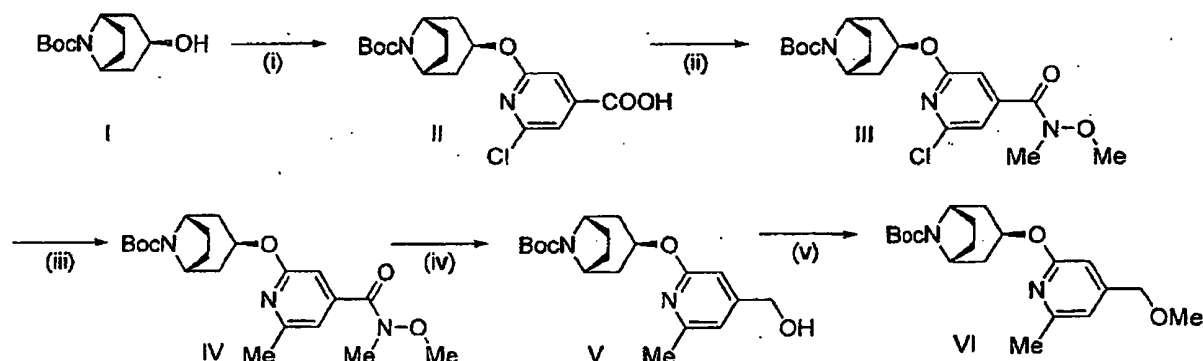
A una solución enfriada con hielo del Compuesto V (495,8 mg) en tetrahidrofurano (1,4 ml) se le añadieron hidruro sódico (24,8 mg) y yodometano (36,3 µl) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título VI (128 mg).

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81-0,93 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,90-2,20 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 4,11-4,28 (m, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 6,70 (ddd, 1H, J = 9,0, 3,9, 3,3 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 5,9, 2,9 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 9,1 Hz)

45

## Ejemplo de Referencia 36

(3-Endo)-3-[[4-(metoximetil)-6-metilpiridin-2-il]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]-octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5

Etapa (i):

A una solución de ácido 2,6-dicloronicotínico (1,20 g) y Compuesto I (1,00 g) en DMSO (23 ml) se le añadió hidruro sódico (1,18 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 3 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II en forma de un producto en bruto.

10

Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II en bruto obtenido en la Etapa (i) en diclorometano (20 ml) se le añadieron WSC·HCl (2,01 g), HOBt·H<sub>2</sub>O (1,61 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1,03 g) y trietilamina (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto III (3,02 g).

20

Etapa (iii):

A una solución del Compuesto III (200 mg) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (64,5 mg), tri-*tert*-butilfosfina (67,6 µl) y dietilcinc (775 µl, solución 2,0 M de tolueno) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 9 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto IV (285 mg).

25

Etapa (iv):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto IV (285 mg) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (66,8 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. S este residuo se le añadieron metanol (3,5 ml) y borohidruro sódico (53,3 mg) y la mezcla se agitó durante una hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto V (188,4 mg).

35

40

Etapa (v):

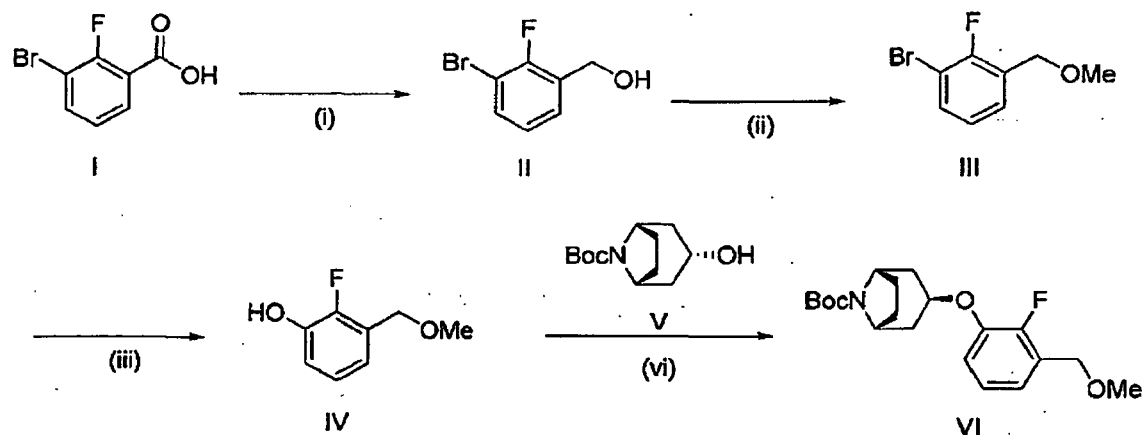
A una solución enfriada con hielo del Compuesto V (90,0 mg) en tetrahidrofurano (1,3 ml) se le añadieron hidruro sódico (23,1 mg) y yodometano (32,2 µl) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título VI (93,6 mg).

45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,78-0,93 (m, 1H), 1,18-1,31 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,84-2,26 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,12-4,28 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,34-5,41 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,65 (s, 1H)

50

## Ejemplo de Referencia 37

(3-Endo)-3-[2-fluoro-3-(metoximetil)fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5 Etapa (i):

10 A una solución enfriada con hielo del Compuesto I (2,5 g) en THF (23 ml) se le añadió el complejo borano THF (17 ml, solución 1,0 M THF) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto II (2,4 g).

15 Etapa (ii):

20 A una solución enfriada con hielo del Compuesto II (500 mg) en THF (5,0 ml) se le añadieron hidruro sódico (160 mg, 55 % del contenido) y yoduro de metilo (608  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto III (426 mg).

25 Etapa (iii):

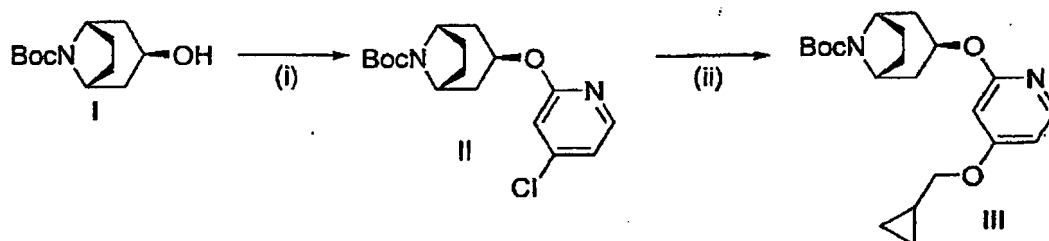
30 A una solución del Compuesto III (426 mg), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (165 mg) e hidróxido potásico (327 mg) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (1 ml/1 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (89 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto IV (103 mg).

Etapa (iv):

35 A una solución del Compuesto IV (103 mg), Compuesto V (150 mg), trifenilfosfina (260 mg) en tolueno (2,2 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (196  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título VI (144 mg).

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,96-2,23 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 4,22 (s a, 2H), 4,52 (d, 2H, J = 1,5 Hz), 4,62 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,81 (td, 1H, J = 7,9, 1,7 Hz), 6,94-7,06 (m, 2H).

## Ejemplo de Referencia 38

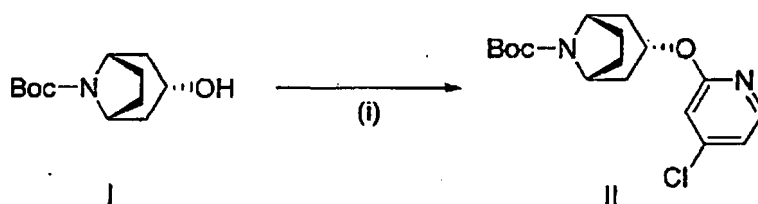
(3-Endo)-3-[[4-(ciclopropilmetil)piridin-2-il]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo5  
Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (5,4 g) y 2,4-dicloropiridina (3,6 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió hidruro sódico (2,1 g), y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (7,0 g).

15  
Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (322 mg) en N-metilpiperidona (5 ml) se le añadieron ciclopropilmetanol (0,16 ml) e hidruro sódico (86 mg), y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y la mezcla se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título III (290 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,35-0,38 (m, 2H), 0,66-0,69 (m, 2H), 1,25-1,28 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,89-2,18 (m, 8H), 3,82 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 4,09-4,24 (m, 2H), 5,33 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 5,9, 2,2 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 6,1 Hz)

25  
Ejemplo de Referencia 39(3-Exo)-3-[(4-cloro-2-piridinil)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo30  
Etapa (i):

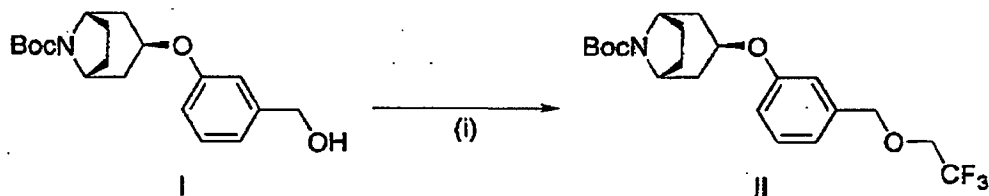
A una solución del Compuesto I (500 mg) y 2,4-dicloropiridina (238 μl) en THF (7,3 ml) se le añadió hidruro sódico (192 mg, 55 % del contenido), y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título II (600 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 1,70-1,83 (m, 4H), 1,99-2,15 (m, 4H), 4,24-4,33 (m, 2H), 5,43-5,55 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H, J = 1,7, 0,5 Hz), 6,83-6,85 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 5,5, 0,4 Hz)

40



## Ejemplo de Referencia 40

(3-Endo)-3-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]fenoxi}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo5  
Etapa (i):

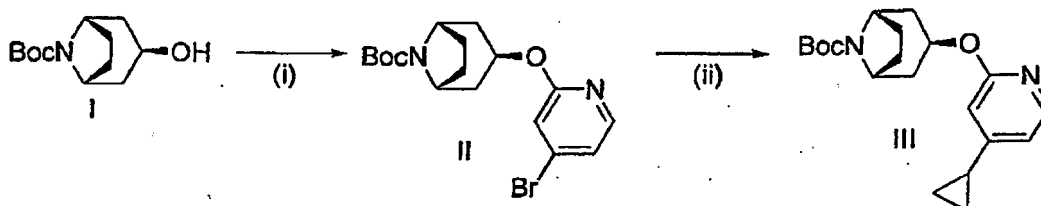
A una solución del Compuesto I (300 mg), 2,2,2-trifluoroetanol (438  $\mu$ l) y trifenilfosfina (354 mg) en tolueno (3,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (268  $\mu$ l), y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título II (299 mg).

10  
15  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,94-1,98 (m, 4H), 2,12-2,18 (m, 4H), 3,82 (c, 2H, J = 8,7 Hz), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,63-4,65 (m, 3H), 6,77-6,83 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,26-7,29 (m, 1H)

## Ejemplo de Referencia 41

(3-Endo)-3-[(4-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

20



Etapa (i):

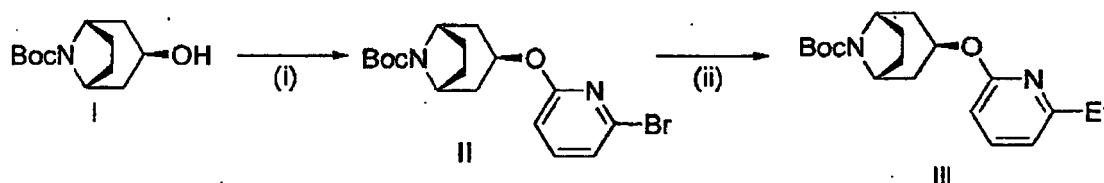
25  
A una solución del Compuesto I (4,06 g) y 2-cloro-4-bromopiridina (2,4 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió hidruro sódico (1,1 g), y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el Compuesto II (5,22 g).

30  
Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (230 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (55 mg), tri-*tert*-butilfosfina (58  $\mu$ l) y bromuro de ciclopropilcinc (2,6 ml, solución 0,5 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a 60  $^\circ\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título III (233 mg).

35  
40  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76-0,78 (m, 2H), 1,02-1,05 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 4H), 2,10-2,15 (m, 4H), 4,14-4,21 (m, 2H), 5,32 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 5,4, 1,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 5,4 Hz)

## Ejemplo de Referencia 42

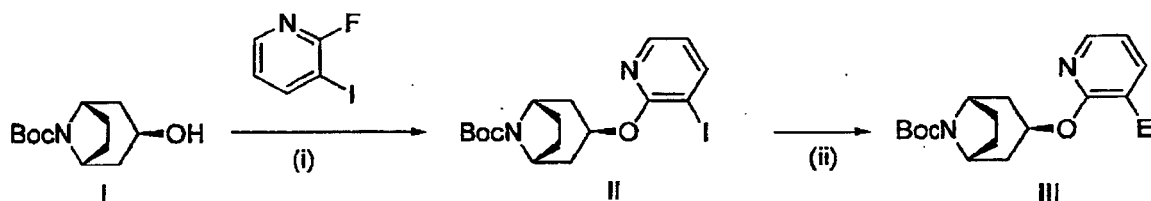
(3-Endo)-3-[(6-etilpiridin-2-il)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo5  
Etapa (i):

10 A una solución del Compuesto I (4,47 g) y 2,6-dibromopiridina (6,19 g) en DMF (60 ml) se le añadió hidruro sódico (1,3 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de que se completara la reacción, la mezcla se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (6,42 g).

15  
Etapa (ii):

20 A una solución del Compuesto II (200 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (48 mg), tri-*tert*-butilfosfina (51 µl) y dietilcinc (2,6 ml, solución 0,5 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título III (196 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,46 (s, 9H), 1,92-2,18 (m, 8H), 2,66 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 4,16-4,21 (m, 2H), 5,40 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 6,67 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,2, 7,2 Hz)

25  
Ejemplo de Referencia 43(3-Endo)-3-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo30  
Etapa (i):

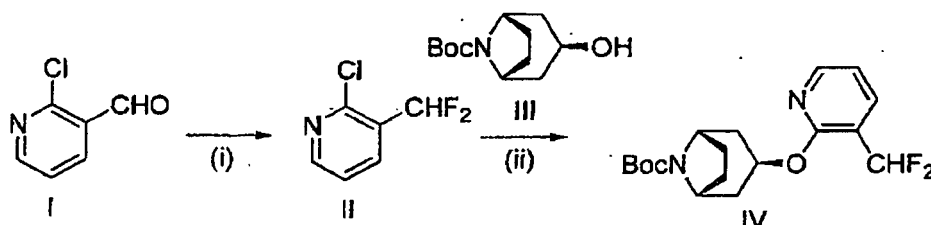
35 A una solución del Compuesto I (713 mg) y 2-fluoro-3-yodopiridina (1,0 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió hidruro sódico (258 mg), y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (1,39 g).

Etapa (ii):

40 A una solución del Compuesto II (300 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (64 mg), tri-*tert*-butilfosfina (130 µl) y dietilcinc (1,5 ml, solución 1,05 M de hexano) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título III (266 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 1,68-1,72 (m, 4H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 4,21-4,43 (m, 5H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz)

## Ejemplo de Referencia 44

(3-Endo)-3-[[3-(difluorometil)piridinil-2-il]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]-octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5 Etapa (i):

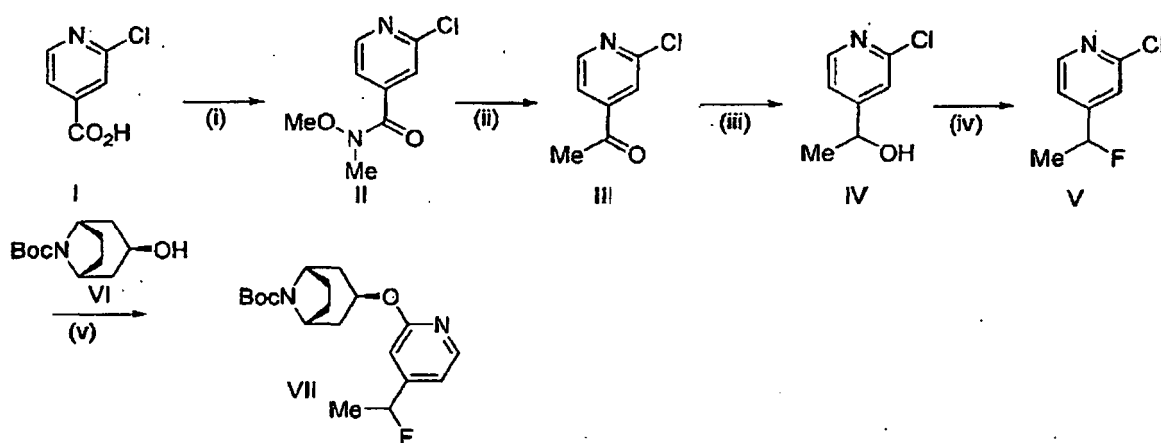
A una solución de 2-cloro-3-formilpiridina (1,0 g) en diclorometano (20 ml) se le añadieron XtalFluor-M (2,57 g, fabricado por OmegaChem Inc.) y trihidrofluoruro de trietilamina (1,2 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. A una solución de reacción enfriada con hielo se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (890 mg).

15 Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (890 mg) y Compuesto III (1,11 g) en DMF (15 ml) se le añadió hidruro sódico (356 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto IV (420 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,99-2,15 (m, 8H), 4,15-4,23 (m, 2H), 5,50 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,77 (t, 1H, J = 47,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,4, 3,5 Hz), 7,84-7,85 (m, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H)

## 25 Ejemplo de Referencia 45

(3-Endo)-3-[[4-(1-fluoroetil)piridin-2-il]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

30 Etapa (i):

A una solución de ácido 2-cloroisonicotínico (3,08 g) en diclorometano (60 ml) se le añadieron WSC·HCl (5,62 g), HOBT (4,5 g), clorhidrato de N O-dimetilhidroxiamina (2,9 g) y trietilamina (8,3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto II (3,51 g).

Etapa (ii):

40 A una solución del Compuesto II (2,69 g) en THF (30 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (5,4 ml, solución 3,0 M de éter dietílico) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto III (1,72 g).

Etapa (iii):

5 A una solución de borohidruro sódico (418 mg) en metanol (20 ml) se le añadió el Compuesto III (1,72 g) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto IV (1,79 g).

Etapa (iv):

15 A una solución del Compuesto IV (519 mg) en una solución de diclorometano (10 ml) se le añadieron XtalFluor-E (1,13 g, fabricada por OmegaChem Inc.) y DBU 1,8-diazabicyclo[4,3,0]undeceno (0,75 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. A una solución de reacción enfriada con hielo se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto V (415 mg).

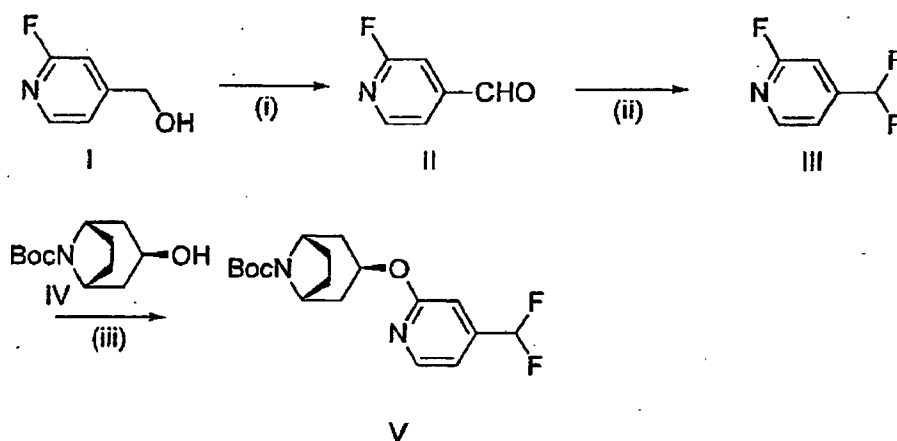
Etapa (v):

25 A una solución del Compuesto V (486,4 mg) y Compuesto VI (623 mg) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro sódico (198 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título VII (116 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,61 (dd, 3H, J = 24,2, 6,4 Hz), 1,80-2,32 (m, 8H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,37 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 5,55 (dc, 1H, J = 47,8, 6,5 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 6,77-6,78 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 5,3 Hz)

Ejemplo de Referencia 46

(3-Endo)-3-[[4-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

35 Una mezcla de 2-fluoro-4-piridinametanol (1,00 g), dióxido de manganeso (10,00 g) y cloruro de metileno (24 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (899 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa (ii):

45 A una solución enfriada con hielo del Compuesto II (300 mg) obtenido en la Etapa (i) en diclorometano (10 ml) se le añadió Deoxo-Fluor (1,08 ml, fabricado por Acros Chemicals Ltd.) y la mezcla se agitó durante una hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. El material resultante se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el Compuesto V (151 mg).

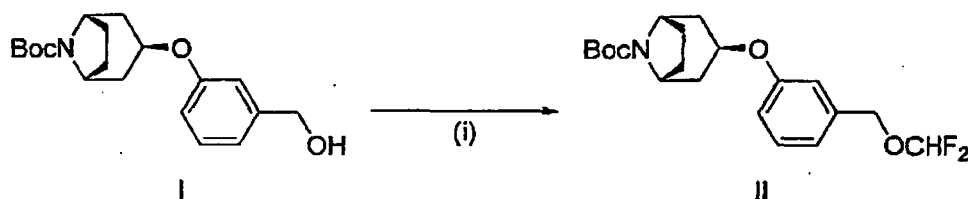
Etapa (iii):

A una solución del Compuesto III (151 mg) y el Compuesto IV (228 mg) en DMSO (2 ml) se le añadió hidruro sódico (67 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título VI (173 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,67-2,29 (m, 6H), 4,11-4,43 (m, 3H), 4,72-4,85 (m, 1H), 5,37-5,44 (m, 1H), 6,57 (t, 1H, J = 55,8 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,23 (dd, 1H, J = 5,3, 0,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 47

(3-Endo)-3-[3-[(difluorometoxi)metil]fenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



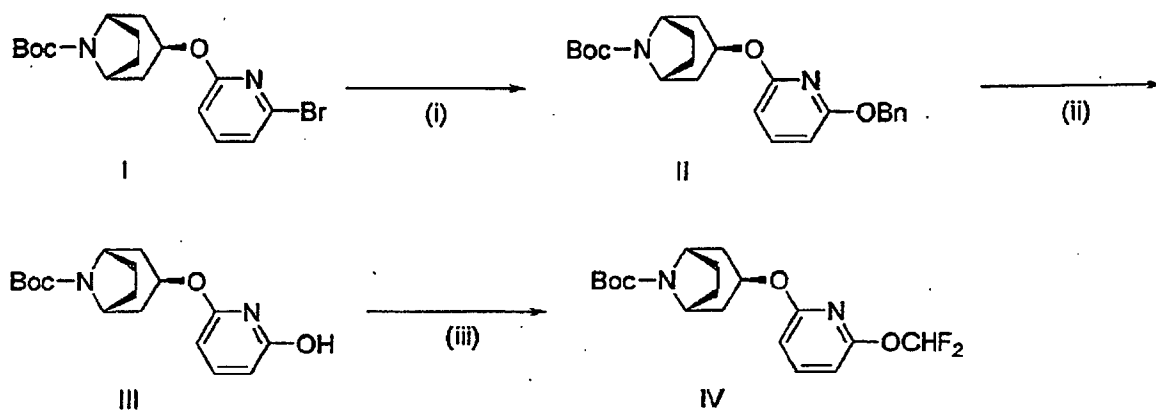
Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (500 mg) y yoduro de cobre (57 mg) en acetonitrilo (3,0 ml) se le añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (155 µl) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. A una mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título II (151 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,94-2,15 (m, 8H), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,64 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,85 (s, 2H), 6,31 (t, 1H, J = 74,4 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,26-7,30 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 48

(3-Endo)-3-[6-(difluorometoxi)-2-piridinil]oxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (500 mg) y alcohol bencílico (161 µl) en DMF (2,6 ml) se le añadió hidruro sódico (85 mg, 55 % del contenido), y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto II (389 mg).

Etapa (ii):

Una solución del Compuesto II (389 mg) y paladio al 10 %-carbono (50 mg, 50 % de humedad) en metanol (3,5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión ordinaria) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

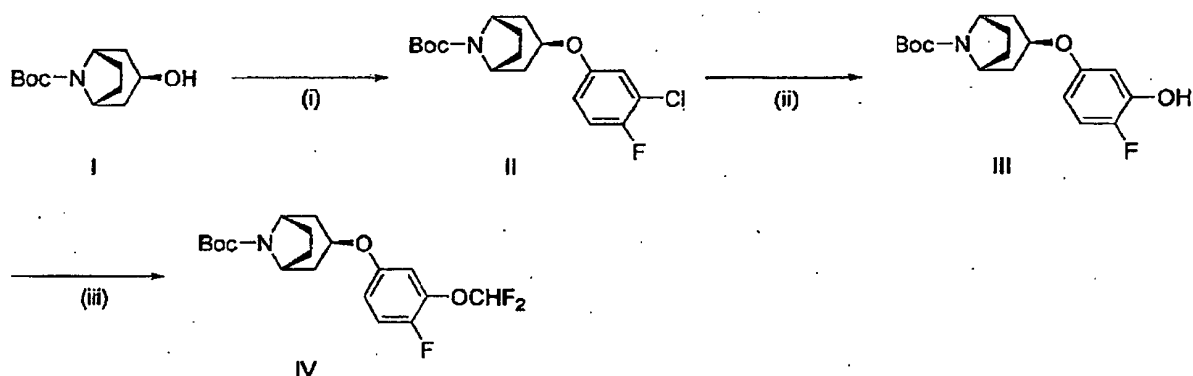
silíce (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el Compuesto III (204 mg).

Etapa (iii):

- 5 A una mezcla del Compuesto III (204 mg), carbonato de cesio (622 mg) y DMF (2,1 ml) se le añadió clorodifluoroacetato de metilo (201  $\mu$ l), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título IV (50 mg).
- 10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,90-2,21 (m, 8H), 4,16-4,25 (m, 2H), 5,21 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 6,43-6,49 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 49

- 15 (3-Endo)-3-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



Etapa (i):

- 20 A una solución del Compuesto I (517 mg), 3-cloro-4-fluorofenol (500 mg) y trifetilfosfina (894 mg) en tolueno (7,6 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (676  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto II (739 mg).
- 25

Etapa (ii):

- 30 A una mezcla del (Compuesto II (739 mg), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (35 mg) e hidróxido potásico (233 mg) en 1,4-dioxano/agua (1 ml/1 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (23 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto III (80 mg).
- 35

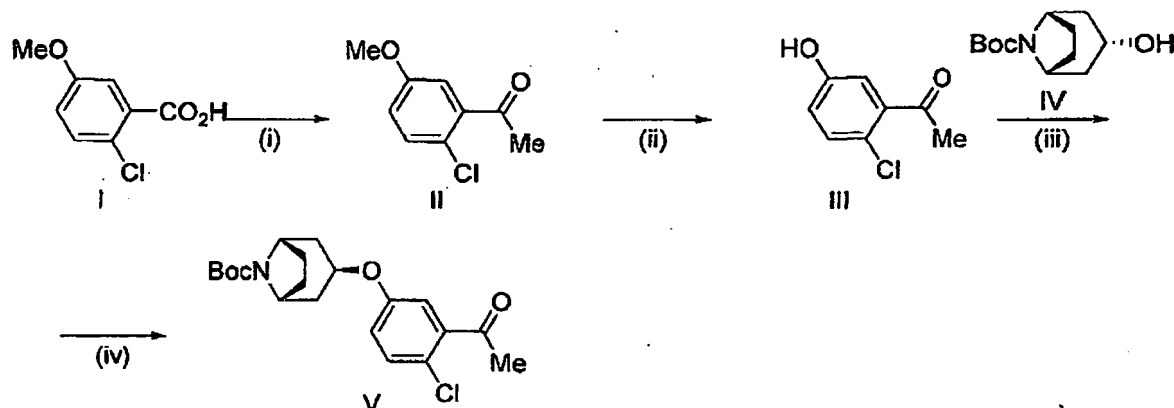
Etapa (iii):

- 40 A una mezcla del Compuesto III (80 mg), carbonato de cesio (77 mg) y DMF (0,5 ml) se le añadió clorodifluoroacetato de metilo (37  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título IV (45 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,91-2,10 (m, 8H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,54 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,54 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 6,63 (dt, 1H, J = 9,1, 2,9 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 6,8, 2,9 Hz), 7,05-7,10 (m, 1H)

45

## Ejemplo de Referencia 50

(3-Endo)-3-(3-acetil-4-clorofenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5

Etapa (i):

A una solución de ácido 2-cloro-5-metoxibenzoico (1,50 g) en THF (8 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió metililitio (17,7 ml, solución 1 M de éter) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar el Compuesto II (335 mg).

10

Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (335 mg) en clorobenceno (7,3 ml) se le añadió cloruro de aluminio (605 mg) y la mezcla se agitó a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La solución de reacción se añadió gota a gota en ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar el Compuesto III (279 mg).

15

20

Etapa (iii):

A una mezcla del Compuesto III (227 mg), Compuesto IV (247 mg), trifenilfosfina (349 mg) y tolueno (7 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (264  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título IV (359 mg). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s; 9H), 1,87-2,26 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 4,10-4,31 (m, 2H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H,  $J = 8,8, 3,1$  Hz), 6,98 (d, 1H,  $J = 3,1$  Hz), 7,31 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz)

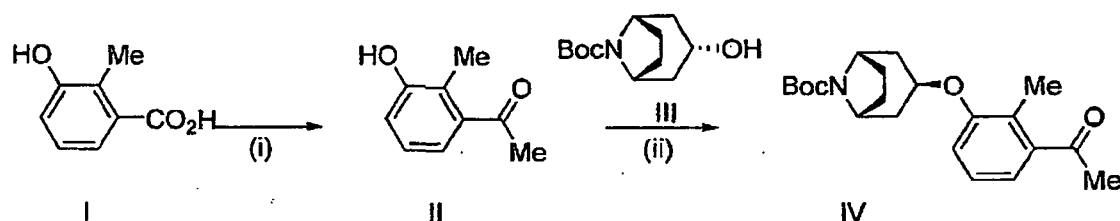
25

30

## Ejemplo de Referencia 51

(3-Endo)-3-(3-acetil-2-metilfenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

35



Etapa (i):

A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (1,00 g) en THF (6,6 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió metililitio (21,7 ml, solución 1 M de éter) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de

40

etilo = 7/1) para dar el Compuesto II (584 mg).

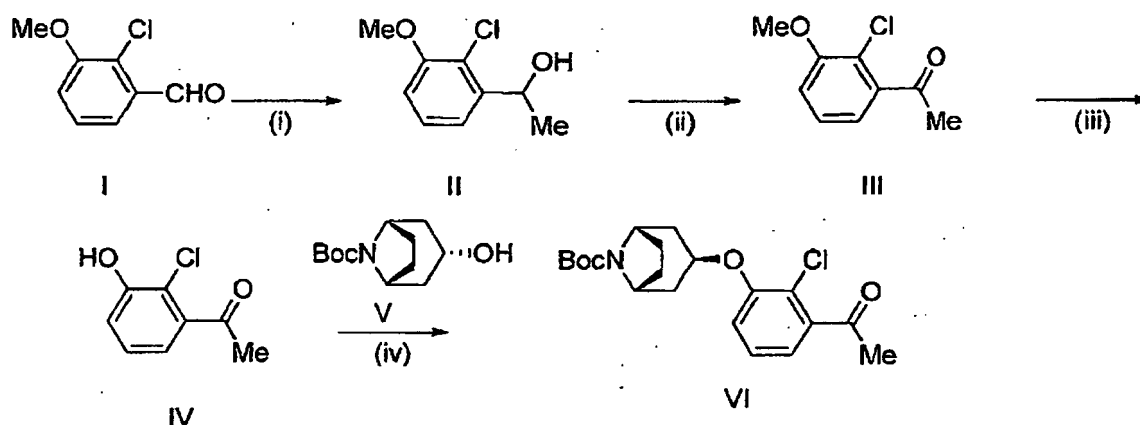
Etapa (ii):

- 5 A una mezcla del Compuesto III (200 mg), Compuesto IV (247 mg), trifenilfosfina (349 mg) y tolueno (7 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (264  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título IV (377 mg).
- 10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,85-2,16 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,16-4,32 (m, 2H), 4,59-4,66 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 52

15

(3-Endo)-3-(3-acetil-2-clorofenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



Etapa (i):

20

A un 2-cloro-3-metoxibenzaldehído enfriado con hielo (477 mg) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,12 ml, solución 3 M de éter) y la mezcla se agitó 31,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (653 mg) en forma de un producto en bruto

25

Etapa (ii):

- Una mezcla del Compuesto II (653 mg) obtenido en la Etapa (i), dióxido de manganeso (4,77 g) y cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió dióxido de manganeso (2,0 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Compuesto III (504 mg) en forma de un producto en bruto.
- 30

Etapa (iii):

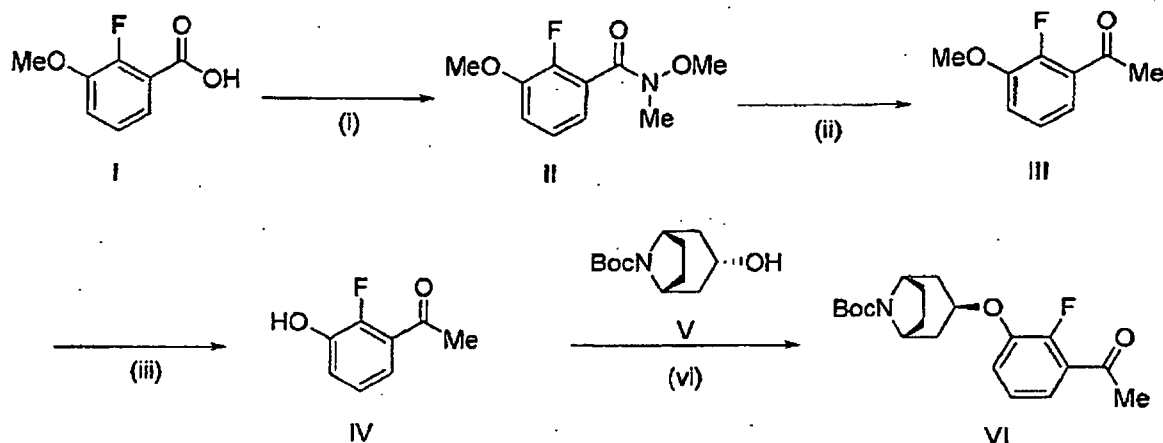
- 35 A una solución del Compuesto II (504 mg) obtenido en la Etapa (ii) y clorobenceno (11 ml) se le añadió cloruro de aluminio (932 mg) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se añadió gota a gota en ácido clorhídrico 1 M en un baño con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar el Compuesto III (429 mg).
- 40

Etapa (iv):

- A una mezcla del Compuesto III (227 mg), Compuesto IV (247 mg), trifenilfosfina (349 mg) y tolueno (7 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (264  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título IV (350 mg).
- 45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 1,92-2,03 (m, 4H), 2,09-2,32 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 4,13-4,32 (m, 2H), 4,65-4,73 (m, 1H), 6,86 (dc, 1H, J = 8,3, 0,6 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 8,0 Hz)
- 50



## Ejemplo de Referencia 53

(3-Endo)-3-(3-acetil-2-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5 Etapa (i):

A una mezcla del Compuesto I enfriada con hielo (1,63 g), clorhidrato de N O-dimetilhidroxiamina (1,87 g), WSC-HCl (2,03 g), HOBT·H<sub>2</sub>O (1,62 g) y diclorometano (32 ml) se le añadió trietilamina (5,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con 1 M ácido clorhídrico y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto II (2,03 g).

15 Etapa (ii):

A un Compuesto II enfriado con hielo (500 mg) en THF (4,7 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,2 ml, solución 3,0 M de éter dietílico) y la mezcla se agitó durante 2 horas mientras esto se dejó calentar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto III (365 mg).

25 Etapa (iii):

A una solución del Compuesto III (365 mg) en clorobenceno (7,2 ml) se le añadió cloruro de aluminio (724 mg) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1,5 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto IV (300 mg) en forma de un producto en bruto.

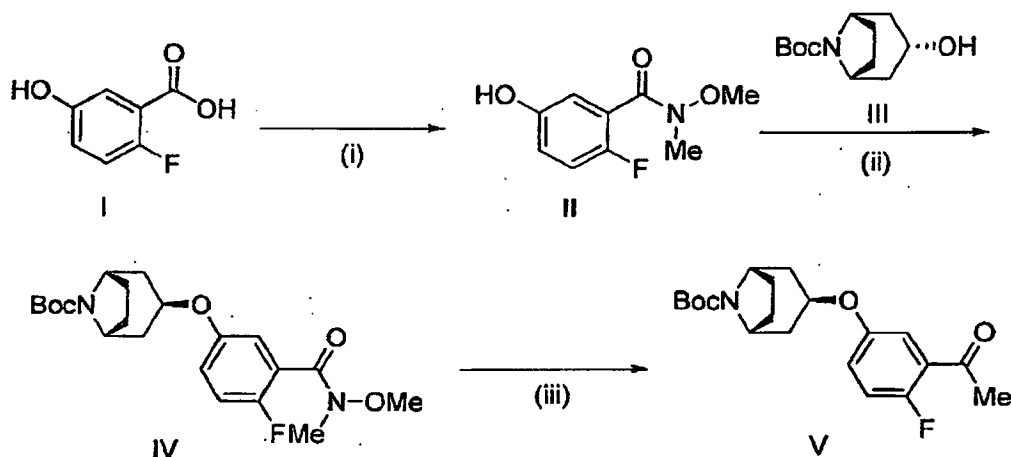
30 Etapa (iv):

A una solución del Compuesto IV (300 mg), Compuesto V (493 mg), trifenilfosfina (855 mg) en tolueno (7,2 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (645 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título VI (431 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,97-2,22 (m, 8H), 2,65 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 4,22 (s a, 2H), 4,65 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,99-7,14 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 54

(3-Endo)-3-(3-acetil-4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



5 Etapa (i):

A una mezcla del Compuesto I (900 mg) enfriado con hielo, clorhidrato de N O-dimetilhidroxiamina (1,12 g), •HCl (1,22 g), HOBT•H<sub>2</sub>O (970 mg) y diclorometano (19 ml) se le añadió trietilamina (3,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto II (453 mg).

15 Etapa (ii):

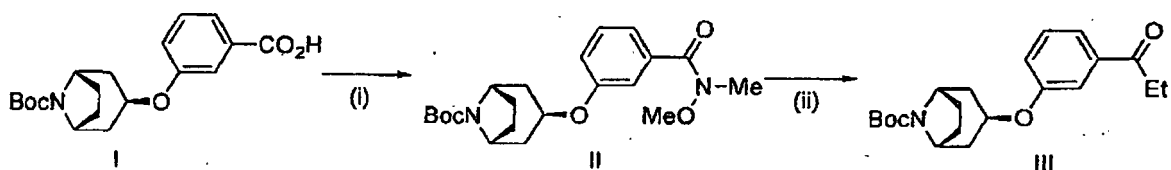
A una solución del Compuesto II (453 mg), Compuesto III (517 mg) y trifetilfosfina (897 mg) en tolueno (7,6 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (678 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto IV (956 mg).

25 Etapa (iii):

A un Compuesto IV enfriado con hielo (665 mg) en THF (5,4 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (1,6 ml, solución 3,0 M de éter dietílico) y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título V (270 mg).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,90-2,14 (m, 8H), 2,64 (d, 3H, J = 5,1 Hz), 4,17-4,23 (m, 2H), 4,62 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 6,96-7,10 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 55

(3-Endo)-3-(3-propanoil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



40 Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (1,69 g) en diclorometano (30 ml) se le añadieron •HCl (1,4 g), HOBT•H<sub>2</sub>O (1,11 g), clorhidrato de N O-dimetilhidroxiamina (711 mg) y trietilamina (2,04 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La

mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el Compuesto II (1,88 g).

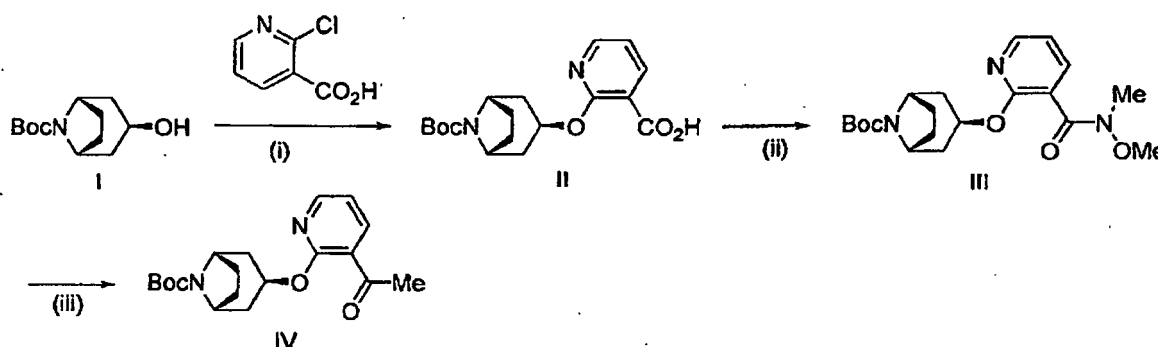
Etapa (ii):

5 A una solución del Compuesto II (262 mg) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de etilmagnesio (2 ml, solución 2,0 M de éter dietílico) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título IV (113 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,48 (s, 9H), 1,94-2,18 (m, 8H), 2,99 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,70 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 56

15 (3-Endo)-3-[(3-acetilpiridin-2-il)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



Etapa (i):

20 A una solución de ácido 2-cloronicotínico (1,39 g) y Compuesto I (1,67 g) en DMSO (30 ml) se le añadió hidruro sódico (962 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II en forma de un producto en bruto.

Etapa (ii):

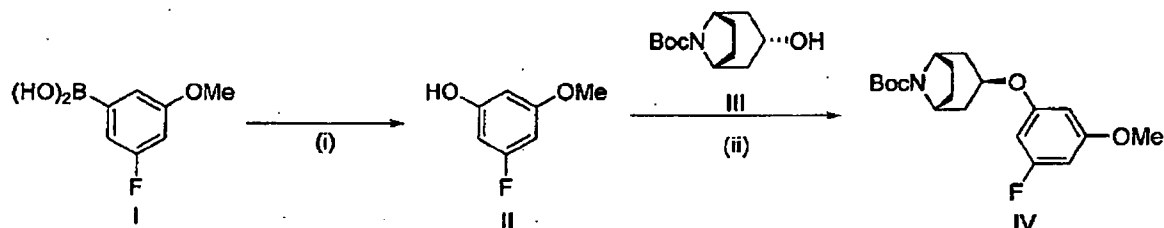
30 A una solución del Compuesto II obtenido en la Etapa (i) en diclorometano (30 ml) se le añadieron WSC·HCl (2,1 g), HOBt·H<sub>2</sub>O (1,5 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1,1 g) y trietilamina (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de hexanoetilo = 1/1) para dar el Compuesto III (1,99 g).

Etapa (iii):

35 A una solución del Compuesto III (1,0 g) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,7 ml, solución 3,0 M de éter dietílico) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título IV (560 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 2,07-2,19 (m, 8H), 2,68 (s, 3H), 4,11-4,27 (m, 2H), 5,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,95 (dd, H, J = 7,5, 4,8 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 4,8, 2,0 Hz)

## Ejemplo de Referencia 57

(3-Endo)-3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5 Etapa (i):

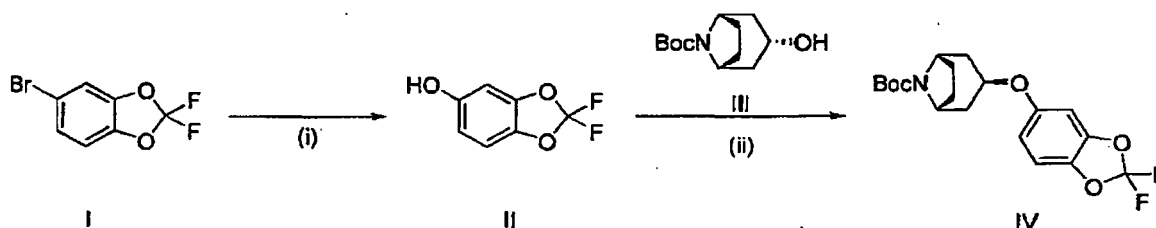
10 A una solución enfriada con hielo del Compuesto I (432 mg) en una mezcla de THF/solución acuosa 1 M de hidróxido sódico acuosa solución (22 ml/4,7 ml) se le añadió una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (1,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto II (349 mg).

15 Etapa (ii):

20 A una solución del Compuesto II (327 mg), Compuesto III (523 mg) y trifenilfosfina (905 mg) en tolueno (7,7 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (684  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título IV (500 mg).

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,93-2,13 (m, 8H), 3,77 (s, 3H), 4,15-4,23 (m, 2H), 4,55 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 6,13-6,17 (m, 2H), 6,19-6,28 (m, 1H).

Ejemplo de Referencia 58

(3-Endo)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

30 Etapa (i):

35 A una solución del Compuesto I (1,0 g), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropilbifenilo (190 mg) e hidróxido potásico (474 mg) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (2,1 ml/2,1 ml) se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (77 mg) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto II (605 mg).

40 Etapa (ii):

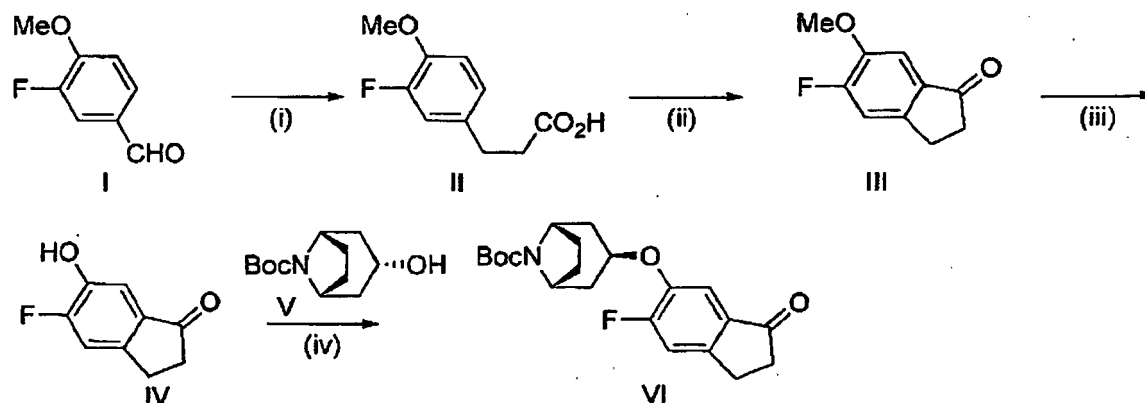
45 A una solución del Compuesto II (605 mg), Compuesto III (658 mg), trifenilfosfina (1,14 g) en tolueno (10 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (862  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título IV (918 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,91-2,11 (m, 8H), 4,20 (s a, 2H), 4,53 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,47-6,50 (m, 1H), 6,60-6,61

(m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 59

5 (3-Endo)-3-[(6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa (i):

10 Una mezcla de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (2,00 g) y ácido de Meldrum (1,87 g), complejo ácido fórmico-trietilamina (6,5 ml, 5:2 complejo) se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua a la misma (2 ml), después, adicionalmente se añadió a la misma ácido clorhídrico conc. para ajustar el valor del pH del mismo a pH 1 y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el Compuesto II (982 mg).

15

Etapa (ii):

Una mezcla del Compuesto II (900 mg), tolueno (9 ml) y cloruro de tionilo (393  $\mu$ l) se agitó a 90 °C durante una hora y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se añadió a una solución enfriada con hielo de cloruro de aluminio (605 mg) en cloruro de metileno (45 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se añadió gota a gota en agua enfriada con hielo, y la mezcla se agitó durante una hora y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el Compuesto III (666 mg).

25

Etapa (iii):

A una solución enfriada con hielo del Compuesto III (666 mg) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadieron gota a gota tribromuro de boro (4,44 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, y se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto III (52 mg).

30

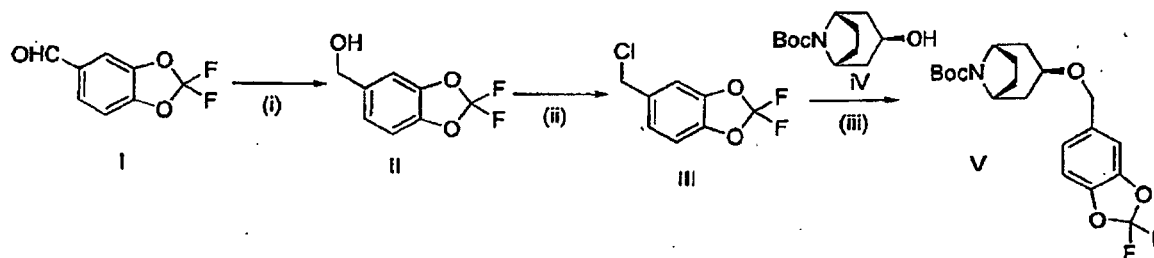
Etapa (iv):

35

A una mezcla del Compuesto IV (50 mg), Compuesto V (56 mg), trifetilfosfina (79 mg) y tolueno (1,3 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (60  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título IV (48 mg). RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,24-1,33 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,92-2,26 (m, 6H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 4,11-4,32 (m, 2H), 4,65-4,71 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 3,3 Hz)

40

## Ejemplo de Referencia 60

(3-Endo)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5 Etapa (i):

A una solución de borohidruro sódico (609 mg) en metanol (20 ml) se le añadió 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (3,0 g) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto II (3,09 g).

15 Etapa (ii):

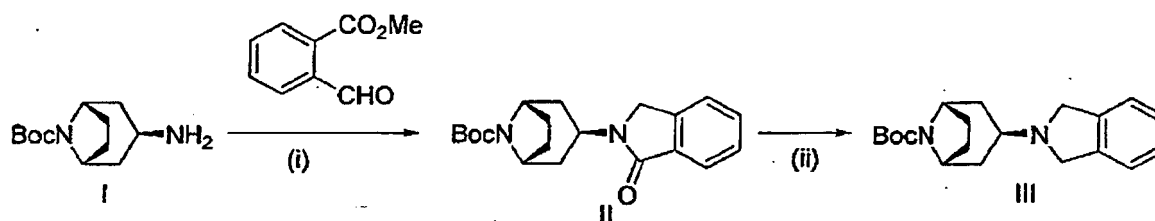
A una solución enfriada con hielo del Compuesto II (3,09 g) en diclorometano (60 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,54 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el Compuesto III (2,89 g).

Etapa (iii)

A una solución del Compuesto III (470 mg) y Compuesto IV (423 mg) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (180 mg) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título V (448 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,95-2,04 (m, 8H), 3,69-3,72 (m, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,07 (s, 1H)

Reference Ejemplos 61 y 62

(3-Endo)-3-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto II)(3-Endo)-3-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-8-azabicyclo [3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto III)

Etapa (i):

A una solución de metil 2-formilbenzoato (1,3 g) y Compuesto I (1,45 g) en metanol se le añadió triacetoxi borohidruro sódico (1,35 g) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto II (930 mg).

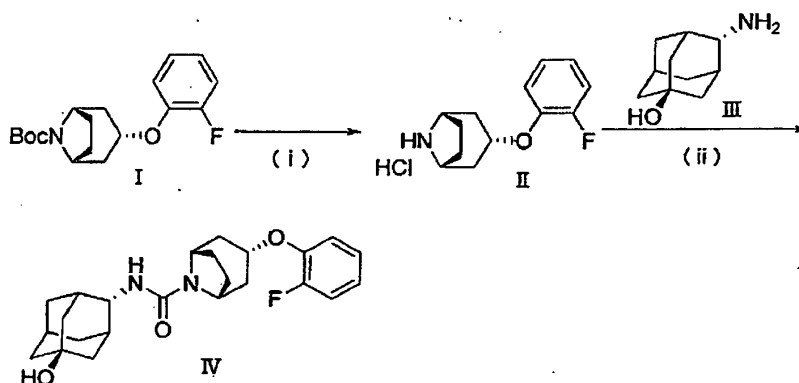
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (s, 9H), 1,68-1,72 (m, 4H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 4,21-4,43 (m, 5H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz)

Etapa (ii):

A una solución enfriada con hielo de Compuesto II (810 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le un complejo borano-dimetilsulfuro (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A una solución de reacción enfriada con hielo se le añadió metanol, y la mezcla se agitó y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título III (632 mg).  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,52 (s, 9H), 1,68-1,72 (m, 4H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 4,21-4,43 (m, 5H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz)

Ejemplo 1:

(3-Exo)-3-(2-fluorofenoxi)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxiamida



Etapa (i):

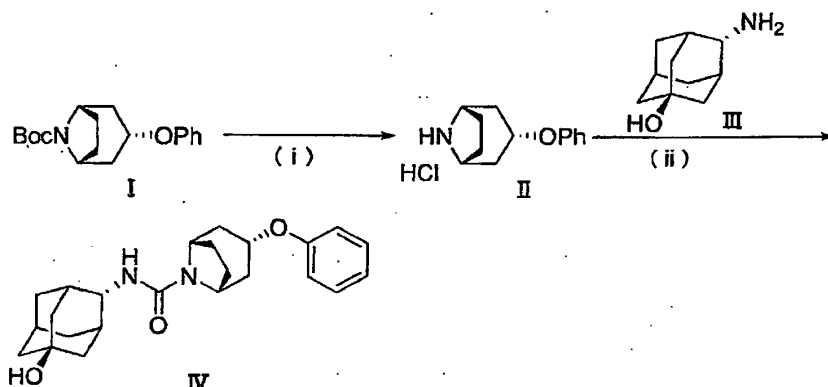
El Compuesto I (356 mg) se añadió en ácido clorhídrico 4 N/dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (260 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa (ii):

A una mezcla del Compuesto III (81 mg) y THF (4 ml) se le añadieron trietilamina (200  $\mu\text{l}$ ) y p-cloroformiato de nitrofenilo (64 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, el Compuesto II (58 mg) se añadió a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y cloroformo y la mezcla se lavó con una solución 1 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter (1:1) para dar el compuesto del título IV (92,2 mg).  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51-1,57 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 9H), 1,86-1,92 (m, 3H), 2,03-2,15 (m, 7H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,58-4,66 (m, 2H), 6,91-7,09 (m, 4H)

Ejemplo 2:

(3-Exo)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-3-fenoxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxiamida



Etapa (i):

El Compuesto I (2,7 g) se añadió a ácido clorhídrico 4 N/dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (2,27 g).

5

Etapa (ii):

A una mezcla de Compuesto II (153,7 mg) obtenido en la Etapa (i) y THF (4 ml) se le añadió una mezcla de piridina (150  $\mu$ l), difosgeno (0,1 ml) y THF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano/bicarbonato sódico acuoso (4 ml, relación de volumen = 1,1), y se añadieron al mismo diisopropiletilamina (0,1 ml), y Compuesto III (58 mg, Bibliografía de Referencia: WO2009020137) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol, 10:1) para dar el compuesto del título IV (26,8 mg).

10

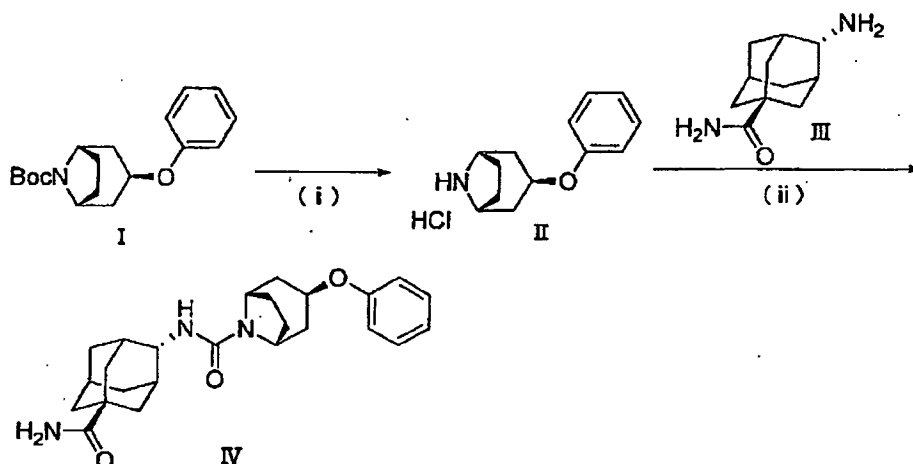
15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,53 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 13H), 2,05-2,14 (m, 7H), 3,97 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,64-4,72 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H)

20

Ejemplo 3:

(3-Endo)-N-[(E)-5-carbamoiladamantan-2-il]-3-fenoxi-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxamida



25 Etapa (i):

El Compuesto I (451 mg) se añadió a ácido clorhídrico 4 N/dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto II (450 mg) en forma de un producto en bruto.

30

Etapa (ii) :

A una solución del Compuesto III (40 mg) en THF (2 ml) se le añadieron trietilamina (55  $\mu$ l) y p-clorofenilato de nitrofenilo (45 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Una hora después, se añadió a la misma el Compuesto II (45 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y cloroformo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol, 10:1) para dar el compuesto del título IV (40 mg).

35

40

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57-1,76 (m, 4H), 1,87-2,06 (m, 13H), 2,16-2,21 (m, 4H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H)

Los compuestos del Ejemplo 4 al Ejemplo 74 se sintetizaron por un método similar método a aquellos divulgados en el Ejemplo 1 al Ejemplo 3.

45



[Tabla 1]

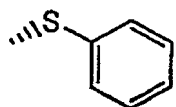
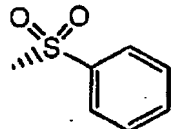
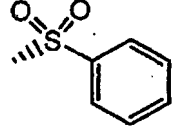
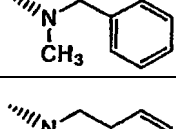
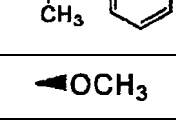
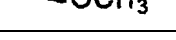

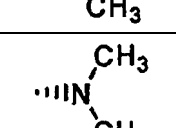
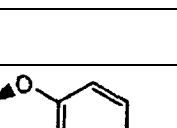
Ej. N°	-X¹	-Z¹R²	RMN (disolvente) δ
4	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41-1,91 (m, 11H), 1,97-2,15 (m, 10H), 3,99 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,89-6,97 (m, 3H), 7,27-7,29 (m, 2H)
5	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,56 (m, 3H), 1,66-1,76 (m, 7H), 1,88-1,97 (m, 6H), 2,03-2,12 (m, 4H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H)
6	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,54 (m, 3H), 1,66-1,92 (m, 12H), 2,09-2,14 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 2H), 6,58-6,67 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 1H)
7	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,54 (m, 3H), 1,66-1,92 (m, 12H), 2,06-2,15 (m, 7H), 3,97 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,54-4,66 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H)
8	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,53 (m, 3H), 1,66-1,77 (m, 8H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 3H), 2,14-2,26 (m, 6H), 3,97 (m, 1H), 4,14-4,18 (m, 2H), 4,61-4,63 (m, 2H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H)
9	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,40 (m, 1H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 8H), 1,87-1,93 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 7H), 3,97 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 2H), 6,75-6,83 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H)
10	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,54 (m, 3H), 1,65-1,83 (m, 10H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 7H), 3,97 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,64-4,66 (m, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 7,04 (c, J = 8 Hz, 1H)
11	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,59 (m, 3H), 1,67-1,71 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,84-1,93 (m, 4H), 2,02-2,10 (m, 4H), 2,16 (m, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,64-4,65 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H)
12	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,52-1,59 (m, 3H), 1,67-1,77 (m, 8H), 1,86-1,92 (m, 4H), 2,06-2,16 (m, 7H), 3,97 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,59-4,65 (m, 2H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H)

[Tabla 2]

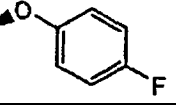
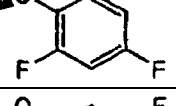
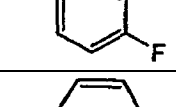
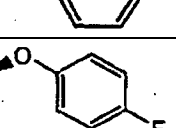
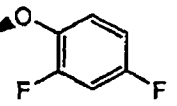

13	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,52-1,60 (m, 6H), 1,66-1,92 (m, 10H), 2,05-2,15 (m, 6H), 3,96 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 2H), 6,39-6,42 (m, 3H)
14	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,52-1,77 (m, 11H), 1,90-2,16 (m, 11H), 3,99 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,65 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,87-7,01 (m, 3H)
15	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,62-1,86 (m, 8H), 1,87-2,12 (m, 13H), 4,00 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,63-4,68 (m, 1H), 4,72-4,74 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,92 (m, 1H)
16	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,62-1,71 (m, 7H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 3H), 1,98-2,11 (m, 10H), 3,98-4,00 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,46-4,55 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H)
17	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,56-1,65 (m, 3H), 1,76-1,91 (m, 8H), 2,01-2,03 (m, 5H), 2,11 (m, 5H), 3,99 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,60-4,68 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,39-6,41 (m, 3H)
18	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60-1,63 (m, 2H), 1,72-2,10 (m, 19H), 3,96 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H)
19	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60-1,80 (m, 5H), 1,90-2,10 (m, 16H), 3,97 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,85-6,98 (m, 3H)
20	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,72-1,89 (m, 8H), 1,99-2,10 (m, 13H), 3,96 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,56-6,59 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 5,99-7,06 (m, 1H)
21	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,62 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,89-2,10 (m, 16H), 3,96 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,90-7,07 (m, 4H)
22	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,63 (m, 2H), 1,76-2,10 (m, 19H), 3,96 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,60-4,69 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,56-6,66 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 1H)

[Tabla 3]

23	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,58-2,09 (m, 21H), 3,96 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,91-6,93 (m, 2H)
24	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,58-1,61 (m, 2H), 1,67-1,89 (m, 10H), 1,98-2,02 (m, 9H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,93-3,94 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 2H)

25	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,52 (m, 3H), 1,62-1,76 (m, 9H), 1,81-1,91 (m, 5H), 2,00-2,02 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 3H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,93 (M, 1H), 4,13-4,20 (m, 2H), 4,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 2H)
26	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,65 (m, 7H), 1,72-1,88 (m, 7H), 1,94-2,03 (m, 7H), 2,14 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H)
27	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,57-1,72 (m, 9H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 6H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H)
28	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (m, 1H), 1,50-1,92 (m, 16H), 1,97-1,98 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 3,05 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,63 (d, J = 8 Hz, 1,7,26-7,30 (m, 5H)
29	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,62-1,64 (m, 7H), 1,77-1,86 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H)
30	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,56-2,08 (m, 21H), 3,26 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,58 (s, 1H)
31	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,74 (m, 9H), 1,83-2,11 (m, 13H), 3,26 (s, 3H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,73 (s, 1H)
32	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 12H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 2,24 (s, 6H), 3,94 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,60 (d, J = 4 Hz, 1H)
33	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,79 (m, 12H), 1,90 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 8H), 2,24 (s, 6H), 3,95-3,96 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,67 (s, 1H)

[Tabla 4]

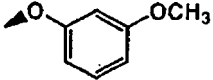
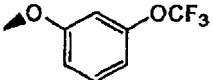
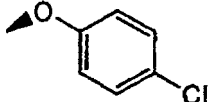
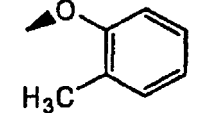
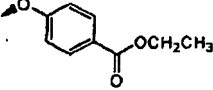
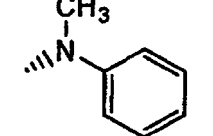
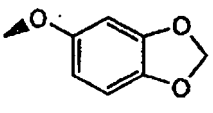
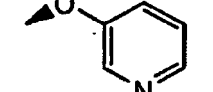
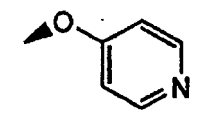
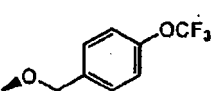
34	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,78 (m, 4H), 1,89-2,08 (m, 13H), 2,18-2,22 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 2H)
35	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60-2,28 (m, 21H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,53 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,74-6,88 (m, 3H)
36	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,77 (m, 4H), 1,89-2,22 (m, 17H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,50 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H)
37	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,53-1,60 (m, 5H), 1,66-1,79 (m, 8H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 5H), 2,49-2,67 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H)
38	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41-1,44 (m, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,02 (m, 6H), 2,14-2,23 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,54-4,57 (m, 1H), 4,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H)
39	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,54 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 8H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,17-2,29 (m, 6H), 3,96 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,53-4,55 (m, 1H), 4,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 3H)

40	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,54 (m, 3H), 1,64-1,70 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,89-2,04 (m, 5H), 2,14-2,29 (m, 6H), 3,96 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,53-4,55 (m, 1H), 4,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76-6,90 (m, 3H)
41	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,51 (m, 2H), 1,64-1,90 (m, 12H), 2,08-2,11 (m, 7H), 2,54 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,74-4,82 (m, 1H), 6,74-6,76 (m, 2H), 8,36-8,37 (m, 2H)
42	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,53 (m, 3H), 1,63-1,76 (m, 6H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,19-2,27 (m, 4H), 3,96-3,38 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,35-5,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H)
43	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,57-1,64 (m, 2H), 1,76-1,78 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 11H), 2,10 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 4H), 3,98-4,00 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H)

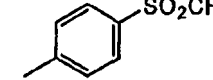
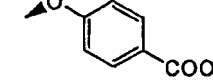
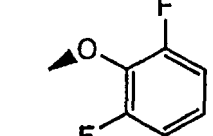
[Tabla 5]

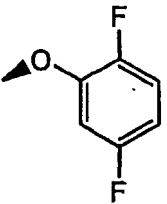
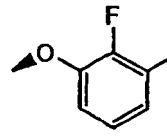
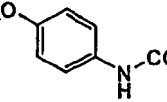
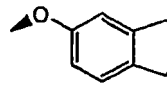
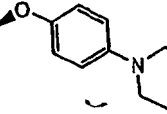
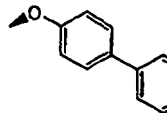
44	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,61-1,64 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 9H), 2,00-2,14 (m, 10H), 3,98 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,70-4,75 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 8,21-8,22 (m, 1H), 8,29-8,30 (m, 1H)
45	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,55 (m, 3H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 6H), 1,82-1,92 (m, 4H), 2,08-2,15 (m, 7H), 3,98 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,65-4,76 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 8,21-8,22 (m, 1H), 8,30 (m, 1H)
46	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,74 (m, 9H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 4H), 2,12-2,29 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,62 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 2H)
47	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,12-2,24 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,58 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,50-6,54 (m, 1H), 6,50-6,65 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H)
48	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,77 (m, 7H), 1,89-2,07 (m, 10H), 2,19-2,28 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,62 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 2H)
49	CONH <sub>2</sub>		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,59-1,78 (m, 7H), 1,89-2,08 (m, 10H), 2,15-2,25 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,50-6,69 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 1H)
50	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45-1,76 (m, 11H), 1,87-2,27 (m, 12H), 3,96 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,59-4,67 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 2H)
51	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,23-1,29 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 4H), 1,72-1,88 (m, 10H), 2,04-2,21 (m, 7H), 2,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,09-7,28 (m, 5H)
52	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,56 (m, 4H), 1,64-1,88 (m, 9H), 2,02-2,28 (m, 9H), 3,13-3,18 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,69 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 8,46 (dd, J 3 Hz, 6 Hz, 1H), 8,59 (m, 1H)
53	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,75 (m, 9H), 1,87-2,03 (m, 6H), 2,13-2,25 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 10,8 Hz, 1H)

[Tabla 6]

54	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,75 (m, 8H), 1,86-2,02 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,58 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 6,36 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,39-6,42 (m, 1H), 6,46-6,50 (m, 1H), 7,16 (t, J = 11,2 Hz, 1H)
55	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-2,31 (m, 22H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,61 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H)
56	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,75 (m, 9H), 1,86-2,02 (m, 6H), 2,12-2,22 (m, 7H), 3,95 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H)
57	OH		RMN <sup>1</sup> H CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,75 (m, 9H), 1,87-2,04 (m, 6H), 2,13 (m, 4H), 2,19-2,26 (m, 6H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 6,63 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H)
58	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,48-1,75 (m, 9H), 1,86-2,29 (m, 13H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,32 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,81 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 12 Hz, 2H)
59	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,45 (m, 1H), 1,52-1,84 (m, 12H), 1,90-2,01 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 3H), 4,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H)
60	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) 1,50-1,76 (m, 8H), 1,89-2,04 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,13-2,22 (m, 8H), 3,96 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,60 (d, J = 8, 12 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,25 (dd, J = 1, 12 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,70 (d, 8,1 Hz, 1H)
61	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,55 (m, 2H), 1,61-1,77 (m, 8H), 1,90-2,05 (m, 5H), 2,14-2,27 (m, 7H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,62-4,68 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,20-8,25 (m, 2H)
62	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,55 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 9H), 1,90-1,98 (m, 3H), 2,02-2,16 (m, 6H), 2,27 (dt, J = 12 Hz, 4 Hz, 2H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 8,42-8,44 (m, 2H)
63	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,62-1,70 (m, 4H), 1,74-1,77 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 7H), 3,73 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H)

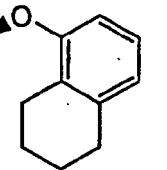
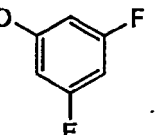
[Tabla 7]

64	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,60 (m, 3H), 1,63-1,79 (m, 11H), 1,85-1,99 (m, 4H), 2,11-1,17 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H)
65	OH		RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) δ 1,47 (m, 2H), 1,74-2,23 (m, 20H), 3,82 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 5,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 2H)
66	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,74 (m, 9H), 1,86-2,41 (m, 13H), 3,93 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 6,85-6,95 (m, 3H)

67	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,87-2,04 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 2,20-2,26 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 6,54-6,58 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H)
68	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,87-2,04 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 2,21-2,25 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,63 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H)
69	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,74 (m, 9H), 1,86-2,00 (m, 6H), 2,12-2,22 (m, 10H), 3,93 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H)
70	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,74 (m, 9H), 1,86-2,26 (m, 15H), 2,80-2,87 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,58 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 6,58-6,61 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H)
71	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,74 (m, 9H), 1,87-1,99 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 7H), 3,05 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,52 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,88 (m, 4H)
72*	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,87-2,25 (m, 13H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,49-7,54 (m, 4H)

Solo referencia – no es parte de la invención

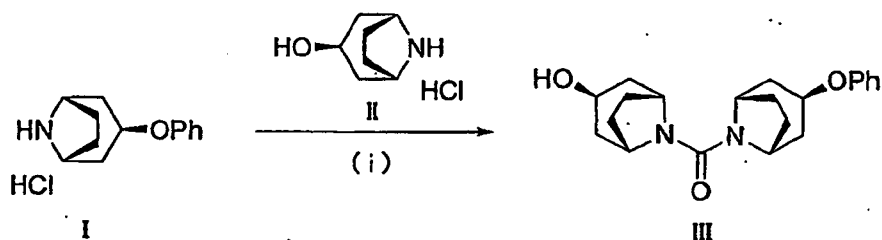
[Tabla 8]

73	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,79 (m, 13H), 1,88-2,02 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 2,19-2,24 (m, 4H), 2,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H)
74	OH		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,87-2,26 (m, 13H), 3,94 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 6,31-6,41 (m, 3H)

Ejemplo 75\*:

5

[(3-Endo)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il][(3-endo)-3-fenoxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]metanona



Etapa (i):

10

A una mezcla del Compuesto I enfriado con hielo (59 mg), trietilamina (0,10 ml) y diclorometano (2,5 ml) se le añadió trifosgeno (25 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta solución de reacción se le añadió una mezcla del Compuesto II (40 mg), trietilamina (0,10 ml) y diclorometano (2,5 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla

se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, y se deshidrató con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Al resultante se le añadieron diisopropiléter y hexano, y el sólido obtenido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título III (10 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72-2,21 (m, 17H), 4,11 (m, 5H), 4,61 (m, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 6,82-6,93 (m, 1H), 7,27 (m, 2H)

5

Los compuestos del Ejemplo 76\* y Ejemplo 77\* se sintetizaron por un método similar al del Ejemplo 75\*.

\*Solo referencia: no es parte de la invención

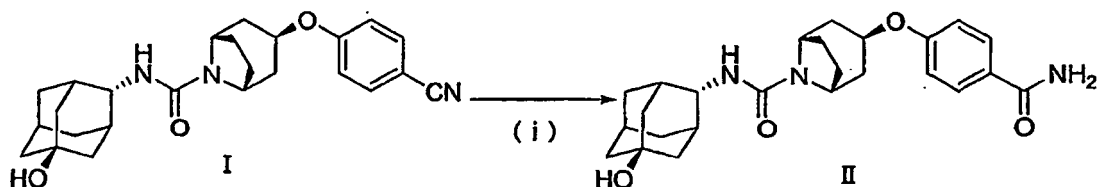
[Tabla 9]

Ej. N°	-X <sup>1</sup>	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
76*			RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (m, 1H), 1,67-1,99 (m, 9H), 2,11-2,19 (m, 6H), 4,13-4,21 (m, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 2H)
77*			RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60-1,63 (m, 4H), 1,92-2,20 (m, 13H), 4,11-4,16 (m, 5H), 4,61 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H)

10

Ejemplo 78:

(3-Endo)-3-(4-carbamoilfenoxi)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1] octano-8-carboxiamida



15

Etapa (i):

A una mezcla de Compuesto I (50 mg) y metanol (5 ml) a temperatura ambiente se le añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,2 ml), una solución acuosa al 35 % de peróxido de hidrógeno (0,03 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se secó para dar como resultado el compuesto del título II (43,2 mg).

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52-1,55 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 8H), 1,89-2,03 (m, 6H), 2,14-2,27 (m, 6H), 3,97 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,68-5,97 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 12 Hz, 2H)

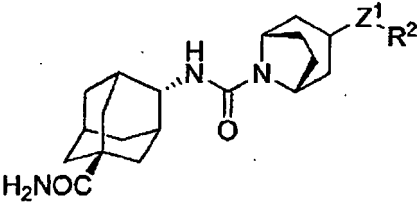
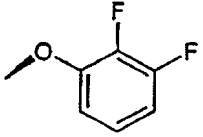
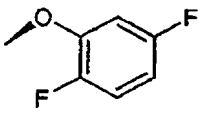
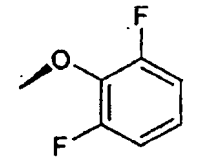
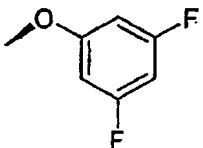
25

Los compuestos of Ejemplos 79 a 82 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 3.

\*Solo referencia: no es parte de la invención

30

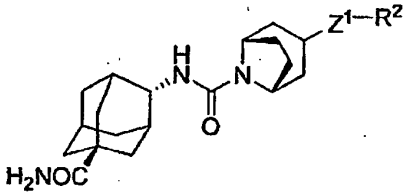
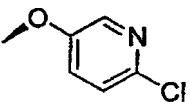
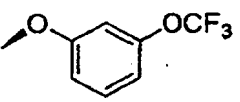
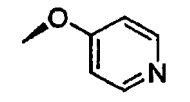
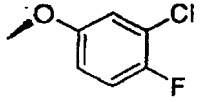
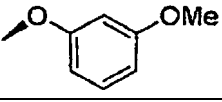
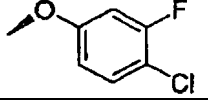
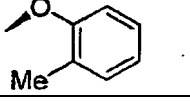
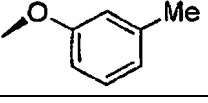
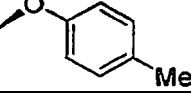
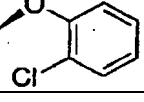
[Tabla 10]

		
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
79		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,60-1,78 (m, 4H), 1,89-2,07 (m, 13H), 2,20-2,25 (m, 4H), 3,96 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 5,23 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H)
80		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,57-1,62 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,89-2,07 (m, 13H), 2,20-2,25 (m, 4H), 3,96 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,63 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 6,59-6,62 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H)
81		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,56-1,76 (m, 4H), 1,88-2,06 (m, 13H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,37-2,39 (m, 2H), 3,95 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,43 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 5,56 (s a, 1H), 6,86-6,98 (m, 3H)
82		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,58-1,62 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,89-2,25 (m, 17H), 3,96 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 6,31-6,41 (m, 3H)

Los compuestos de los Ejemplos 83 al 137 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 3, y se purificaron por HPLC.

5

[Tabla 11]

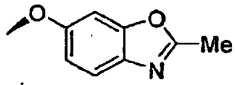
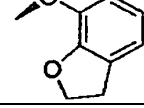
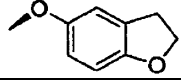
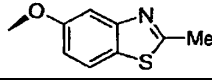
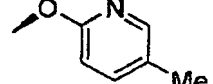
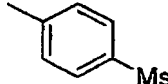
					
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>	Tr (min) Obs[M+1] Método de medición	Ej. N°	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>	Tr (min) Obs[M+1] Método de medición
83		1,99 458 SA4	95		2,14 507 SA4.
84		1,35 424 SA4	96		2,10 475 SA4
85		2,09 454 SA4	97		1,97 475 SA4
86		1,93 438 SA4	98		1,92 438 SA4
87		1,92 438 SA4	99		1,55 457 SA4



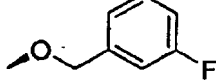
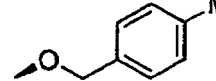
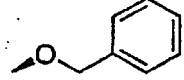
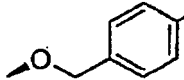
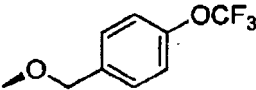
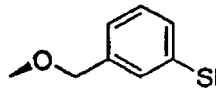
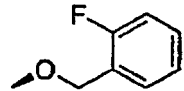
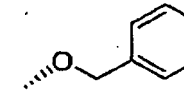
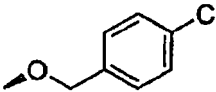
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Tr (min) Obs[M+1] Método de medición	Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Tr (min) Obs[M+1] Método de medición
88		1,58 458 SA4	100		1,42 454 SA4
89		1,44 454 SA4	101		1,95 476 SA4
90		2,05 464 SA4	102		1,95 475 SA4
91		1,69 458 SA4	103		1,57 492 SA4
92		1,59 492 SA4	104		1,60 492 SA4
93		1,59 508 SA4	105		1,63 508 SA4
94		1,53 468 SA4	106		1,57 482 SA4

[Tabla 12]

107		1,66 466 SA4	118		1,52 496 SA4
108		1,68 466 SA4	119		1,22 481 SA4
109		1,96 476 SA4	120		1,08 439 SA4
110		1,41 468 SA4	121		0,91 425 SA4
111		1,52 493 SA4	122		1,57 457 SA4
112		1,18 455 SA4	123		1,21 439 SA4
113		1,32 465 SA4	124		1,38 449 SA4
114		1,35 449 SA4	125		1,21 426 SA4

115		1,36 478 SA4	126		1,43 466 SA4
116		1,42 466 SA4	127		1,45 495 SA4
117		1,60 439 SA4	128		1,64 486 SA4

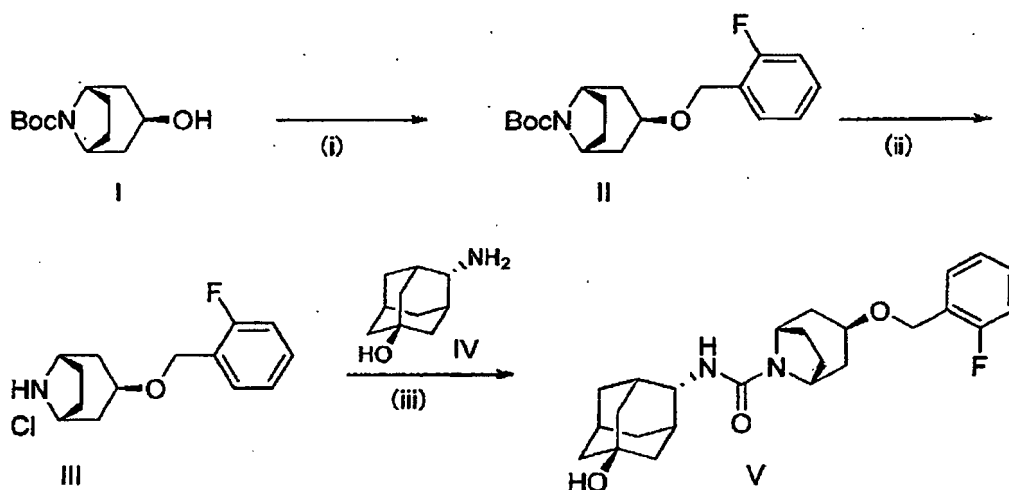
[Tabla 13]

129		1,97 456 SA4	134		1,60 516 SA4
130		1,85 438 SA4	135		1,87 456 SA4
131		1,64 522 SA4	136		1,72 484 SA4
132		1,66 456 SA4	137		1,57 438 SA4
133		2,08 472 SA4			

Ejemplo 138:

5

(3-Endo)-3-[(2-fluorobencil)oxi]-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida



Etapa (i):

10

A una solución del Compuesto I (540 mg) en DMF (10 ml) se le añadieron hidruro sódico (156 mg) y bromuro de 2-fluorobencilo (0,44 ml) y después la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el Compuesto II (510 mg).

15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,92-2,13 (m, 8H), 3,74 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,42 (m, 1H)

Etapa (ii):

Una mezcla del Compuesto II (510 mg) y 4 N ácido clorhídrico-dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el Compuesto III (500 mg).

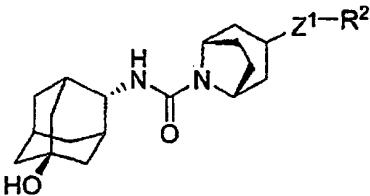
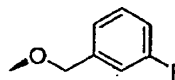
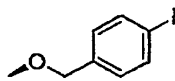
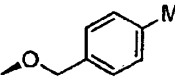
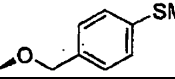
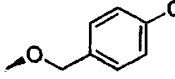
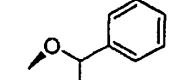
Etapa (iii):

A una mezcla del Compuesto IV (45 mg) y THF (2 ml) se le añadieron trietilamina (142  $\mu$ l) y p-cloroforniato de nitrofenilo (68 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una mezcla de Compuesto III (55,7 mg), trietilamina (71  $\mu$ l) y THF (1,7 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió hidróxido sódico 1 N y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol, 10:1) para dar el compuesto del título V (50 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,53 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-1,96 (m, 6H), 2,05-2,21 (m, 8H), 3,74 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H)

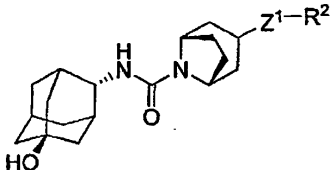
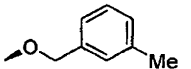
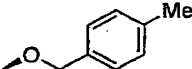
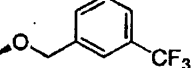
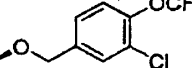
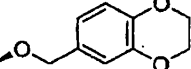
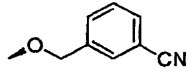
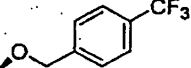
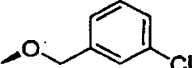
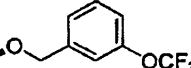
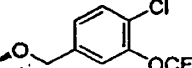
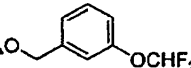
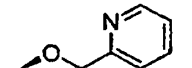
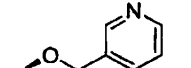
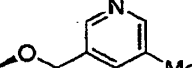
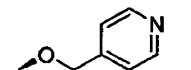
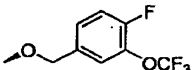
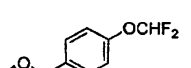
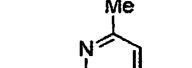
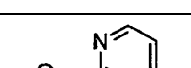
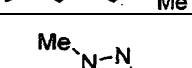
Los compuestos de los Ejemplos 139 al 144 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 138.

[Tabla 14]

		
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) $\delta$
139		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,41 (s, 1H), 1,50-1,77 (m, 9H), 1,89-1,99 (m, 5H), 2,05-2,21 (m, 7H), 3,72 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H)
140		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,40 (s, 1H), 1,50-1,76 (m, 8H), 1,90-1,98 (m, 6H), 2,04-2,20 (m, 7H), 3,72 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H)
141		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,47 (s, 1H), 1,50-1,77 (m, 9H), 1,89-2,01 (m, 5H), 2,07-2,19 (m, 7H), 3,06 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 2H)
142		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,43 (s, 1H), 1,49-1,76 (m, 11H), 1,89-1,97 (m, 5H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H)
143		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,45 (s, 1H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 6H), 1,89-1,97 (m, 6H), 2,04-2,19 (m, 7H), 3,71 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 2H)
144		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,38 (d, J = 4 Hz, 3H), 1,45-1,73 (m, 10H), 1,85-1,98 (m, 7H), 2,07-2,10 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,46 (c, J = 4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H)

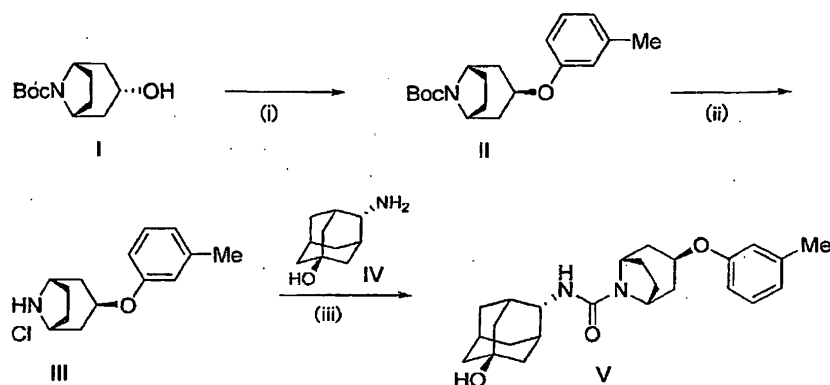
Los compuestos de los Ejemplos 145 al 164 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 138.

[Tabla 15]

					
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Tr (min) Obs[M+1] Método de medición	Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Tr (min) Obs[M+1] Método de medición
145		1,97 488 SA4	155		2,08 425 SA4
146		2,13 479 SA4	156		2,28 529 SA4
147		1,42 469 SA4	157		1,79 436 SA4
148		2,04 479 SA4	158		2,00 445 SA4
149		2,06 495 SA4	159		2,17 529 SA4
150		2,10 477 SA4	160		1,25 412 SA4
151		1,44 412 SA4	161		1,25 426 SA4
152		1,21 412 SA4	162		2,06 513 SA4
153		1,89 477 SA4	163		1,20 440 SA4
154		1,55 442 SA4	164		1,38 429 SA4

Ejemplo 165:

5 (3-Endo)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-3-(3-metilfenoxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxamida



Etapa (i):

El Compuesto I (400 mg) se disolvió en THF (6 ml), y se añadieron al mismo, DIAD (523  $\mu$ l), trifetilfosfina (692 mg), y 3-metil fenol (204  $\mu$ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con 1 N hidróxido sódico acuoso solución y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el Compuesto II (150 mg).

10 Etapa (ii):

El Compuesto II (150 mg) se añadió a ácido clorhídrico 4 N/dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el Compuesto III (134 mg).

15

Etapa (iii):

A una solución del Compuesto IV (31 mg) en THF (1,7 ml) se le añadieron trietilamina (71  $\mu$ l) y p-cloroforniato de nitrofenilo (41 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Treinta minutos después, a la mezcla se le añadió una solución del Compuesto III (43 mg) y trietilamina (71  $\mu$ l) en THF (1,7 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con hidróxido sódico 1 N y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol, 10: 1), y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo/diisopropiléter para dar el compuesto del título V (25 mg).

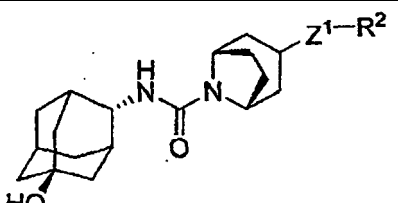
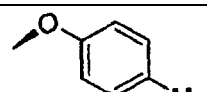
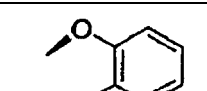
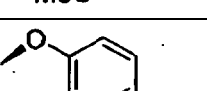
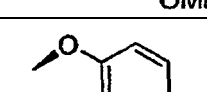
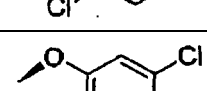
20

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-1,74 (m, 9H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,12-2,23 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 3,93 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,60 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 6,59-6,64 (m, 2H), 6,73-6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H)

30

Los compuestos de los Ejemplos 166 al 203 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 165.

[Tabla 16]

		
Ej. N°	-Z¹R²	RMN (disolvente) $\delta$
166		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,48-1,74 (m, 9H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,12-2,22 (m, 7H), 2,26 (s, 3H), 3,95 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,57 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H)
167		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,49-1,74 (m, 9H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 4H), 2,12 (s a, 3H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,92-3,94 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,58 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 3H)
168		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,48-1,74 (m, 9H), 1,86-2,00 (m, 6H), 2,12-2,23 (m, 7H), 3,75 (s, 3H), 3,93 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,51 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,2 Hz, 2H)
169		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,87-2,13 (m, 9H), 2,23-2,35 (m, 4H), 3,95 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 1,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H)
170		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,49-1,75 (m, 9H), 1,86-2,05 (m, 6H), 2,12-2,27 (m, 7H), 3,94 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,59 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 6,69 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H)

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
172		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,20 (d, 7,2 Hz, 6H), 1,48-1,51 (m, 3H), 1,65-1,74 (m, 6H), 1,87-1,98 (m, 6H), 2,12-2,23 (m, 7H), 2,80-2,87 (m, 1H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,65 (s a, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

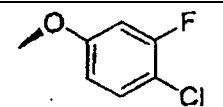
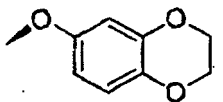
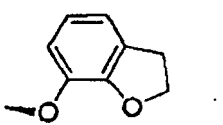
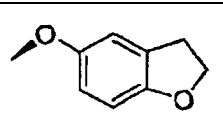
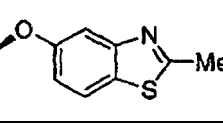
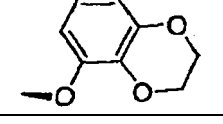
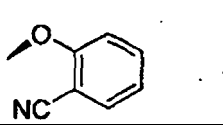
[Tabla 17]

173		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37-1,40 (m, 4H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 6H), 1,87-1,98 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 7H), 3,95-4,02 (m, 3H), 4,11 (s a, 2H), 4,58 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,65 (s a, 1H), 6,36 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H)
174		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-1,99 (m, 6H), 2,13-2,30 (m, 7H), 3,96 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,60-4,66 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H)
175		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,13-2,24 (m, 7H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H)
176		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-2,24 (m, 13H), 3,95 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,61 (s a, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H)
177		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,87-2,01 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 7H), 3,95 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 6,77-6,80 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H)
178		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-2,30 (m, 13H), 3,94 (s a, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,59 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 2,4 Hz, 10,4 Hz, 1H), 6,56-6,61 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 6,0 Hz, 8,8 Hz, 1H)
179		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,87-2,03 (m, 6H), 2,12-2,20 (m, 7H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,51 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (dt, J = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 3,2 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 1H)
180		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,86-2,00 (m, 6H), 2,12-2,20 (m, 7H), 3,93-3,94 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,58 (s a, 2H), 6,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,0 Hz, 10,4 Hz, 1H)
181		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,31 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,34 (s, 1H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,89-1,98 (m, 6H), 2,12-2,23 (m, 7H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,10 (s a, 2H), 4,46-4,59 (m, 3H), 6,34-6,39 (m, 2H), 6,46 (dd, J = 2,8 Hz, 10,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 10,8 Hz, 1H)
182		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34 (s, 1H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,86-2,03 (m, 6H), 2,12-2,33 (m, 7H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,58-4,61 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 6,4 Hz, 12,0 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 4,0 Hz, 10,8 Hz, 1H)

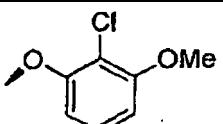
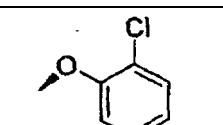
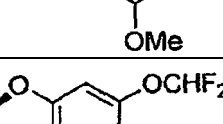
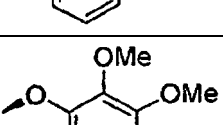
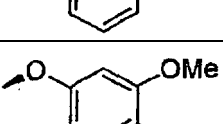
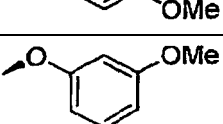
5

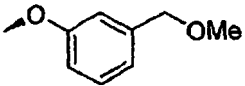
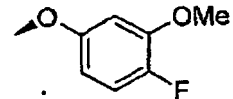
[Tabla 18]

183		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,86-2,03 (m, 6H), 2,12-2,26 (m, 7H), 3,95 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,58-4,61 (m, 2H), 6,71-6,76 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H)
184		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,35 (s, 1H), 1,48-1,54 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 6H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 4H), 2,12-2,23 (m, 7H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,58-4,60 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H)

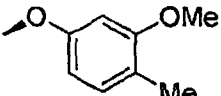
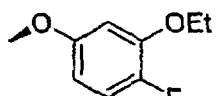
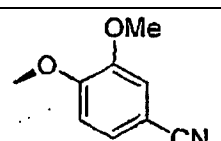
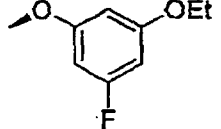
185		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (s, 1H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,87-2,21 (m, 13H), 3,95 (s a, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,53-4,59 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 2,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 2,8 Hz, 10,4 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H)
186		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34 (s, 1H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 6H), 2,12-2,22 (m, 7H), 3,93 (s a, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 4,18-4,23 (m, 4H), 4,46 (s a, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,31-6,35 (m, 2H), 6,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H)
187		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34 (s, 1H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,86-2,03 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 5H), 2,26-2,33 (m, 2H), 3,20 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,93 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,53-4,59 (m, 3H), 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H)
188		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,87-1,99 (m, 6H), 2,11-2,23 (m, 7H), 3,16 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,45-4,59 (m, 4H), 6,56 (dd, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H)
189		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (s, 1H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 4H), 2,13-2,24 (m, 7H), 2,79 (s, 3H), 3,94 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,59-4,68 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H)
190		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (s, 1H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 6H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 5H), 2,27-2,32 (m, 2H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,22-4,26 (m, 4H), 4,56-4,59 (m, 2H), 6,36 (dd, J = 1,3 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H)
191		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45-1,75 (m, 9H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,97-2,13 (m, 7H), 2,25-2,34 (m, 4H), 3,93-3,95 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,71-4,74 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (dt, J = 0,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H)

[Tabla 19]

192		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34 (s, 1H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-2,00 (m, 6H), 2,13-2,23 (m, 5H), 2,33-2,35 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,59-4,66 (m, 2H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H)
193		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,33 (s, 1H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-2,00 (m, 6H), 2,13-2,34 (m, 7H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,59-4,60 (m, 2H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H)
194		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (s, 1H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,87-2,03 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 7H), 3,94 (s a, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,59 (s a, 2H), 6,35 (d, J = 74 Hz, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,64-6,68 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H)
195		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 4H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,31-2,36 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,95 (m, 1H)
196		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 7H), 1,88-2,03 (m, 6H), 2,13-2,24 (m, 7H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,60 (d, J = 8, 1H), 6,30 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8 Hz, 1H)
197		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51 (m, 3H), 1,65-1,75 (m, 7H), 1,88-2,04 (m, 4H), 2,12-2,23 (m, 6H), 2,28 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,57-4,61 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,31 (m, 1H)

198		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44 (s, 1H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,88-2,01 (m, 5H), 2,13-2,24 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,59-4,65 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H)
199		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34 (s, 1H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,22 (m, 13H), 3,89 (s, 3H), 3,95 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,54 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 6,27-6,28 (m, 1H), 6,45-6,48 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H)

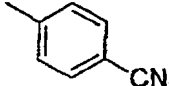
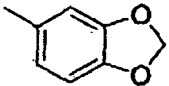
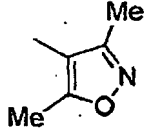
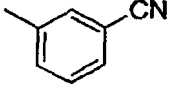
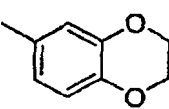
[Tabla 20]

200		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,00 (m, 6H), 2,14-2,24 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,58-4,61 (m, 2H), 6,29 (dd, J = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H)
201		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,03 (m, 6H), 2,14-2,20 (m, 7H), 3,95 (s a, 1H), 4,07 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (s a, 2H), 4,52-4,54 (m, 1H), 4,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,8 Hz, 11,2 Hz, 1H)
202		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44-1,74 (m, 9H), 1,87-2,01 (m, 6H), 2,12 (s a, 3H), 2,19-2,24 (m, 4H), 3,84 (s, 3H); 3,93-3,95 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H)
203		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (s, 1H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,02 (m, 6H), 2,14-2,21 (m, 7H), 3,95,4,01 (m, 3H), 4,13 (s a, 2H), 4,53-4,56 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,12-6,16 (m, 2H), 6,21 (dt, J = 2,0 Hz, 10,8 Hz, 1H)

Los compuestos de los Ejemplos 204 al 253 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

5

[Tabla 21]

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
204		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48 (s, 1H), 1,52-1,98 (m, 16H), 2,06-2,18 (m, 5H), 2,51-2,60 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 7,28-7,61 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 2H)
205		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,43-1,55 (m, 5H), 1,62-1,84 (m, 8H), 1,86-1,92 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 5H), 2,45-2,59 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,62-6,73 (m, 3H)
206		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,54 (m, 5H), 1,61 (s, 6H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 4H), 1,97-2,21 (m, 8H), 2,25-2,32 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,67 (m, 1H)
207		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43 (s, 1H), 1,49-1,70 (m, 9H), 1,76-1,84 (m, 4H), 1,87-1,93 (m, 3H), 2,04-2,16 (m, 5H), 2,53 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 7,36-7,52 (m, 4H)
208		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,47-1,54 (m, 6H), 1,61-1,70 (m, 3H), 1,75-1,84 (m, 4H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 3H), 2,44-2,58 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,22 (m, 6H), 4,64 (m, 1H), 6,63-6,71 (m, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H)

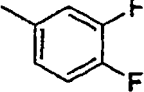
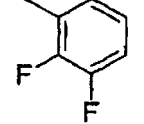
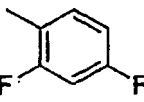
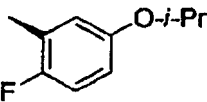

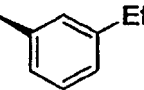
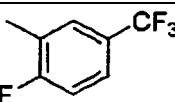
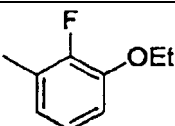
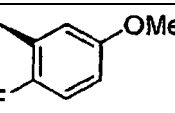
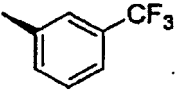


Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
209		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45-1,78 (m, 12H), 1,81-1,97 (m, 4H), 2,04-2,17 (m, 5H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,61-2,66 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,71-6,81 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H)
210		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50 (s, 1H), 1,67-1,78 (m, 9H), 1,82-1,94 (m, 4H), 2,01-2,24 (m, 7H), 2,41-2,48 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,12-7,23 (m, 2H)
211		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44 (s, 1H), 1,52-1,59 (m, 4H), 1,67 (m, 3H), 1,76-1,78 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 4H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,29 (m, 1H)
212		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46 (s, 1H), 1,51-1,59 (m, 4H), 1,62-1,77 (m, 5H), 1,76-1,78 (m, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 5H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84-6,99 (m, 3H), 7,20-7,23 (m, 1H)

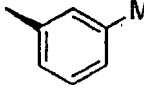
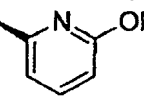
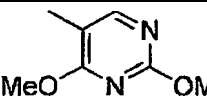
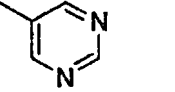
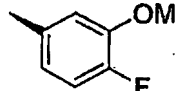
[Tabla 22]

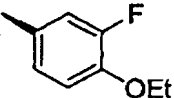
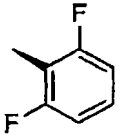
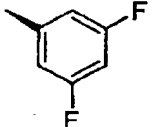
213		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51 (s, 1H), 1,63-1,78 (m, 11H); 1,90 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 6H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,13-7,21
214		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47 (s, 1H), 1,50-1,54 (m, 3H), 1,62-1,71 (m, 5H), 1,75-1,78 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H)
215		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,51-1,58 (m, 4H), 1,63-1,78 (m, 9H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 3H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,00 (c, J = 8 Hz, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,69-6,79 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H)
216		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,32 (d, J = 8 Hz, 6H), 1,51-1,58 (m, 5H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,90-1,92 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 3H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,69-6,77 (m, 3H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H)
217		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,51 (m, 3H), 1,57-1,78 (m, 10H), 1,89-1,92 (m, 3H), 2,13-2,18 (m, 5H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,53 (m, 1H)
218		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,52-1,58 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 5H), 1,76-1,78 (m, 4H), 1,90-1,92 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H)
219		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,54 (m, 4H), 1,63-1,78 (m, 9H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 3H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H)
220		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,56 (m, 3H), 1,67-1,79 (m, 9H), 1,83-1,94 (m, 3H), 2,09-2,16 (m, 5H), 2,46-2,56 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79-6,99 (m, 3H)

[Tabla 23]

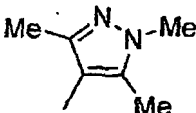
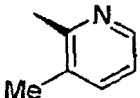
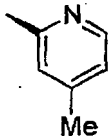
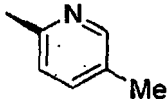
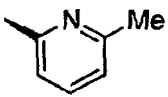
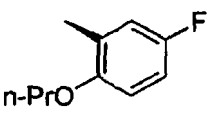
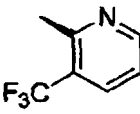
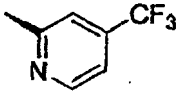
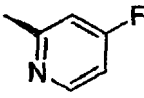
221		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42 (s, 1H), 1,45-1,80 (m, 11H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 6H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,96-7,10 (m, 2H)
222		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,79 (m, 12H), 1,88-2,00 (m, 3H), 2,10-2,18 (m, 5H), 2,48-2,56 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92-7,02 (m, 3H)
223		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,55 (m, 4H), 1,69-1,79 (m, 8H), 1,90-1,94 (m, 3H), 2,09-2,17 (m, 5H), 2,44-2,54 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,70-6,83 (m, 2H), 7,09-7,16
224		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,30 (d, J = 4 Hz, 6H), 1,46-1,57 (m, 5H), 1,66-1,77 (m, 9H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 4H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,62-6,69 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8, 12 Hz, 1H)
225		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,54 (m, 3H), 1,64-1,77 (m, 7H), 1,88-1,95 (m, 6H), 2,14 (m, 4H), 2,49-2,56 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,63 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H)
226		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,21 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,52-1,58 (m, 5), 1,65-1,78 (m, 7H), 1,90-1,98 (m, 3H), 2,06-2,17 (m, 5H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,58-2,67 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H)
227		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,56 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 9H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 5H), 4,00 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H)
228		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,53-1,61 (m, 5H), 1,68 -1,79 (m, 7H), 1,88-1,94 (m, 3H), 2,05-2,18 (m, 5H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72-6,83 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H)
229		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,55 (m, 6H), 1,57 (s, 1H), 1,70-1,80 (m, 7H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,63-6,72 (m, 2H), 6,89 (m, 1H)
230		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47 (s, 1H), 1,52-1,71 (m, 8H), 1,76-1,79 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38-7,39 (m, 2H), 7,44 (m, 2H)

[Tabla 24]

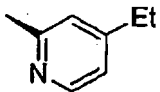
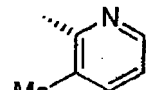
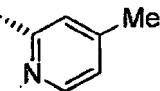
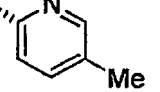
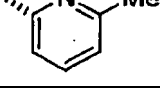
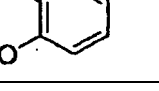
231		<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47 (s, 1H), 1,52-1,71 (m, 8H), 1,76-1,79 (m, 4H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38-7,39 (m, 2H), 7,44 (m, 2H)
232		<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44 (s, 3H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 4H), 1,70-1,77 (m, 4H), 1,85-1,92 (m, 4H), 2,16 (m, 3H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H)
233		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,53 (m, 3H), 1,64-1,75 (m, 10H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 5H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H)
234		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46 (s, 1H), 1,52-1,66 (m, 6H), 1,76-2,00 (m, 8H), 2,09-2,15 (m, 5H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,57-8,61 (m, 2H), 9,07 (m, 1H)
235		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,54 (m, 3H), 1,63-1,77 (m, 10H), 1,80-1,92 (m, 5H), 2,06-2,15 (m, 5H), 2,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,67-6,78 (m, 2H), 6,94-6,69 (m, 1H)

236		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (t, J 8 Hz, 3H), 1,49-1,53 (m, 3H), 1,61-1,92 (m, 12H), 2,02-2,15 (m, 5H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,06 (c, J = 8 Hz, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,67 (d, J -8 Hz, 1H), 6,82-6,94 (m, 3H)
237		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,55 (m, 5H), 1,61-1,70 (m, 5H), 1,76-1,78 (m, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H)
238		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,55 (m, 5H), 1,61-1,70 (m, 5H), 1,76-1,78 (m, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H)

[Tabla 25]

239		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45-1,56 (m, 5H), 1,67-1,82 (m, 8H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 13H), 2,31 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,67 (m, 1H)
240		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,59 (m, 3H), 1,69-1,93 (m, 14H), 2,03 (m, 1H), 2,13-2,16 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J 4 Hz, 8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H)
241		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 8H), 1,90-1,91 (m, 5H), 2,08-2,15 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 8,37 (d, J = 4 Hz, 1H)
242		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 6H), 1,89-1,92 (m, 5H), 2,10-2,15 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H)
243		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 6H), 1,81-1,92 (m, 5H), 2,14 (m, 3H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8 Hz, 1H)
244		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,35 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,58-1,70 (m, 10H), 1,86-2,00 (m, 7H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 2,8, 10,4 Hz, 1H)
245		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,55 (m, 3H), 1,65-1,86 (m, 14H), 1,92-1,95 (m, 1H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 0,8, 4,4 Hz, 1H)
246		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,29 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 8H), 1,87-1,98 (m, 6H), 2,07-2,13 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H)
247		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,52-1,56 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 8H), 1,91-1,94 (m, 3H), 2,14-2,18 (m, 6H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 1H)

[Tabla 26]

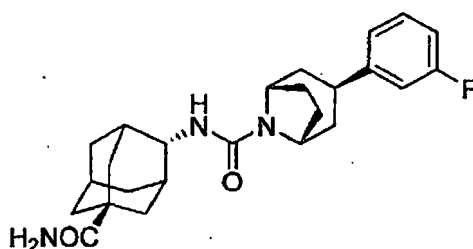
248		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,27-1,31 (m, 2H), 1,43-1,45 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 8H), 1,87-2,07 (m, 7H), 2,23 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H)
249		RMN <sup>1</sup> R (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,59 (m, 3H), 1,69-1,96 (m, 14H), 2,01-2,04 (m, 1H), 2,13-2,16 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4H, 1H)
250		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,50 (m, 2H), 1,65-1,99 (m, 14H), 2,03-2,12 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4 Hz, 1H)
251		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,51 (m, 3H), 1,66-1,99 (m, 15H), 2,04-2,13 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,63 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 8,30 (m, 1H)
252		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,52 (m, 2H), 1,65-2,15 (m, 20H), 2,49 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H)
253		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,29-1,35 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 8H), 1,89 (m, 4H), 1,97-2,02 (m, 3H), 2,23-2,30 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 5,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H)

Usando el intermedio sintetizado de una manera similar al Ejemplo de Referencia 10, el compuesto se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 254:

(3-Endo)-N-[(E)-5-carbamoiladamantan-2-il]-3-(3-fluorofenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxiamida

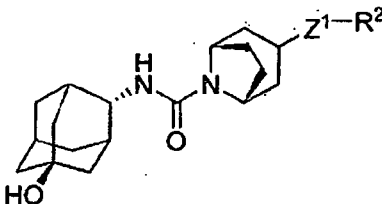
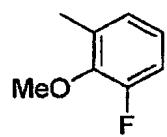
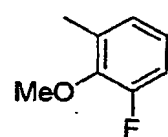
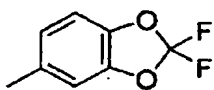
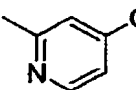
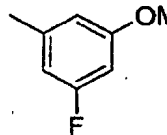
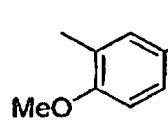
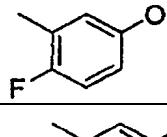
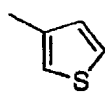
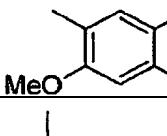
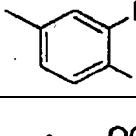
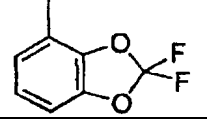
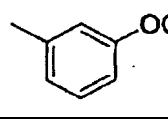


10

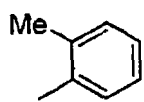
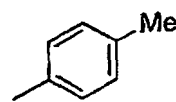
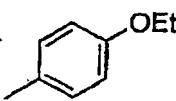
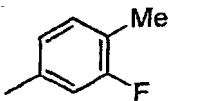
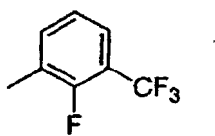
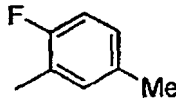
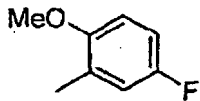
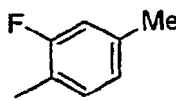
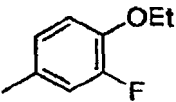
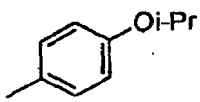
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52-1,66 (m, 5H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 10H), 2,49-2,56 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H)

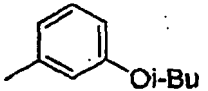
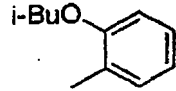
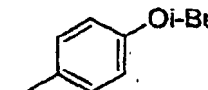
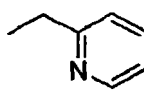
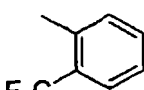
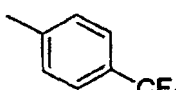
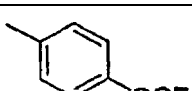
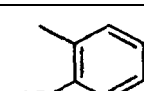
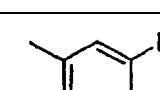
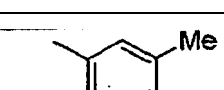
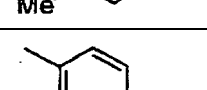
15 Los compuestos de los Ejemplos 255 al 287 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1 y se purificaron adicionalmente por HPLC.

[Tabla 27]

					
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Tr (min) [M+1] obs. Método de medición	Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Tr (min) [M+1] obs. Método de medición
255		4,77 429,4 SA1	261		4,68 447,4 SA1
256		1,459 461,5 SA3	262		0,550 412,5 SA3
257		4,82 429,4 SA1	263		4,86 429 SA2
258		4,61 443,4 SA1	264		4,28 387 SA2
259		4,87 447,4 SA1	265		4,72 413 SA2
260		5,03 461 SA2	266		4,88 447 SA2

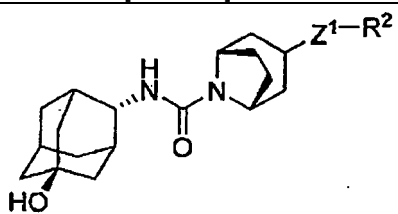
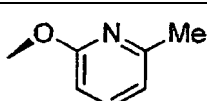
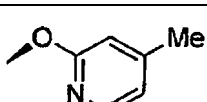
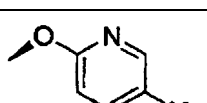
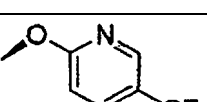
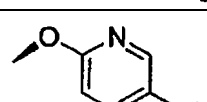
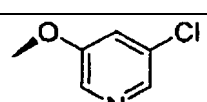
[Tabla 28]

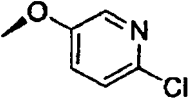
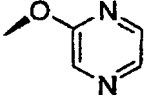
267		1,92 395 SA4	278		1,96 395 SA4
268		1,94 425 SA4	279		1,92 413 SA4
269		1,95 467 SA4	280		1,90 413 SA4
270		1,85 429 SA4	281		1,68 413 SA4
271		1,66 443 SA4	282		1,71 439 SA4

272		1,82 453 SA4	283		1,80 453 SA4
273		1,82 453 SA4	284		0,48 396 SA3
274		1,54 449 SA4	285		1,97 449 SA4
275		1,10 465 SA4	286		1,38 406 SA4
276		1,54 413 SA4	287		1,57 425 SA4
277		1,49 425 SA4			

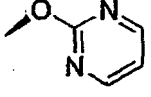
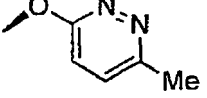
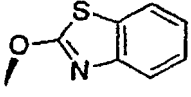
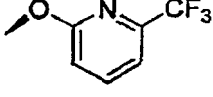
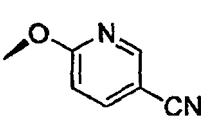
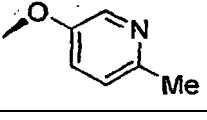
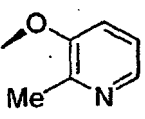
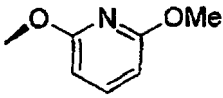
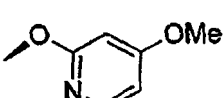
Los compuestos de los Ejemplos 288 al 313 se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 29]

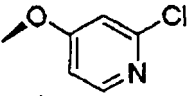
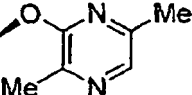
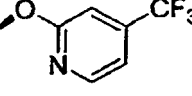
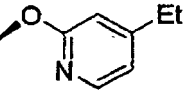
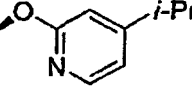
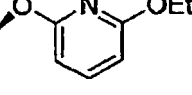
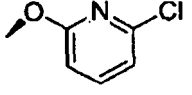
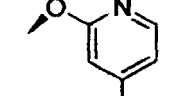
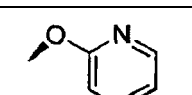
Ej. N°	$-Z^1R^2$	RMN (disolvente) $\delta$
		
288		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,45 (s, 1H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 7H), 1,89-2,06 (m, 6H), 2,13-2,24 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 6,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H)
289		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,47, (s, 1H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,88-2,04 (m, 6H), 2,12-2,25 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4 Hz, 1H)
290		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,48 (s, 1H), 1,52-1,54 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 7H), 1,88-2,02 (m, 5H), 2,12-2,20 (m, 7H), 2,22 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H)
291		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,46 (s, 1H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,58-1,76 (m, 9H), 1,89-2,29 (m, 10H), 3,96 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H)
292		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 7H), 1,88-1,97 (m, 4H), 2,03-2,16 (m, 7H), 2,25-2,29 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,97 (d, J = 4 Hz, 1H)
293		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 6H), 1,88-1,96 (m, 4H), 2,03-2,13 (m, 8H), 2,24-2,30 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 8,16 (m, 1H)

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
294		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39 (s, 1H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,89-1,93 (m, 4H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 7H), 3,16 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,51 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8,06 (dd J = 4, 1 H)
295		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,77 (m, 10H), 1,89-1,96 (m, 4H), 2,05 -2,31 (m, 8H), 3,97 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,;10 (m, 1H), 8,18 (m, 1H)

[Tabla 30]

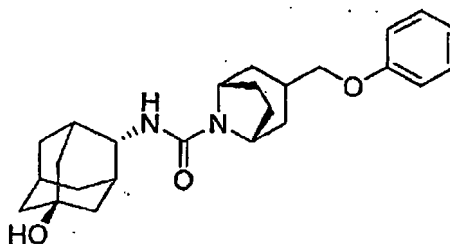
296		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,77 (m, 9H), 1,89-2,06 (m, 6H), 2,14 (m, 3H), 2,25-2,32 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4H, 2H)
297		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,54 (m, 2H), 1,66-1,93 (m, 8H), 2,00-2,18 (m, 10H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,58 (m, 1H), 6,84 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 12 Hz, 1H)
298		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,59 (m, 4H), 1,66-1,76 (m, 6H), 1,89-1,91 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 8H), 2,29-2,35 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H)
299		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,76 (m, 11H), 1,88-2,06 (m, 5H), 2,13-2,18 (m, 4H), 2,23-2,29 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1H)
300		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34 (s, 1H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 6H), 1,88-1,92 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 7H), 2,23-2,29 (m, 2H), 3,95 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H)
301		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,12-2,21 (m, 7H), 2,47 (s, 3H), 3,95 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,58-4,59 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H)
302		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,53 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 8H), 1,89-1,97 (m, 4H), 2,03-2,08 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,58-4,63 (m, 2H), 6,90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 4 Hz, 1H)
303		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 6H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,13-2,24 (m, 7H), 3,82 (s, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 4,4 Hz, 8,0 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H)
304		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,48-1,54 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 6H), 1,87-2,02 (m, 6H), 2,12-2,24 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 2,0 Hz, 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H)

[Tabla 31]

305		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (s, 1H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,75 (s a, 4H), 1,87-1,93 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 7H), 2,23-2,28 (m, 2H), 3,93 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,4 Hz, 6,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H)
306		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51 (s, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 7H), 1,90-1,94 (m, 4H), 2,02-2,31 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,1,8 (m, 2H), 4,62 (d, J = 8 Hz), 5,42 (m, 1H), 7,83 (s, 1H)
307		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s, 1H), 1,50-1,76 (m, 9H), 1,88-2,05 (m, 5H), 2,13-2,29 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8 Hz, 1H)
308		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,24 (t, J = 12 Hz, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,49-1,77 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,14-2,26 (m, 8H), 2,60 (c, J = 12 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H)
309		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,24 (d, J = 12, 6H), 1,49-1,77 (m, 10H), 1,89-2,04 (m, 5H), 2,14-2,26 (m, 7H), 2,84 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H)
310		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,32-1,35 (m, 4H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 6H), 1,87-2,03 (m, 6H), 2,13-2,23 (m, 7H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H)
311		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,33 (s, 1H), 1,50-1,52 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H), 1,87-2,01 (m, 6H), 2,12-2,26 (m, 7H), 3,94-3,95 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H)
312		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,33 (s, 1H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 6H), 1,88-1,92 (m, 4H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 7H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 1,6 Hz, 5,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 5,2 Hz, 1H)
313		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,53 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,87-2,01 (m, 6H), 2,12-2,22 (m, 7H), 3,95 (s a, 1H), 4,03 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (s a, 2H), 4,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 2,4 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H)

Ejemplo 314:

- 5 (1R,5S)-N-[(E)-5-Hidroxiadamantan-2-il]-3-(fenoximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxiamida

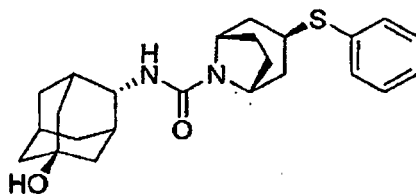


- 10 Usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 18, el compuesto se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,79 (m, 15H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 5H), 2,37-2,45 (m, 1H), 3,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,63 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H)



Ejemplo 315:

(3-Endo)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-3-(feniltio)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxiamida



5

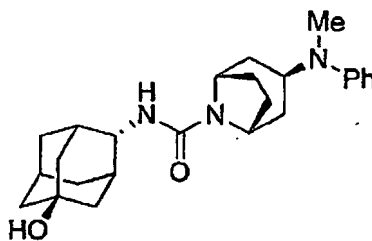
Usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 21, el compuesto se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45-1,50 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 3H), 1,72-1,74 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 4H), 2,03-2,15 (m, 5H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,34-2,40 (m, 2H), 3,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H)

10

Ejemplo 316:

(3-Endo)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-3-[metil(fenil)amino]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida

15



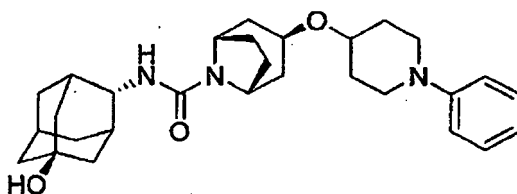
Usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 22, el compuesto se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (m, 1H), 1,44-1,51 (m, 3H), 1,59-1,94 (m, 15H), 2,04-2,18 (m, 6H), 3,92 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,70-6,94 (m, 4H), 7,10-7,24 (m, 4H)

20

Ejemplo 317

(3-Endo)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-3-[(1-fenil-4 piperidinil)oxi]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxiamida

25

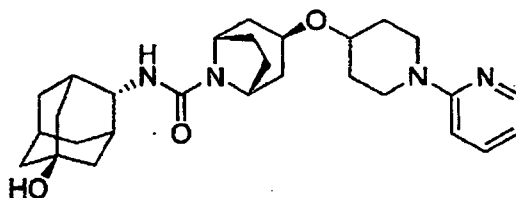


Usando el compuesto de Ejemplo de Referencia 24, el compuesto se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44-1,52 (m, 3H), 1,62-1,78 (m, 10H), 1,87-1,93 (m, 6H), 2,00-2,22 (m, 7H), 2,99-3,05 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H)

30

## Ejemplo 318

(3-Endo)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-3-[[1-(2-piridinil)-4,piperidinil]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxiamida



5

Usando el compuesto de Ejemplo de Referencia 25, el compuesto se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 5H), 1,73-1,75 (m, 6H), 1,82-1,94 (m, 5H), 2,02-2,22 (m, 7H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1B), 8,17 (m, 1H)

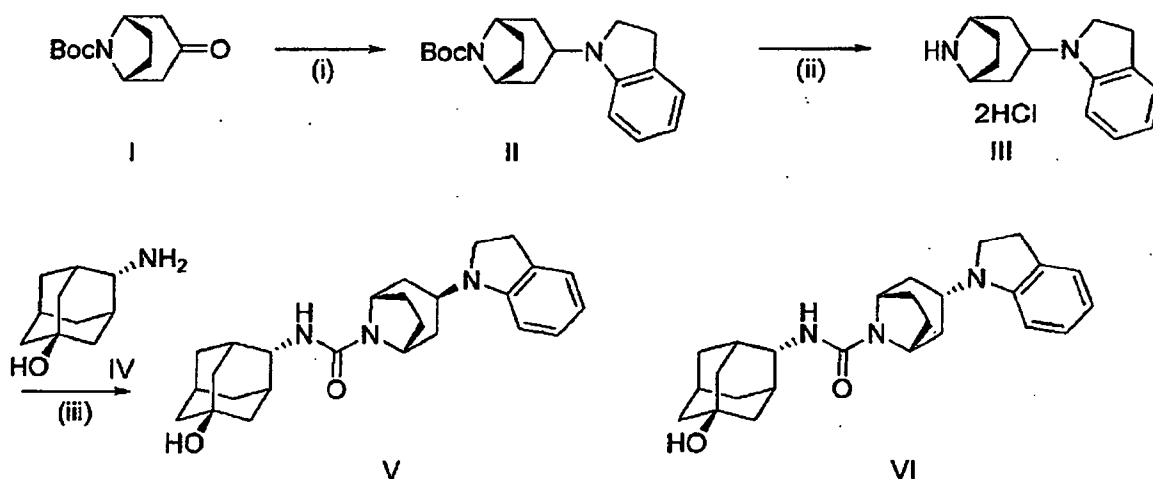
10

## Ejemplos 319 y 320

(3-Endo)-3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida (Compuesto V)

15

(3-Exo)-3-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida (Compuesto VI)



20

Etapa (i):

A una solución del Compuesto I (500 mg) e indolina (299 mg) en cloruro de metileno (11 ml) se le añadieron ácido acético (64 µl) y triacetoxiborohidruro sódico (1,41 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se agitó adicionalmente a 50 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el Compuesto II (210 mg).

25

30 Etapa (ii):

A una solución del Compuesto II (210 mg) en cloroformo (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 N/dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto III en forma de un producto en bruto.

35

Etapa (iii):

A una solución del Compuesto IV en THF (6 ml) se le añadieron trietilamina (267 µl) y p-nitrocloroformiato (155 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se añadió a una solución del Compuesto III en bruto obtenido en la Etapa (ii) y trietilamina (267 µl) en THF (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, y la

40

mezcla se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N. El material resultante se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo:agua = 10:90→5:95) para dar el Compuesto V del título de baja polaridad (principal, 123 mg) y el Compuesto VI de alta polaridad (menor, 23 mg).

5 Compuesto V: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,66 (d, 2H, J = 12,7 Hz), 1,73-1,95 (m, 12H), 2,05-2,21 (m, 5H), 3,15 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,65 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,17-4,39 (m, 3H), 4,74 (s a, 1H), 7,14-7,34 (m, 4H) Compuesto VI: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33-1,62 (m, 6H), 1,67-1,82 (m, 8H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,01-2,21 (m, 4H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,93 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 3,33 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,45-3,59 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 4,65-4,72 (m, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,99-7,06 (m, 2H)

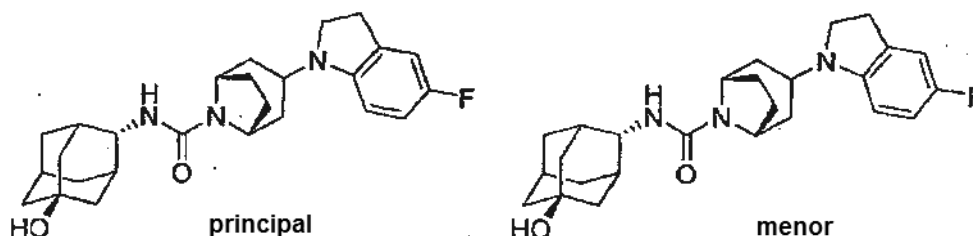
10

Ejemplo 321 y Ejemplo 322

(3-Endo)-3-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indolo-1-il)N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxamida

15

(3-Exo)-3-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indolo-1-il)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxamida



20 Los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar a los Ejemplos 319 y 320.

Compuesto de baja polaridad (principal, rendimiento: 93 mg)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,58 (m, 2H), 1,62-1,95 (m, 12H), 2,02-2,25 (m, 7H), 2,94 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,92-4,03 (m, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,66 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,48 (dd, 1H, J = 8,5, 4,1 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 9,2, 2,6 Hz), 6,79-6,85 (m, 1H)

25 Compuesto de alta polaridad (menor, rendimiento: 7 mg)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40-1,65 (m, 4H), 1,67-1,99 (m, 10H), 2,04-2,24 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 3H), 2,90 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,31 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,37-3,53 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 2H), 4,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,26 (dd, 1H, J = 8,5, 4,1 Hz), 6,71 (td, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 8,2, 2,5 Hz)

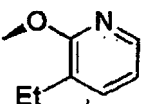
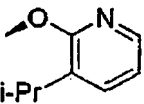
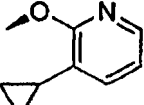
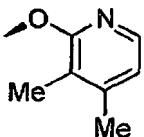
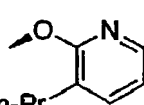
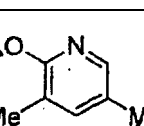
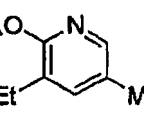
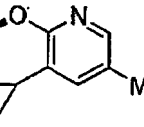
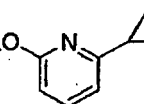
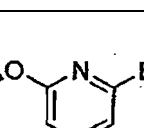
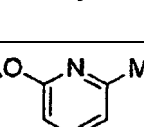
30 Ejemplo 323 al Ejemplo 335

Usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 41 al 43, o estos compuestos y compuestos obtenidos de una manera similar al Ejemplo de Referencia 16, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

35

[Tabla 32]

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
323		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,22 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,50-1,55 (m, 3H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,94-2,02 (m, 6H), 2,17-2,23 (m, 7H), 2,39 (s, 3H), 2,55 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,13-4,16 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,37-5,38 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,56 (s, 1H)

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
324		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,54 (m, 3H), 1,67-1,77 (m, 8H), 1,89-2,30 (m, 16H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,40-5,43 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H, J = 6,7, 4,0 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 3,9 Hz)
325		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,97 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,24 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 1,57-1,71 (m, 12H), 1,98-2,21 (m, 13H), 2,55 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,39-5,42 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,96-7,97 (m, 1H)
326		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,62-0,64 (m, 2H), 0,91-0,97 (m, 2H), 1,13 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 1,37-1,77 (m, 10H), 1,89-2,31 (m, 12H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,45 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 7,2, 5,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 5,0, 1,7 Hz)
327		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,51 (m, 3H), 1,66-1,73 (m, 7H), 1,90-1,93 (m, 3H), 2,02-2,04 (m, 2H), 2,17-2,24 (m, 12H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,4-4,16 (m, 3H), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,37 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 5,1 Hz)
328		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,41 (s, 1H), 1,49-1,76 (m, 12H), 1,90-1,95 (m, 3H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 3H), 2,18-2,30 (m, 3H), 2,54 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,16-4,18 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,39 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 7,2, 5,0 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 5,0, 1,8 Hz)
329		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,50 (m, 3H), 1,65-1,73 (m, 7H), 1,90-1,93 (m, 3H), 2,01-2,03 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 12H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,35-5,36 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,73-7,75 (m, 1H)
330		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,20 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,51-1,54 (m, 3H), 1,68-1,73 (m, 7H), 1,91-2,01 (m, 5H), 2,13-2,27 (m, 10H), 2,56 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,14-4,16 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,34 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H)
331		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,61 (dd, 2H, J = 10,1,6,0 Hz), 0,89-0,94 (m, 2H), 1,48-1,51 (m, 3H), 1,66-1,73 (m, 7H), 1,92-2,00 (m, 6H), 2,17-2,25 (m, 10H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,15-4,17 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,38-5,39 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,70-7,72 (m, 1H)
332		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,87-0,92 (m, 4H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 6H), 1,89-1,98 (m, 7H), 2,16-2,19 (m, 7H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,11-4,13 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,29 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,7 Hz)
333		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,24 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,37 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 6H), 1,87-2,03 (m, 6H), 2,14-2,26 (m, 8H), 2,66 (c, 2H, J = 8,6 Hz), 3,97-3,98 (m, 1H), 4,14-4,14 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,40 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,7 Hz)
334		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s, 1H), 1,49-1,75 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,15-2,20 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,96-3,96 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,34 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,30 (s, 1H), 6,53 (s, 1H)

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
335		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,76-0,78 (m, 2H), 1,03-1,05 (m, 2H), 1,47-1,51 (m, 3H), 1,63-1,84 (m, 7H), 1,92-2,01 (m, 6H), 2,16-2,22 (m, 7H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,31 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,37-6,37 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H, J = 5,4, 1,5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 5,4 Hz)

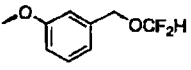
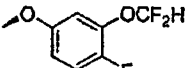
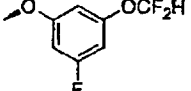
Ejemplos 336 a 345

- 5 Usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 44 al 49 o compuestos sintetizados de una manera similar a la síntesis de estos compuestos, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 33]

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
336		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42 (s, 1H), 1,56-1,72 (m, 6H), 1,92-2,00 (m, 4H), 2,05-2,11 (m, 7H), 2,28-2,33 (m, 2H), 3,98 (dd, 1H, J = 3,7, 3,1 Hz), 4,15 (t, 3H, J = 9,7 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,51 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,79 (t, 1H, J = 47,3 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 8,1, 2,9 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 4,4 Hz)
337		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37 (s, 1H), 1,57-1,71 (m, 9H), 1,88-2,27 (m, 12H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,16-4,16 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,40 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 56,1 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,72-7,74 (m, 1H), 8,24 (s, 1H)
338		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42 (s, 1H), 1,50-1,77 (m, 12H), 1,89-2,05 (m, 5H), 2,16-2,23 (m, 7H), 3,97-3,98 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,37 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 5,57 (dc, 1H, J = 47,8, 6,6 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 6,78-6,80 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 5,1 Hz)
339		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (s, 1H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 6H), 1,89-1,95 (m, 4H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 7H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,37 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 6,37 (s a, 1H), 6,62 (t, 1H, J = 72,4 Hz), 6,63 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 5,9 Hz)
340		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39 (s, 1H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 6H), 1,89-1,96 (m, 4H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 7H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,21 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,9 Hz)
341		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,42 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 5H), 1,87-1,98 (m, 4H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,12-2,33 (m, 7H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,17 (s a, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,40 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,57 (t, 1H, J = 55,8 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz)
342		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,55 (m, 3H), 1,65-1,84 (m, 7H), 1,92-1,95 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 4H), 2,26-2,32 (m, 4H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 55,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz)

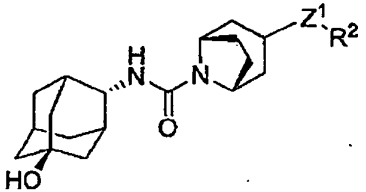
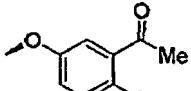
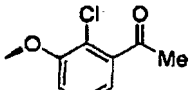
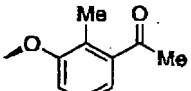
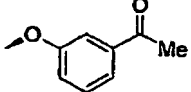
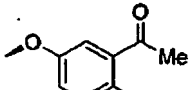
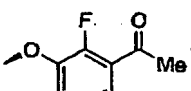
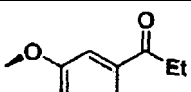
[Tabla 34]

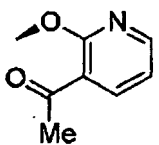
343		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42 (s, 1H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,03 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 7H), 3,97 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,62-4,66 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,31 (t, 1H, J = 74,3 Hz), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27-7,31 (m, 1H).
344		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (s, 1H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 7H), 3,96 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,53-4,55 (m, 2H), 6,55 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,61-6,65 (m, 1H), 6,69-6,71 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 9,5 Hz).
345		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 6H), 1,89-2,25 (m, 13H), 3,97 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,56-4,62 (m, 2H), 6,38-6,42 (m, 3H), 6,49 (t, 1H, J = 73,2 Hz).

Ejemplos 346 a 353

- 5 Usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 50 al 56 o compuestos sintetizados de una manera similar a la síntesis de estos compuestos, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 35]

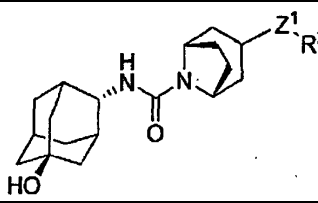
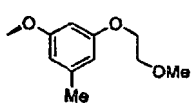
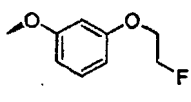
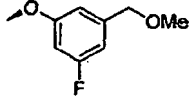
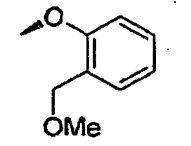
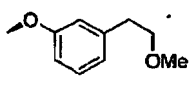
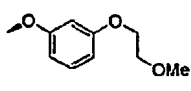
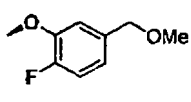
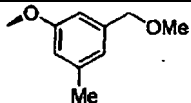
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
		
346		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42-1,57 (m, 3H), 1,60-1,81 (m, 5H), 1,87-2,28 (m, 13H), 2,65 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,58-4,65 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, J = 8,8, 3,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz)
347		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,58 (m, 3H), 1,60-1,81 (m, 5H), 1,87-2,08 (m, 6H), 2,11-2,38 (m, 7H), 2,63 (s, 3H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 8,4, 1,1 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 8,0 Hz)
348		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42-1,58 (m, 0H), 1,60-1,81 (m, 5H), 1,87-2,08 (m, 6H), 2,12-2,31 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,17 (s a, 2H), 4,59-4,66 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20-7,23 (m, 2H)
349		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s, 1H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,14-2,28 (m, 7H), 2,58 (s, 3H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,66 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,74 (dt, 1H, J = 10,2, 2,3 Hz), 7,20-7,22 (m, 2H)
350		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (s, 1H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,14-2,24 (m, 7H), 2,64 (d, 3H, J = 5,1 Hz), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,61 (s a, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,24-7,28 (m, 1H)
351		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (s, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 4H), 2,14 (s a, 3H), 2,22-2,30 (m, 4H), 2,65 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,17 (s a, 2H), 4,62-4,66 (m, 2H), 7,02 (td, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,11 (td, 1H, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,37-7,41 (m, 1H)
352		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,45-1,77 (m, 10H), 1,92-2,01 (m, 5H), 2,15-2,30 (m, 7H), 2,99 (c, 2H, J 6,0 Hz), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,70-4,71 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 1H)

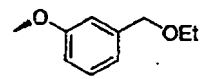
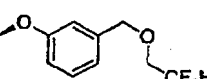
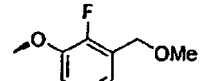
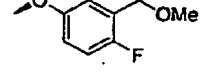
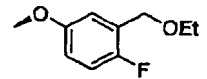
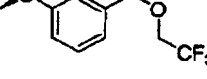
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
353		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,62-1,77 (m, 9H), 1,97-2,07 (m, 11H), 2,35 (dt, 2H, J = 15,0, 4,4 Hz), 2,68 (s, 3H), 3,97-3,98 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,53 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 7,5, 5,0 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 8,26 (dd, 1H, J = 4,8, 2,0 Hz)

Ejemplos 354 a 376

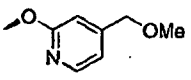
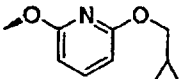
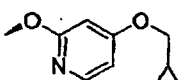
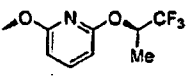
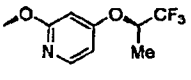
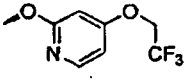
- 5 Usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 26 al 40 o compuestos sintetizados de una manera similar a la síntesis de estos compuestos y el Ejemplo de Referencia 23, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 36]

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
		
354		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,52 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 9H), 1,91-1,99 (m, 5H), 2,14-2,24 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H, J = 5,4, 3,9 Hz), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 4H), 4,58-4,60 (m, 2H), 6,25-6,26 (m, 2H), 6,34 (s, 1H)
355		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,55 (m, 3H), 1,65-1,84 (m, 7H), 1,92-1,95 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 4H), 2,26-2,32 (m, 4H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 55,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz)
356		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,55-1,71 (m, 10H), 1,89-2,03 (m, 5H), 2,16-2,21 (m, 7H), 3,39 (s, 3H), 3,96-3,99 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,58-4,61 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,61-6,64 (m, 2H)
357		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44 (s, 1H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,68-1,78 (m, 5H), 1,90-1,94 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 2,04-2,06 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 7H), 3,45 (s, 3H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,64-4,65 (m, 2H), 6,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 7,9, 1,7 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 7,4, 1,7 Hz)
358		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,55 (m, 2H), 1,69-1,74 (m, 6H), 1,88-1,98 (m, 7H), 2,17-2,22 (m, 7H), 2,85 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,96-3,99 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,62-4,64 (m, 2H), 6,67-6,69 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,8 Hz)
359		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,54 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 7H), 1,91-1,96 (m, 5H), 2,15-2,19 (m, 7H), 3,45 (s, 3H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,09-4,10 (m, 4H), 4,60-4,61 (m, 2H), 6,42-6,52 (m, 4H), 7,16 (t, 1H, J = 8,5 Hz)
360		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,53 (m, 3H), 1,67-1,73 (m, 8H), 1,90-1,99 (m, 5H), 2,16-2,24 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,61-4,63 (m, 2H), 6,84-6,86 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H, J = 11,0, 8,3 Hz)
361		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,54 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 6H), 1,91-1,96 (m, 7H), 2,16-2,20 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,96-3,99 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,60-4,63 (m, 2H), 6,61-6,68 (m, 3H)

Ej. N°	$-Z^1R^2$	RMN (disolvente) $\delta$
362		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,37 (s, 1H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,02 (m, 6H), 2,14-2,25 (m, 7H), 3,54 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,96 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,84 (s a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,23-7,25 (m, 1H)
363		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,39 (s, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,03 (m, 6H), 2,15-2,23 (m, 7H), 3,68 (td, 2H, J = 14,0, 4,1 Hz), 3,98 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,58-4,65 (m, 4H), 5,90 (tt, 1H, J = 55,5, 4,0 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,82 (s a, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25-7,31 (m, 1H)
364		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,37 (s, 1H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 6H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 4H), 2,14-2,31 (m, 7H), 3,42 (s, 3H), 3,96 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,52 (d, 2H, J = 1,5 Hz), 4,60-4,64 (m, 2H), 6,81 (td, 1H, J = 7,9, 1,7 Hz), 6,96-7,06 (m, 2H)
365		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,48-1,57 (m, 2H), 1,64-2,06 (m, 12H), 2,09-2,24 (m, 7H), 3,42 (s, 3H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,57 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,70 (ddd, 1H, J = 8,9, 3,9, 3,3 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 5,9, 3,1 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 9,1 Hz)
366		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,63-2,07 (m, 12H), 2,09-2,26 (m, 7H), 3,58 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,57 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,69 (dt, 1H, J = 8,7, 3,6 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 5,9, 3,1 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 9,1 Hz)
367		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,36 (s, 1H), 1,46-1,63 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,03 (m, 6H), 2,14-2,25 (m, 7H), 3,83 (c, 2H, J = 8,7 Hz), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,60-4,64 (m, 4H), 6,77-6,83 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,24-7,30 (m, 1H)

[Tabla 37]

368		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,40-1,41 (m, 1H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,66-1,76 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 5H), 2,12-2,15 (m, 3H), 2,20-2,25 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,14-4,16 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,35 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,68 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 5,1 Hz)
369		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,29-0,33 (m, 2H), 0,58-0,61 (m, 2H), 1,25-1,26 (m, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 5H), 1,94-1,99 (m, 5H), 2,15-2,24 (m, 7H), 3,97-4,01 (m, 3H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,29 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,9 Hz)
370		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,34-0,36 (m, 2H), 0,64-0,68 (m, 2H), 1,25-1,28 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 8H), 1,92-2,03 (m, 6H), 2,15-2,21 (m, 8H), 3,81 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 3,96-3,96 (m, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,31 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,11-6,11 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H, J = 6,1, 2,2 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 5,9 Hz)
371		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,45-1,54 (m, 6H), 1,66-1,74 (m, 7H), 1,92-2,00 (m, 5H), 2,19-2,23 (m, 7H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,23-5,24 (m, 1H), 5,51-5,57 (m, 1H), 6,34 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,8 Hz)
372		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,44-1,53 (m, 5H), 1,61-1,76 (m, 8H), 1,89-2,03 (m, 5H), 2,16-2,22 (m, 7H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,14-4,16 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,71-4,77 (m, 1H), 5,34 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 6,1, 2,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 5,9 Hz)
373		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,50-1,54 (m, 3H), 1,69-1,74 (m, 8H), 1,92-2,02 (m, 5H), 2,17-2,25 (m, 6H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,37 (c, 2H, J = 7,9 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,35 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 5,9, 2,2 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 5,9 Hz)



374		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,53 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 7H), 1,89-2,03 (m, 5H), 2,13-2,25 (m, 7H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 4H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,34 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,09 (td, 1H, J = 117,9, 59,0 Hz), 6,15 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 5,9, 2,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 6,1 Hz)
375		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,51 (m, 5H), 1,66-1,77 (m, 5H), 1,90-1,99 (m, 6H), 2,14-2,20 (m, 7H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,70-4,76 (m, 1H), 5,31-5,33 (m, 1H), 6,16-6,17 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J = 5,9, 2,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 5,9 Hz)
376		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36-1,41 (m, 1H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 5H), 1,86-2,03 (m, 6H), 2,11-2,28 (m, 7H), 2,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,38 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,46 (s, 1H), 6,65 (s, 1H)

Ejemplos 377 a 379

- 5 Usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 57 al 59, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 38]

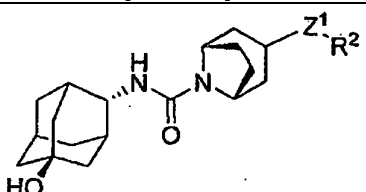
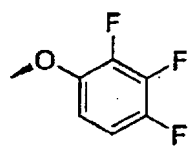
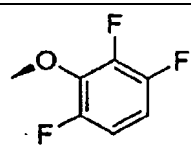
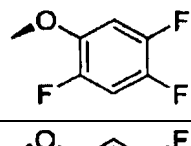
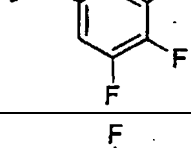
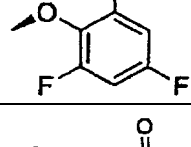
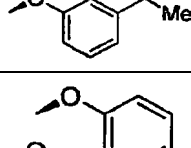
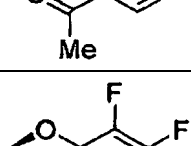
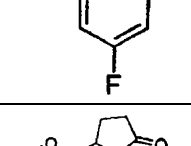
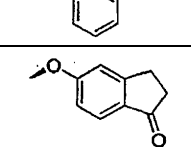
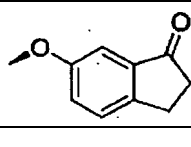

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
377		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,14-2,23 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 3,96 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,55 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,13-6,17 (m, 2H), 6,23 (dt, 1H, J = 10,5, 2,2 Hz)
378		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (s, 1H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,14-2,23 (m, 7H), 3,97 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,53 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz)
379		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,58 (m, 3H), 1,60-1,81 (m, 5H), 1,87-2,08 (m, 6H), 2,11-2,30 (m, 7H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,03-3,14 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,68 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 7,15-7,22 (m, 2H)

Ejemplos 380 a 395

10

Usando los compuestos obtenidos de una manera similar al Ejemplo de Referencia 3 a partir de los derivados de piridina sustituida disponibles en el mercado, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 39]

		
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
380		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39 (s, 1H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 6H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,03-2,24 (m, 9H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,17 (s a, 2H), 4,52 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,80-6,88 (m, 2H)
381		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (s, 1H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 6H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,03-2,24 (m, 9H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,95 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,17 (s a, 2H), 4,52 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,80-6,86 (m, 2H)
382		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (s, 1H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,89-2,05 (m, 6H), 2,14-2,25 (m, 7H), 3,97 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,52 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H)
383		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38 (s, 1H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 6H), 1,90-2,24 (m, 13H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,49 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,44 (dd, 2H, J = 9,4, 4,7 Hz)
384		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35-1,39 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 6H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 4H), 2,13-2,21 (m, 5H), 2,34-2,40 (m, 2H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,32 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,69 (t, 2H, J = 8,5 Hz)
385		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (s, 1H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,15-2,26 (m, 7H), 2,60 (s, 3H), 3,97 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,2, 2,8 Hz), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H)
386		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (s, 1H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,77 (s a, 4H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 9H), 2,31 (dt, 2H, J = 14,8, 4,5 Hz), 2,64 (s, 3H), 3,97 (s a, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 7,7, 1,8 Hz)
387		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39 (s, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-2,06 (m, 6H), 2,14-2,28 (m, 7H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,59-4,63 (m, 2H), 6,36-6,41 (m, 1H), 6,49-6,56 (m, 1H)
388		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44-1,81 (m, 7H), 1,88-2,34 (m, 14H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,73 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 6,6, 2,0 Hz), 7,28-7,37 (m, 2H)
389		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,57 (m, 3H), 1,62-1,81 (m, 4H), 1,87-2,32 (m, 14H), 2,64-2,71 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,73 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 6,78-6,88 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz)
390		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,81 (m, 8H), 1,87-2,07 (m, 6H), 2,09-2,27 (m, 7H), 2,68-2,75 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,66 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz)

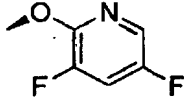
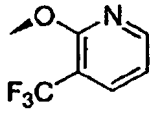
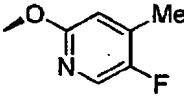
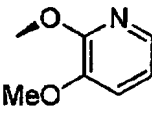
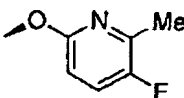
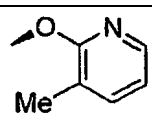
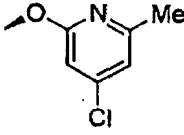
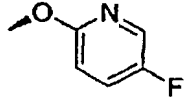
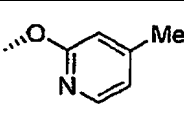
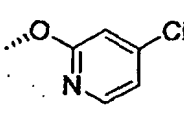
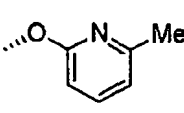
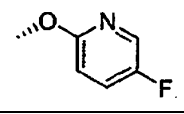
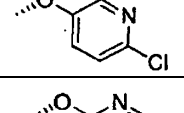
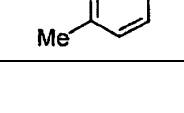
Ej. N°	$-Z^1R^2$	RMN (disolvente) $\delta$
391		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,47-1,81 (m, 8H), 1,87-1,95 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 4H), 2,11-2,18 (m, 3H), 2,22 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 2,27 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 2,48 (dd, 2H, J = 13,8, 6,3 Hz), 2,61-2,68 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,74 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,9 Hz)
392		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,66-1,91 (m, 13H), 2,03-2,13 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 2H), 4,59-4,63 (m, 2H), 6,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,3 Hz)
393		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,65-1,91 (m, 13H), 2,07-2,12 (m, 7H), 3,95-3,96 (m, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,61-4,63 (m, 2H), 6,80 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,8 Hz)
394		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,38 (s, 1H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 12H), 2,08-2,15 (m, 7H), 3,98 (s a, 1H), 4,25 (s a, 2H), 4,64-4,72 (m, 2H), 6,50 (t, 1H, J = 74,4 Hz), 6,64-6,75 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 1H)
395		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,40 (s, 1H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,67-1,93 (m, 12H), 2,03-2,15 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,23 (s a, 2H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,64 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,79-6,87 (m, 4H)

Ejemplos 396 a 418

- 5 Usando los compuestos obtenidos de una manera similar a los Ejemplos de Referencia 7 y 8 a partir de los derivados de piridina sustituida disponible en el mercado, los compuestos se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 40]

Ej. N°	$-Z^1R^2$	RMN (disolvente) $\delta$
396		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,49-1,53 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 7H), 1,87-1,91 (m, 4H), 2,03-2,10 (m, 7H), 2,23-2,26 (m, 2H), 3,95-3,96 (m, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,34 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,91 (s, 1H)
397		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,40 (s, 1H), 1,52-1,56 (m, 3H), 1,68-1,75 (m, 6H), 1,90-1,92 (m, 4H), 2,02-2,03 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,96-3,97 (m, 1H), 4,14-4,16 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,43 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,88 (s, 1H)
398		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,41 (s, 1H), 1,49-1,75 (m, 7H), 1,89-2,04 (m, 6H), 2,15-2,20 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,11-4,14 (m, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,34 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,30 (s, 1H), 6,53 (s, 1H)
399		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,66-2,12 (m, 22H), 3,98 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 5,37 (s, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 6,64 (s, 1H), 8,09 (t, 1H, J = 6,8 Hz)
400		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,50-1,54 (m, 2H), 1,66-2,28 (m, 20H), 3,99 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,46 (s, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 7,33 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 4,8 Hz)
401		RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,40-1,42 (m, 1H), 1,51-1,78 (m, 10H), 1,90-2,09 (m, 5H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,24-2,34 (m, 4H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,47 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 7,5, 5,0 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 5,0, 1,7 Hz)

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
402		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,54 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 8H), 1,90-2,28 (m, 12H), 3,96-3,99 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,39 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,79-7,80 (m, 1H)
403		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,52 (m, 3H), 1,64-1,74 (m, 8H), 1,89-2,04 (m, 5H), 2,19-2,28 (m, 6H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,51-5,54 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 3,9 Hz)
404		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,48-1,52 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 8H), 1,93-2,02 (m, 5H), 2,16-2,18 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 3,97-3,98 (m, 1H), 4,13-4,14 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,25 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,86 (s, 1H)
405		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s, 1H), 1,56-1,72 (m, 6H), 1,90-2,05 (m, 7H), 2,15-2,35 (m, 8H), 3,85 (s, 3H), 3,98-3,99 (m, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,43 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 7,8, 5,0 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 5,1, 1,5 Hz)
406		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,55 (m, 3H), 1,68-1,73 (m, 7H), 1,93-2,02 (m, 5H), 2,13-2,21 (m, 7H), 2,35 (d, 3H, J = 2,9 Hz), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,12-4,14 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,28-5,29 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 8,7 Hz)
407		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,56-1,70 (m, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,20-2,23 (m, 13H), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,40-5,43 (m, 1H), 6,76 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 4,0 Hz)
408		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,55 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 8H), 1,92-2,02 (m, 5H), 2,17-2,23 (m, 7H), 2,38 (s, 3H), 3,97 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,13-4,17 (m, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,38-5,39 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,72 (s, 1H)
409		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (s, 1H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,89-1,94 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 7H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 4,61 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,28 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 9,0, 3,7 Hz), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 2,9 Hz)
410		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49-1,54 (m, 3H), 1,67-1,93 (m, 13H), 2,03-2,16 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 2H), 4,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,46-5,57 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 5,1 Hz)
411		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (s, 1H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 12H), 2,05-2,15 (m, 7H), 3,97 (s a, 1H), 4,23 (s a, 2H), 4,65 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,47-5,55 (m, 1H), 6,67-6,68 (m, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 5,6 Hz)
412		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,56 (m, 3H), 1,60-1,96 (m, 11H), 2,02-2,23 (m, 7H), 2,41 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,46-5,57 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,3, 7,2 Hz)
413		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36-1,43 (m, 1H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,57-1,95 (m, 11H), 2,02-2,20 (m, 7H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 4,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,38-5,49 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H, J = 9,0, 3,7 Hz), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 3,1 Hz)
414		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45-1,58 (m, 3H), 1,61-1,95 (m, 11H), 2,04-2,20 (m, 7H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,61-4,74 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,8 Hz)
415		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,57 (m, 3H), 1,60-1,99 (m, 11H), 2,02-2,22 (m, 7H), 2,11 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,66 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,49-5,62 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H, J = 7,1, 5,0 Hz), 7,35 (dc, 1H, J = 7,2, 0,9 Hz), 7,94 (dc, 1H, J = 5,0, 0,8 Hz)

Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
416		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s a, 1H), 1,52 (d a, 2H, J = 12,8 Hz), 1,59-1,96 (m, 11H), 2,02-2,22 (m, 7H), 2,38 (d, 3H, J = 3,1 Hz), 3,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,23 (s, 2H), 4,64 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,36-5,50 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 8,6 Hz)
417		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s a, 1H), 1,54 (d a, 2H, J = 13,4 Hz), 1,59-1,96 (m, 11H), 2,04-2,20 (m, 7H), 2,38 (s, 3H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 4,53-4,69 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H)
418		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44-1,57 (m, 3H), 1,62-1,98 (m, 11H), 2,02-2,22 (m, 7H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,65 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,48-5,59 (m, 1H), 6,64 (dt, 1H, J = 8,3, 0,9 Hz), 6,83 (ddd, 1H, J = 7,1, 5,0, 1,0 Hz), 7,53 (ddd, 1H, J = 8,7, 6,7, 1,6 Hz), 8,11 (dc, 1H, J = 5,0, 0,9 Hz)

Ejemplos 419 a 424

- 5 Usando los compuestos obtenidos de una manera similar al Ejemplo de Referencia 24, los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 41]

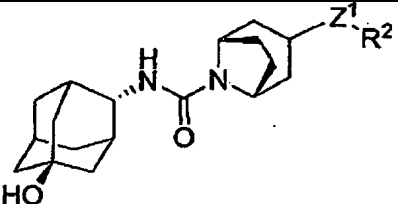
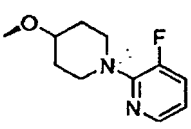
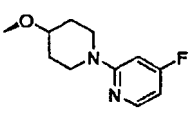
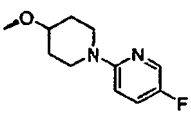
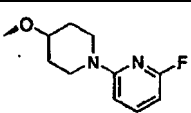
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
419		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,37-1,81 (m, 12H), 1,85-1,98 (m, 6H), 2,00-2,16 (m, 5H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,10 (s a, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,84-7,01 (m, 4H).
420		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,56 (m, 3H), 1,61-1,82 (m, 9H), 1,84-1,99 (m, 6H), 2,01-2,25 (m, 7H), 3,01-3,12 (m, 2H), 3,38-3,59 (m, 3H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,49 (td, 1H, J = 8,2, 2,4 Hz), 6,60 (dt, 1H, J = 12,7, 2,4 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 15,4, 8,3 Hz).
421		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,83 (m, 12H), 1,85-1,99 (m, 6H), 2,01-2,27 (m, 7H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,10 (s a, 2H), 4,57 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,85-7,01 (m, 4H).
422		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,62 (m, 3H), 1,64-1,83 (m, 9H), 1,86-1,98 (m, 6H), 2,01-2,17 (m, 7H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,10 (s a, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,92-7,04 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 2H).
423		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42-1,56 (m, 3H), 1,60-1,82 (m, 9H), 1,85-1,97 (m, 6H), 2,00-2,25 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,96-3,08 (m, 2H), 3,37-3,56 (m, 3H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,09 (s a, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,73-6,80 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H).
424		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42-1,56 (m, 3H), 1,59-1,82 (m, 9H), 1,85-1,97 (m, 6H), 2,00-2,24 (m, 7H), 2,26 (s, 3H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,09 (s a, 2H), 4,57 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,3 Hz).

10 Ejemplos 425 a 428

Usando los compuestos obtenidos de una manera similar al Ejemplo de Referencia 25, los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

15

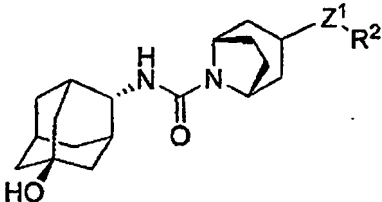
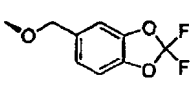
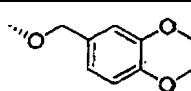
[Tabla 42]

		
425		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41-1,56 (m, 3H), 1,61-1,82 (m, 9H), 1,85-1,97 (m, 6H), 2,00-2,17 (m, 5H), 2,18-2,27 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,72 (ddd, 1H, J = 7,9, 4,8, 3,0 Hz), 7,21 (ddd, 1H, J = 13,2, 7,9, 1,5 Hz), 7,99 (dt, 1H, J = 4,9, 1,4 Hz)
426		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41-1,56 (m, 3H), 1,59-1,99 (m, 15H), 2,02-2,22 (m, 7H), 3,22-3,34 (m, 2H), 3,50-3,67 (m, 3H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,18 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 6,2 Hz)
427		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,55 (m, 3H), 1,58-1,98 (m, 15H), 2,02-2,25 (m, 7H), 3,24-3,38 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 3H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 4,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 9,4, 3,3 Hz), 7,19-7,27 (m, 1H), 8,00-8,07 (m, 1H)
428		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,45-1,56 (m, 3H), 1,58-1,99 (m, 15H), 2,01-2,25 (m, 7H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 3H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,13 (dd, 1H, J = 7,7, 2,9 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 8,3, 2,7 Hz), 7,50 (c, 1H, J = 8,3 Hz)

Ejemplo 429 y Ejemplo 430

- 5 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 60 o compuestos sintetizados de una manera similar al Ejemplo de Referencia 60, los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

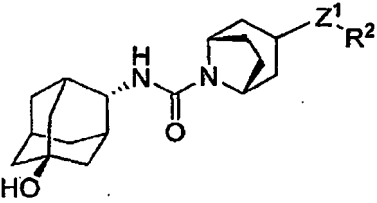
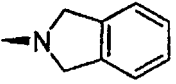
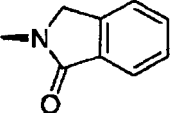
[Tabla 43]

		
Ej. N°	-Z¹R²	RMN (disolvente) δ
429		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (s, 1H), 1,50-1,82 (m, 9H), 1,84-2,23 (m, 12H), 3,71-3,73 (m, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,08 (s, 1H)
430		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,54-1,69 (m, 12H), 1,96 (dc, 5H, J = 24,8, 8,1 Hz), 2,13 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,94-3,95 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 6H), 4,39 (s, 2H), 4,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,76-6,84 (m, 3H)

- 10 Ejemplo 431 y Ejemplo 432

Usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 60 y 61, los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

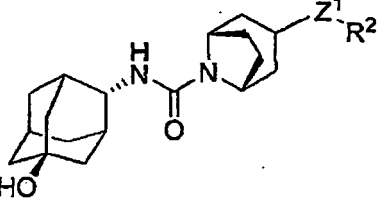
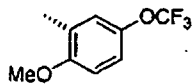
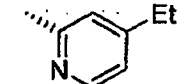
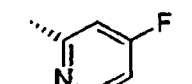
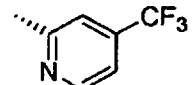
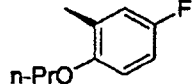
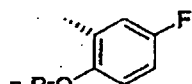
[Tabla 44]

		
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
431		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,50-1,55 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 6H), 1,91-1,95 (m, 6H), 2,05-2,14 (m, 8H), 2,83 (s, 1H), 3,98 (s, 5H), 4,11-4,13 (m, 2H), 4,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,21 (s, 4H)
432		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,33-1,47 (m, 1H), 1,48-1,85 (m, 12H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,01-2,25 (m, 6H), 2,51-2,63 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,18-4,40 (m, 5H), 4,68-4,75 (m, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,83-7,84 (m, 1H)

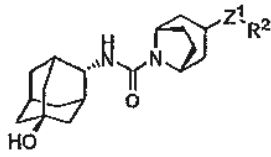
Ejemplos 433 a 438

- 5 Usando los compuestos sintetizados de una manera similar a los Ejemplos de Referencia 6 y 10, los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar al Ejemplo 1.

[Tabla 45]

		
Ej. N°	-Z <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	RMN (disolvente) δ
433		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,28 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,59-1,99 (m, 16H), 3,48 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H)
434		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,52-1,91 (m, 20H), 2,43 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 5,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H)
435		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,35 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,58-1,70 (m, 10H), 1,86-2,00 (m, 7H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 2,8, 10,4 Hz, 1H)
436		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,51-2,16 (m, 22H), 3,33 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 8,45-8,49 (m, 1H)
437		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,35 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,58-1,70 (m, 10H), 1,86-2,00 (m, 7H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 2,8, 10,4 Hz, 1H)
438		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,50-1,78 (m, 14H), 1,89 (m, 4H), 1,97 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H)

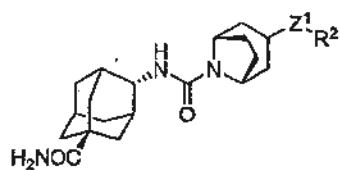
Además de los compuestos de los Ejemplos como se han mencionado anteriormente, los siguientes compuestos también se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la fórmula (1).



	$-Z^1-R^2$	$-Z^1-R^2$	$-Z^1-R^2$
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15*	
7		16	
8*		17	
9		18	
			19
			20
			21
			22
			23
			24
			25
			26

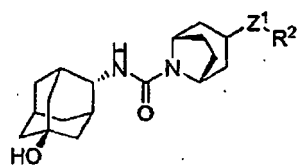
\* Solo referencia: no es parte de la invención



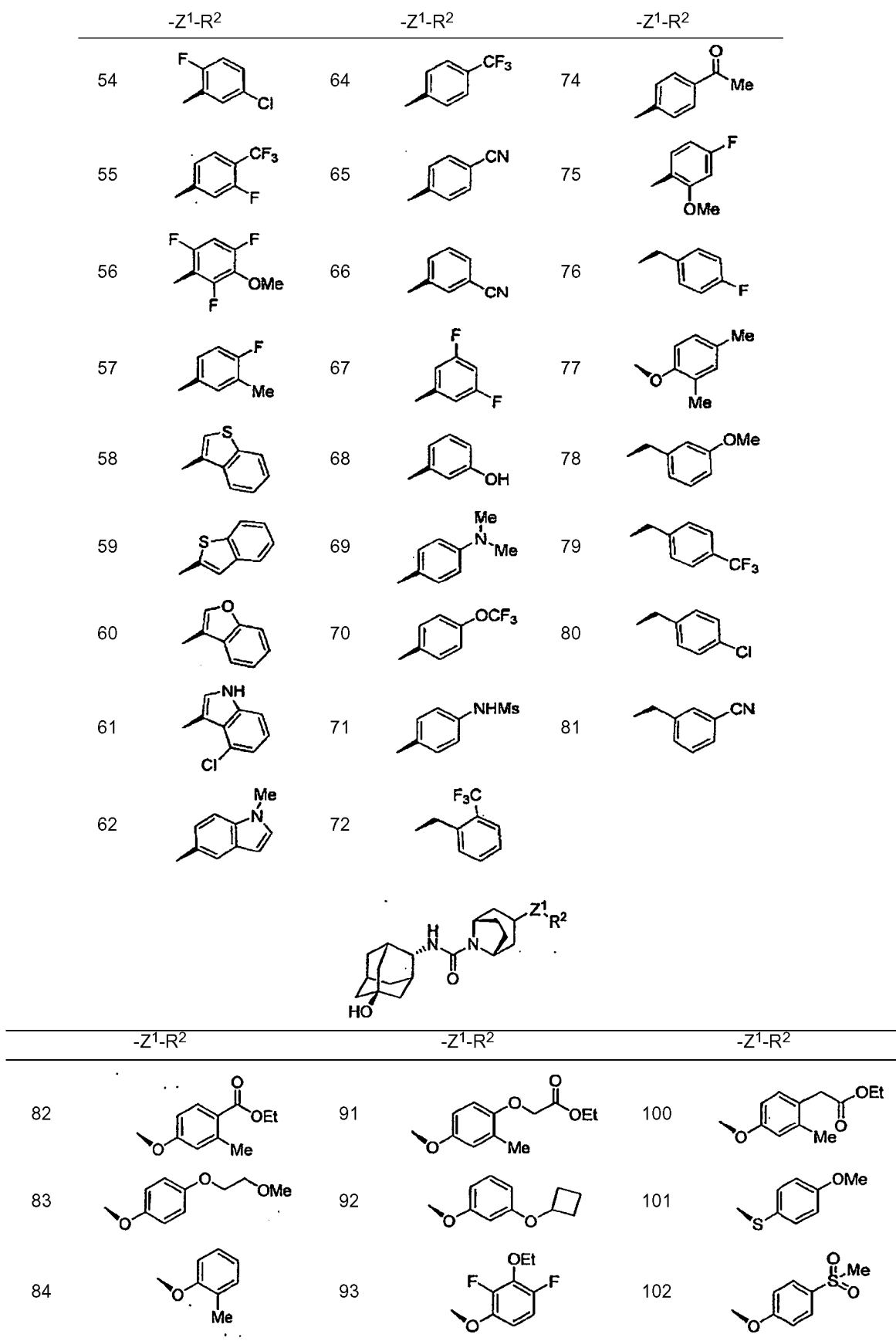


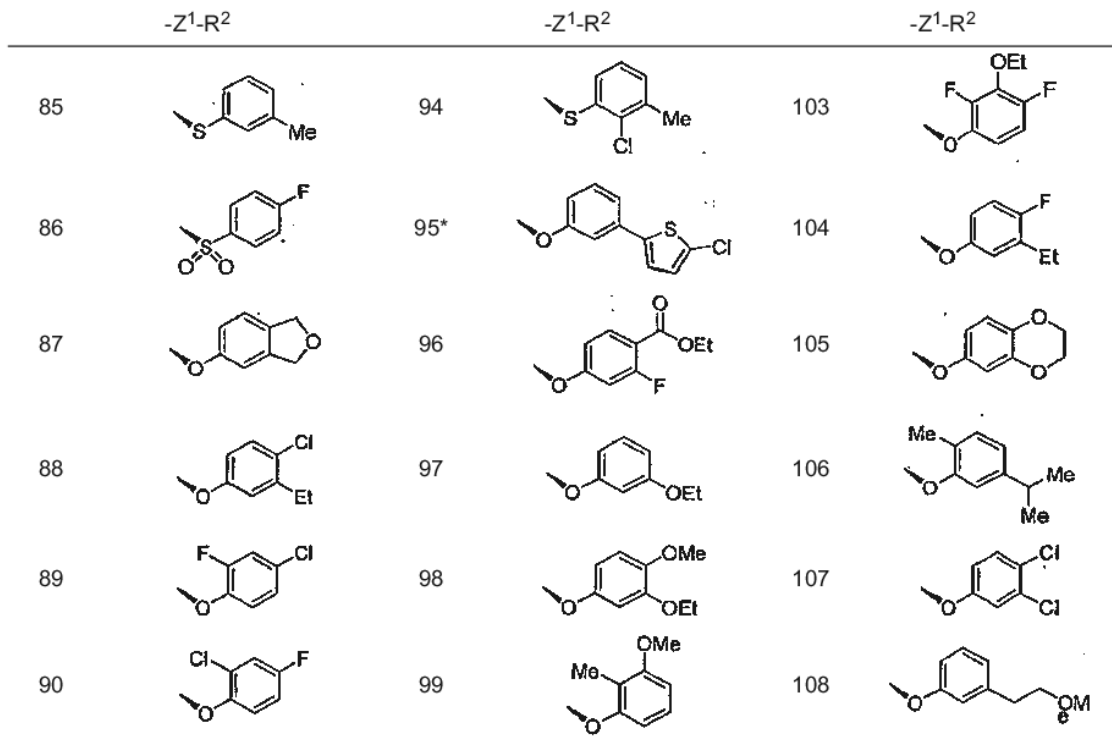
	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>		-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>		-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>
27		36		45	
28		37		46	
29		38		47	
30		39		48	
31		40		49	
32		41		50	
33*		42		51	
34		43		52	
35		44			

\* Solo referencia: no es parte de la invención

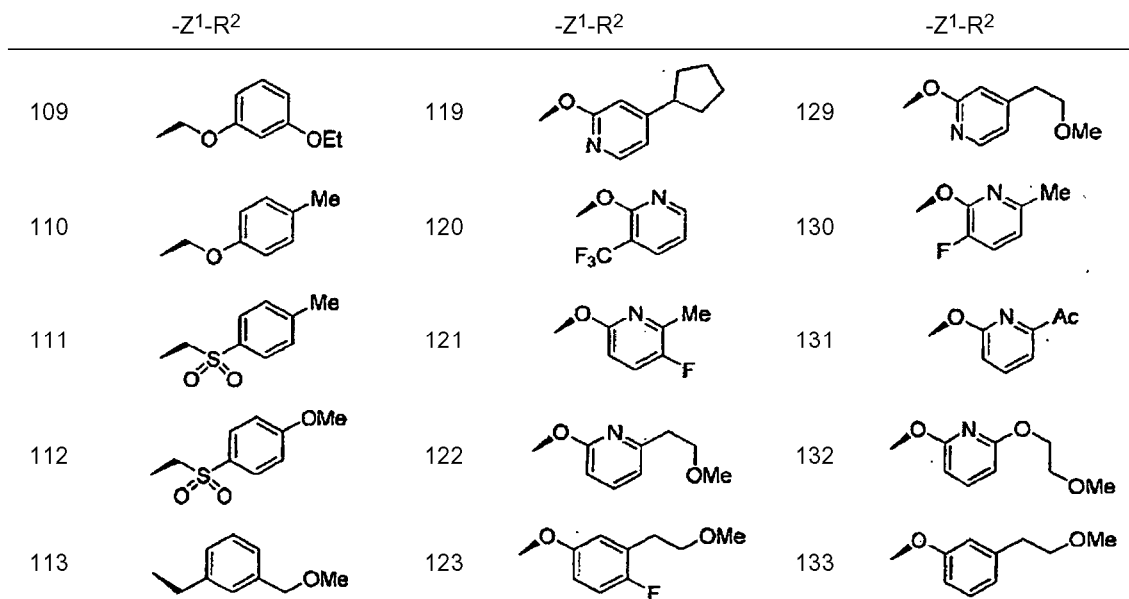
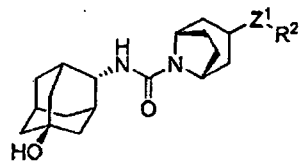


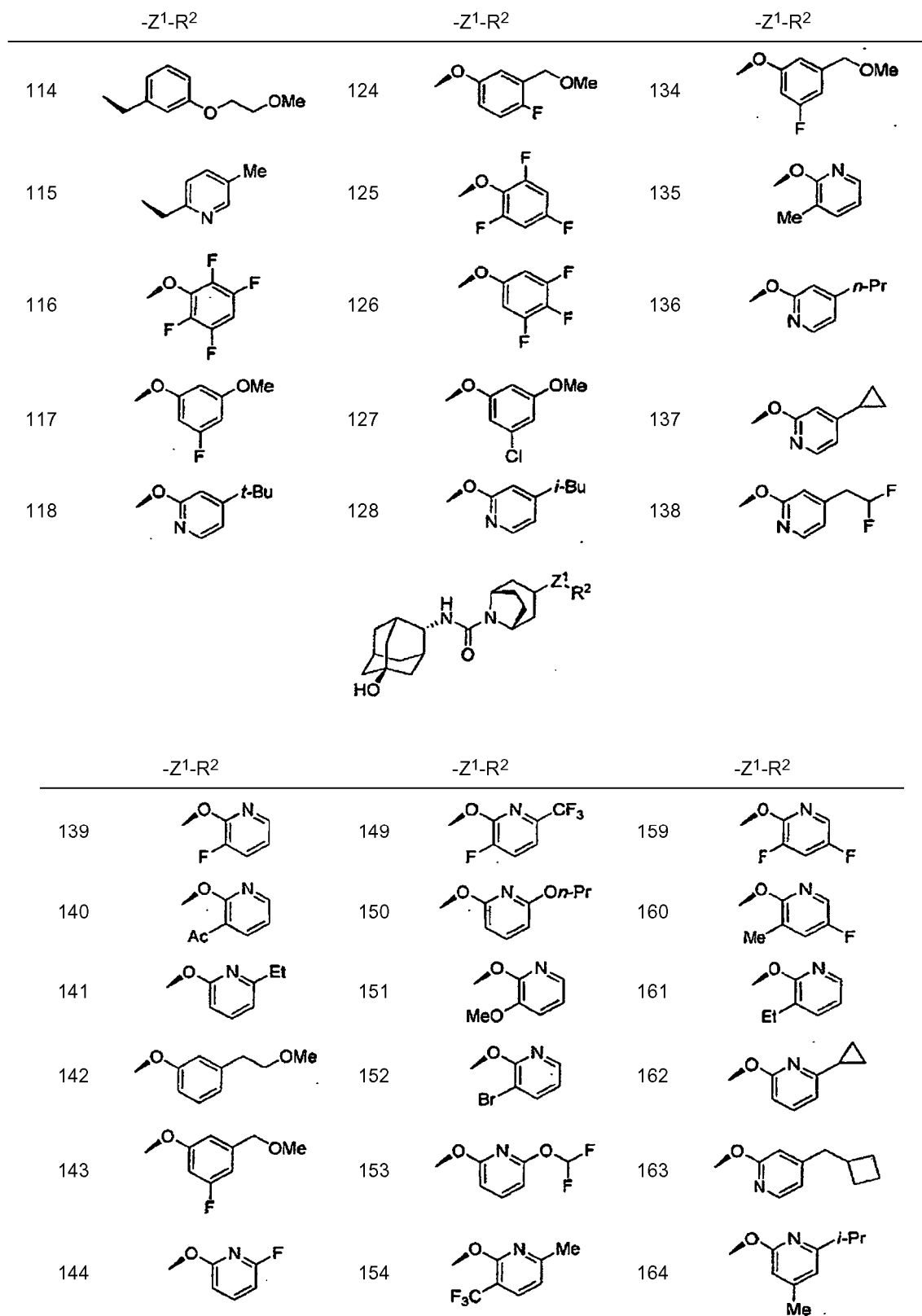
	-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>		-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>		-Z <sup>1</sup> -R <sup>2</sup>
53		63		73	

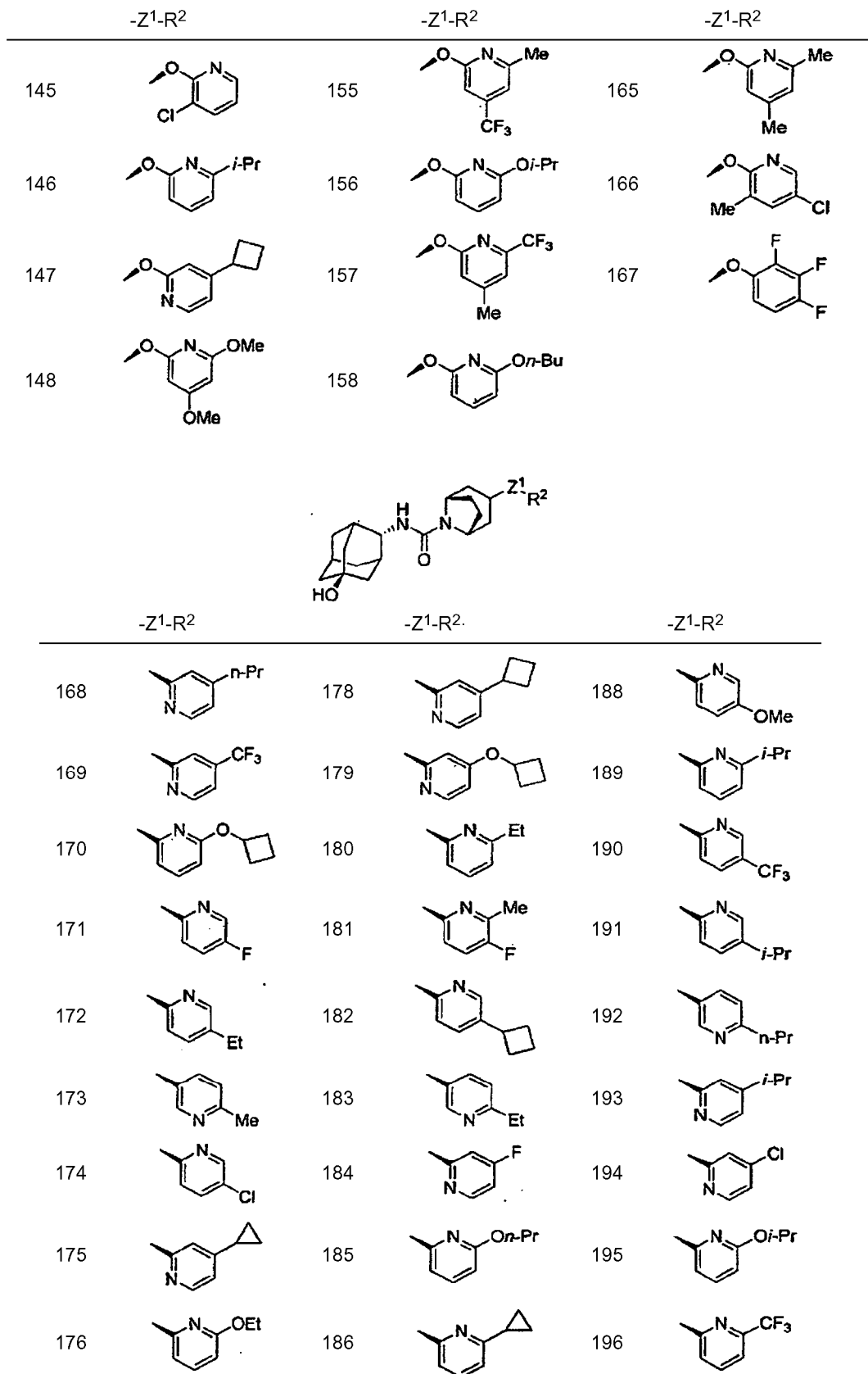


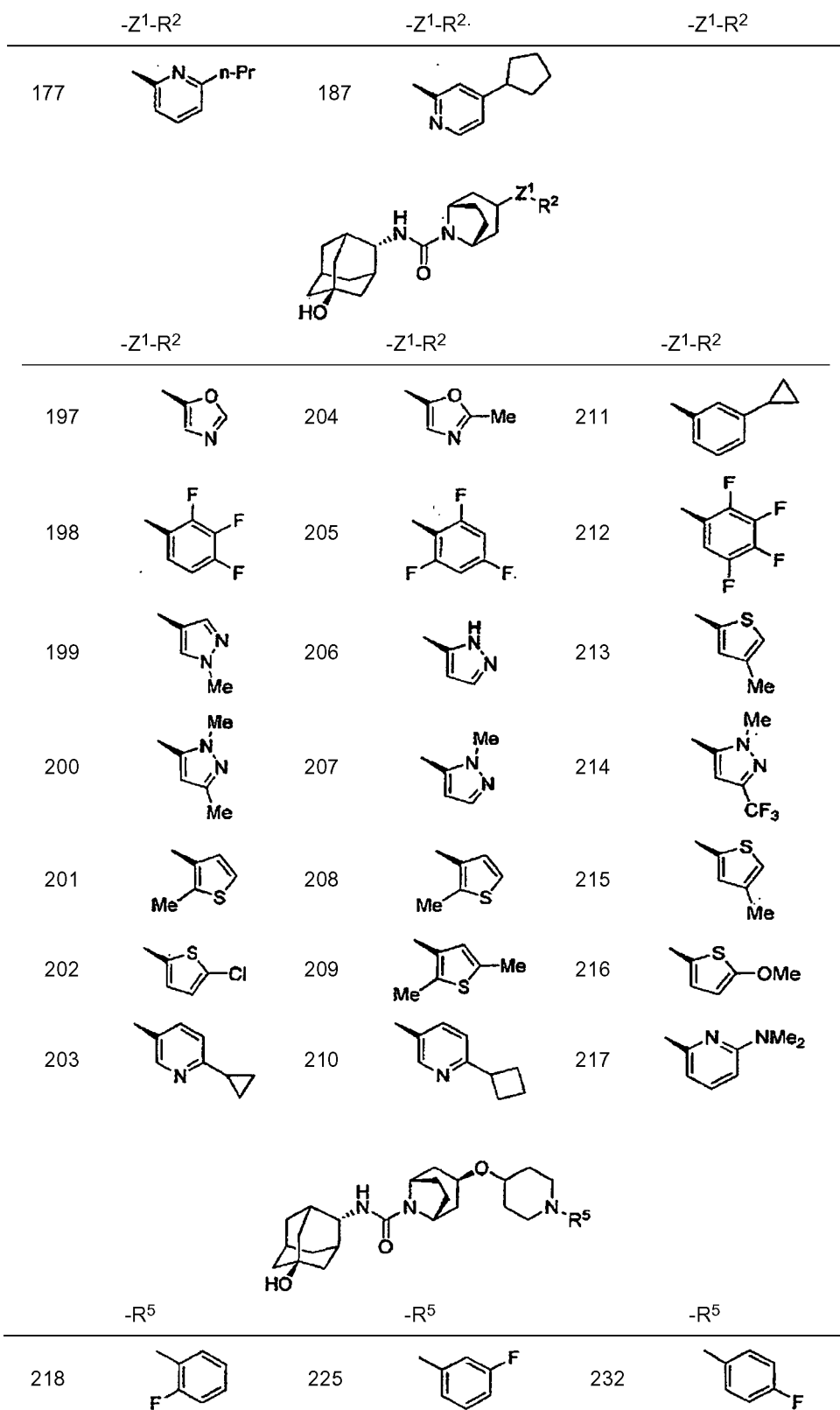


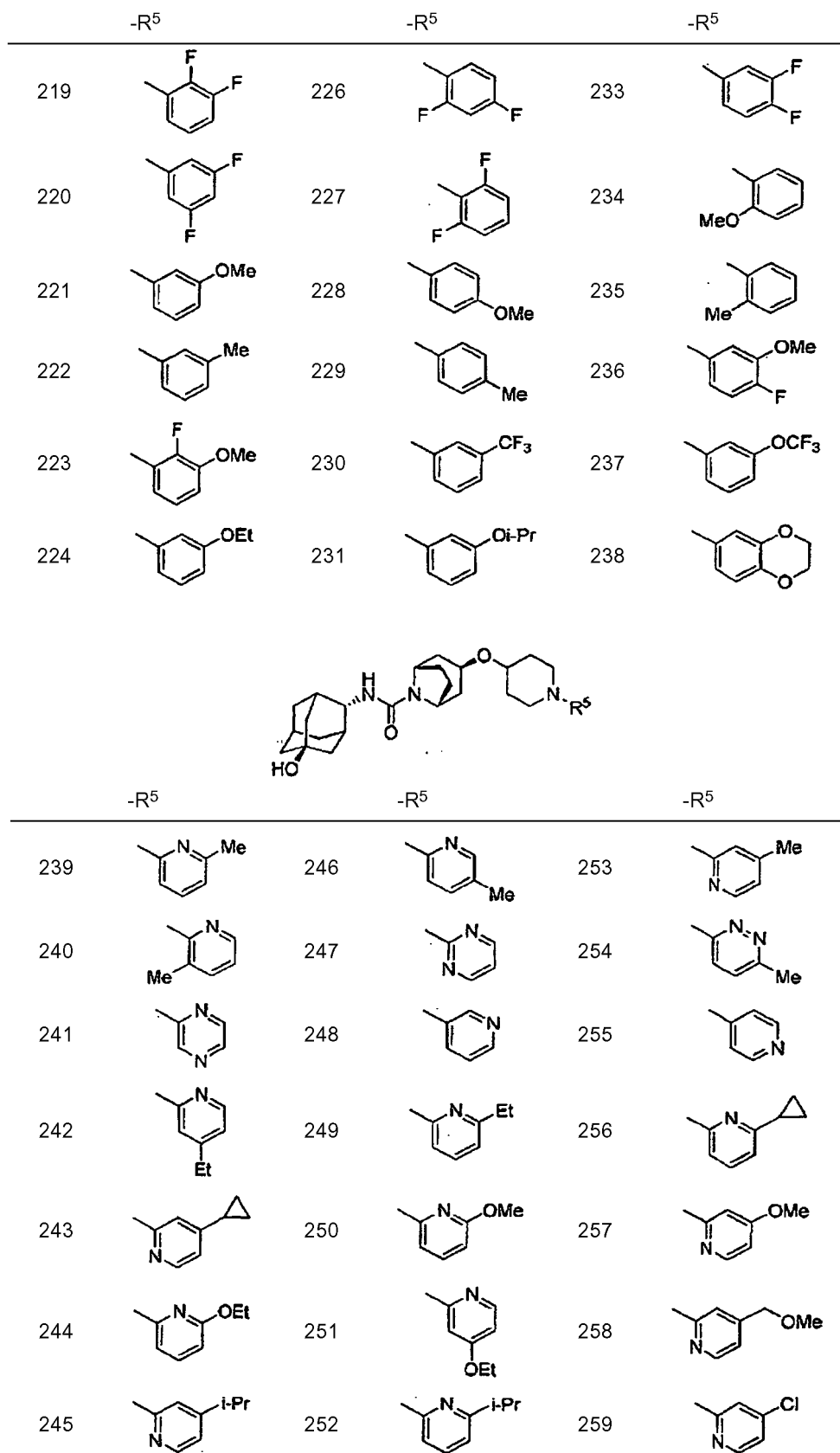
\* Solo referencia: no es parte de la invención











Experimento 1: ensayo de actividad inhibidora contra la actividad de la 11βHSD1 de adipocitos humanos cultivados

5 Se inocularon pre-adipocitos normales humanos (HPrAD-vis, fabricados por Cambrex corporation) en una placa de cultivo celular de 48 pocillos, y se llevó a cabo la inducción de la diferenciación de acuerdo con el Protocolo insertado en el kit. Se cambió el medio a los 9-1 días de la diferenciación por medio D-MEM (0,2 ml; fabricado por GIBCO) que contenía 100 nM de [1,2-<sup>3</sup>H] cortisona (1 μCi/pocillo, fabricado por Muromachi Yakuin), 0,5 % de DMSO, un compuesto de ensayo (para el grupo tratado con el compuesto de ensayo, o DMSO solo para el grupo tratado sin el compuesto de ensayo). La placa se incubó a 37 °C durante 3 horas, y luego se recolectó todo el medio. Como grupo de fondo, se utilizó el medio sin células. El medio se mezcló con acetato de etilo (0,1 ml) en un tubo de Eppendorf. Esta mezcla se removió, y luego se centrifugó además a 5.000 rpm durante un minuto a temperatura ambiente para separar la capa de acetato de etilo (la capa superior). La capa de acetato de etilo (10 μl) se depositó en una placa de aluminio para cromatografía de capa fina (gel de sílice de 60 angstrom, Merck & Co., Inc., denominada de aquí en adelante placa TLC). El disolvente de desarrollo (cloroformo/metanol (90:10, v/v)) se puso en matraces sellados y se desarrolló la placa TLC, y luego se secó a temperatura ambiente. Se expuso una placa de imagen (TR-2040, Fujifilm) a la placa TLC seca durante 16 horas o más. Tras completarse la exposición, se analizó la placa de imagen con un analizador de Bioimagen (BAS2500, Fujifilm) y la radioactividad del [<sup>3</sup>H] en la parte correspondiente a la posición del cortisol que se desarrolló en la placa TLC. Se calculó la actividad inhibidora de un compuesto de ensayo con respecto a la cortisona reductasa de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$20 \quad (\text{actividad inhibidora (\%)}) = 100 \times ((\text{grupo sin compuesto de ensayo}) - (\text{grupo con el compuesto de ensayo})) / ((\text{grupo sin compuesto de ensayo}) - (\text{grupo de fondo}))$$

25 Se calculó el valor de la CI<sub>50</sub> por regresión lineal del valor logarítmico de la concentración del compuesto de ensayo y el valor de la actividad inhibidora, utilizando los datos en 2 puntos que muestran aproximadamente el 50 % de actividad inhibidora. El valor CI<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención con respecto a la cortisona reductasa de la célula adiposa humana está habitualmente en el intervalo de 0,01-1000 nM. Se calculó el valor de la CI<sub>50</sub> de los siguientes compuestos de la presente invención con respecto a la cortisona reductasa de las células adiposas humanas.

30 Los resultados de las mismas se muestran en la Tabla 46.

[Tabla 46]

Ex. N°	CI <sub>50</sub> (nM)	Ex. N°	CI <sub>50</sub> (nM)
2	<1	326	<3
23	<3	336	8,4
34	<1	339	<3
37	1,1	355	12
51	7,8	373	17
67	6,8	378	14
76*	5,5	383	<3
146	16	390	11
192	<3	404	<3
236	<3	409	<3
241	<3	413	<3
306	6,3	427	15
314	19		
* Solo como referencia: no es parte de la invención			

35 A partir de los datos de la Tabla 46, se espera que los compuestos de la presente invención inhiban la producción de cortisol inhibiendo la actividad de la 11βHSD1 en adipocitos humanos como órgano diana.



## Experimento 2: Ensayo de actividad inhibitora con respecto a la cortisona reductasa de adipocitos primarios de ratón

Se empaparon los tejidos adiposos adheridos al mesenterio y alrededor del testículo de diez machos de ratón ICR (9 a 11 semanas de edad, Japan SLC Inc.) (a partir de aquí denominados tejido de grasa visceral) en aproximadamente 100 ml de tampón fosfato (0,20 g/l de KCl, 0,20 g/l de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 8,00 g/l de NaCl, 2,16 g/l de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{TH}_2\text{O}$ , 100 unidades/ml de penicilina (GIBCO), 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de estreptomocina (GIBCO), 250 ng/ml de anfotericina (GIBCO) y se lavaron a temperatura ambiente.

Los tejidos de grasa visceral extirpados se cortaron con tijeras finamente en 5 x 5 mm aproximadamente en medio Eagle modificado de Dulbecco (aproximadamente 50 ml, que contenía 4,5 g/l de D-glucosa y 584 mg/l de L-glutamina, GIBCO) a la que se había añadido colagenasa (tipo II, Sigma), penicilina (GIBCO), estreptomocina (GIBCO) y anfotericina (GIBCO) en una cantidad de tal forma que las concentraciones de las mismas se ajustaban a 1 mg/ml, 100 unidades/ml, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y 250 ng/ml, respectivamente. Luego, la mezcla se agitó a 37 °C durante 30 minutos (aproximadamente a 170 rpm), se filtró a través de una malla de nylon (80S [tamaño del poro: 250  $\mu\text{m}$ ], SANSHIN INDUSTRIAL CO., LTD.), y se recolectó el filtrado (suspensión celular). El filtrado se centrifugó a 1800 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego, se eliminó la capa líquida por decantación para obtener el precipitado. Este precipitado se suspendió en medio Eagle modificado de Dulbecco (30 ml que contenía 4,5 g/l de D-glucosa y 584 mg/l de L-glutamina, GIBCO; de aquí en adelante denominado medio que contenía FBS), al que se había añadido suero fetal bovino (de aquí en adelante denominado FBS, GIBCO), ácido ascórbico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), penicilina (GIBCO), estreptomocina (GIBCO) y anfotericina (GIBCO) en una cantidad tal que las cantidades finales de los mismos se ajustaron al 10 %, 200  $\mu\text{M}$ , 199 unidades/ml, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , y 250 ng/ml, respectivamente, y luego se filtró la suspensión por medio de una malla de nylon (420S [tamaño de poro: 25  $\mu\text{m}$ ] SANSHIN INDUSTRIAL CO., LTD.). Se recolectó el filtrado, y se centrifugó a 1800 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa líquida se eliminó por decantación y el precipitado se suspendió de nuevo en el medio que contenía FBS (30 ml). Esta suspensión se trató por el mismo procedimiento (centrifugación, eliminación de la capa líquida, suspensión en medio que contenía FBS) dos veces más, y se preparó la suspensión (90 ml). Esta suspensión se puso en matraces de cultivo celular (T150, para cultivo celular adherido, Iwaki Glass) en un volumen de 30 ml cada uno, y se incubaron a 37 °C en presencia de un 5 % de  $\text{CO}_2$ . A las 5 o 6 horas tras el comienzo de la incubación, el medio se retiró y la pared del matraz se lavó con al tampón de fosfato mencionado anteriormente (15 ml). El líquido de lavado se eliminó, y se repitió de nuevo el procedimiento de lavado, y se retiró el tampón de fosfato. Se añadió al matraz medio que contenía FBS (30 ml), y la mezcla se incubó a 37 °C bajo presencia de un 5 % de  $\text{CO}_2$ . El día 1 o día 2 tras el comienzo del cultivo, se retiró el medio y la pared del matraz se lavó con tampón fosfato (15 ml) una vez. Se añadió al matraz una solución de tetra acetato de tripsina etilendiamina (de aquí en adelante denominado tripsina-EDTA) (0,05 % de tripsina, 0,53 mM de EDTA 4Na, GIBCO) en tal volumen que las células se empapaban ligeramente, y la mezcla se dejó en reposo a 37 °C durante 5 minutos. Se añadió a esta mezcla el medio que contenía FBS en un volumen de 10 veces al de la solución tripsina-EDTA y luego se obtuvo la suspensión celular.

Las células de la suspensión celular se contaron con una cámara de recuento, y se diluyó la suspensión celular con medio que contenía FBS de forma que la concentración de las células se ajustó a  $1,4 \times 10^5$  células/ml. La dilución celular así obtenida se puso en una placa de 48 pocillos (para cultivo adherente, Iwaki Glass) en una cantidad de 300  $\mu\text{l}$  por pocillo, y se incubó la placa a 37 °C en presencia de un 5 % de  $\text{CO}_2$  durante 1 o 2 días. El medio se retiró de cada pocillo de la placa de 48 pocillos, y se añadió un medio que contenía FBS (300  $\mu\text{l}$ , que contenía 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de insulina (Sigma), 0,25  $\mu\text{M}$  de dexametasona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 0,5 mM de 3-isobutil-1-metil-xantina (Sigma) y 5  $\mu\text{M}$  de 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina  $\text{J}_2$  (Cayman)) a cada pocillo y luego se incubó la placa a 37 °C en presencia de un 5 % de  $\text{CO}_2$  durante 3 días. Luego se eliminó el medio de cada pocillo, y se le añadió además el medio que contenía FBS (300  $\mu\text{l}$ , que contenía 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de insulina y 5  $\mu\text{M}$  de 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina  $\text{J}_2$ ), y se cultivó la mezcla durante 2 días. Luego, el medio de cada pocillo se eliminó, y se añadió a cada pocillo medio que contenía FBS (300  $\mu\text{l}$ , que contenía 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de insulina y 5  $\mu\text{M}$  de 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina  $\text{J}_2$ ), y se cultivó durante 2 días.

El medio de adipocitos que se diferenció e indujo como se ha mencionado anteriormente se reemplazó con 0,2 ml de medio D-MEM (Gibco) que contenía 100 nM [1,2- $^3\text{H}$ ] cortisona (1  $\mu\text{Ci}/\text{pocillo}$ , Muromachi Yakuhin), 0,5 % de DMS, los compuestos de ensayo (grupo de compuestos de ensayo con aditivo, DMSO solo para el grupo de compuestos de ensayo libres de aditivo). Tras la incubación a 37 °C durante 3 horas, se recolectó el medio completo. En un grupo de fondo, se utilizó un medio sin células. El medio se mezcló con acetato de etilo (0,1 ml) en un tubo de Eppendorf. Esta mezcla se removió, y se centrifugó a 5.000 rpm durante 1 minuto a temperatura ambiente para eliminar el acetato de etilo (la capa superior). El acetato de etilo se aplicó en la placa de aluminio para cromatografía de capa delgada (gel de sílice de 60 Angstroms, Merck & Co., Inc., a partir de ahora denominada placa TLC). Se añadió el disolvente de desarrollo (cloroformo/metanol = 90:10, v/v) en un matraz sellado y la placa TLC se desarrolló y se secó a temperatura ambiente. A la placa TLC se expuso una placa de imágenes (TR-2040, FUJIFILM Corporation) durante 16 horas o más. Después de completarse la exposición, se analizó la placa de imagen con un analizador de bioimágenes (BAS 2500, FUJIFILM Corporation) y se midió la radioactividad [ $^3\text{H}$ ] en la parte de la placa TLC, que era una posición de desarrollo de cortisol. Las actividades inhibitoras de la actividad reductora de cortisona de los productos de ensayo se calcularon de la manera siguiente.

$$(\text{actividad inhibidora (\%)}) = 100 \times ((\text{grupo sin compuesto de ensayo}) - (\text{grupo con el compuesto de ensayo})) / ((\text{grupo sin compuesto de ensayo}) - (\text{grupo de fondo}))$$

Se calculó el valor de la CI<sub>50</sub> por regresión lineal del valor logarítmico de la concentración del compuesto de ensayo y la actividad inhibidora, utilizando los datos en 2 puntos que muestran aproximadamente el 50 % de actividad inhibidora. Se midió el valor CI<sub>50</sub> de los siguientes compuestos de la presente invención contra la cortisona reductasa de las células adiposas de ratón. Los resultados de los mismos se muestran en la Tabla 47.

[Tabla 47]

10

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)
5	7,0	324	<3
19	20,5	342	<3
42	15,9	353	7,9
49	1,0	364	7,7
60	15,8	367	<3
145	6,2	400	<3
240	17	407	4,1
307	<1	423	<3
309	4,1	428	<3
311	8,8	431	27
316	18		

Experimento 3: Administración de un inhibidor 11βHSD1 en un modelo de ratón de diabetes/obesidad

Se puede llevar a cabo la evaluación farmacológica de inhibidores 11βHSD1 obtenida por un método desvelado en los Ejemplos en el modelo de ratón de diabetes/obesidad con el procedimiento siguiente.

Cuando se alimentaron ratones C57BL/6J (CLEA Japan Inc.) con una dieta alta en grasa (D-12492, Research Diets Inc.) durante un periodo de 2 semanas a 8 meses, se indujo hiperglucemia, hiperinsulinemia, tolerancia anormal a la glucosa, y obesidad. Al modelo de ratón diabetes/obesidad se le administró un inhibidor 11βHSD1 (0,1 – 100 mg por 1 kg de peso corporal, disolvente: solución de 0,5 % de metil celulosa nº 400 (Nacalai Tesque Ltd.)) una o dos veces al día por medio de un tubo oral. A las 1 a 8 semanas tras la administración, se recolectó sangre venosa de los sujetos ratones, y se midieron las concentraciones de glucosa e insulina contenidas en el suero o plasma. Cuando se llevó a cabo el ensayo de tolerancia a la glucosa oral, se administró una solución de glucosa al 20-30 % en una cantidad de 10 ml por 1 Kg de peso corporal por ratón, que se había dejado en ayunas durante 18 horas o más, entonces se tomó seriadamente sangre de la vena de la cola durante un periodo de 15 minutos a 3 horas tras la administración. A partir del cambio, según el tiempo, de la glucosa e insulina contenidas en la sangre, se calculó el área bajo la curva de concentración en la sangre- tiempo (AUC). Como grupo de control se llevaron a cabo los mismos procedimientos en un grupo en los que se administró una solución contenía solo metilcelulosa en vez de la metilcelulosa que contenía el inhibidor 11βHSD1. Confirmando que el nivel de glucosa en la sangre, el nivel de insulina y el valor de la AUC en el grupo tratado con el compuesto de ensayo era estadísticamente significativamente menor que los del grupo de control, se puede estimar que el compuesto de ensayo muestra una actividad de mejora de la diabetes y una actividad de mejora de la resistencia a la insulina.

Además, midiendo al peso corporal de los ratones durante el ensayo, se confirmó que el grupo tratado con el compuesto era estadísticamente significativamente menor que el del grupo de control, entonces se puede estimar que el compuesto de ensayo tiene actividad anti-obesidad.

Además, se midió el peso de la grasa visceral, es decir, grasa mesentérica, grasa alrededor del epidídimo, grasa retroperitoneal, de los ratones de ensayo tras la administración. Confirmando que el peso de cada grasa en el grupo del compuesto de ensayo era estadísticamente significativamente menor que los del grupo control, se puede estimar que el compuesto de ensayo tiene actividad inhibidora de acumulación de grasa visceral o actividad reductora de la grasa visceral.

## Experimento 4: Ensayo de natación forzada en rata

5 En el ensayo de natación forzada utilizando ratas macho SD: Crl (peso corporal: 180-300 g, Charles River Laboratories Japan Inc.), se observó el estado de incapacidad del comportamiento de escape de la natación en el segundo intento tras el primer intento (de entrenamiento), cuyo estado se parece al estado de depresión. Entonces, cuando se administraba el compuesto de la presente invención a los ratones una o varias veces antes del segundo intento, se midió el tiempo de escape (tiempo de natación) durante el segundo intento, por el que se estimó el efecto anti-depresivo (depresión, manía depresiva).

## 10 Experimento 5: Actividad de aumento de la función cognitiva en ratón en el ensayo de reconocimiento de un objeto

15 En el nuevo ensayo de reconocimiento de un objeto que se utilizaron ratones S1c: dd Y (13-15 g, machos, Japn SLC Inc.), se observó la disminución de memoria con respecto a un objeto familiar dependiendo del intervalo de tiempo entre el primer intento (entrenamiento) y el segundo intento (ensayo). Cuando el segundo intento se llevó a cabo 24 horas después del primer intento, se observaba un marcado olvido.

20 Se administró por vía oral y repetidamente el compuesto de la presente invención del Ejemplo 38 a los ratones durante 4 días, y luego se hizo el primer intento en este ratón, y se evaluó la capacidad de retención en la memoria de los ratones en el segundo intento tras 24 horas del primer intento. Como resultado, el compuesto a una dosis de 10 mg/kg mostró un aumento significativo de la función cognitiva (valor DI: 0,177) al compararse con los ratones del grupo del disolvente (valor DI: 0,097).

$$* \text{Valor DI} = (\text{tiempos de búsqueda nueva} - \text{tiempos de búsqueda familiar}) / (\text{tiempos de búsqueda nueva} + \text{tiempos de búsqueda familiar})$$

25 Los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades fisiológicas como medicamento. Las propiedades fisiológicas incluyen por ejemplo, estabilidad metabólica, y se puede medir la estabilidad metabólica, por ejemplo, por el método desvelado en el Experimento 6 u otros métodos bien conocidos.

## 30 Experimento 6: Ensayo de estabilidad metabólica

35 Se mezcló una solución de 100  $\mu\text{M}$  de un compuesto de ensayo en DMSO (10  $\mu\text{l}$ ) con acetonitrilo (90  $\mu\text{l}$ ). Se diluyó diez veces más con acetonitrilo. A la solución obtenida de esta manera (5  $\mu\text{l}$ ) se añadió una solución cofactor (250  $\mu\text{l}$ , una solución preparada con NADPH (220 mg) y 25 mM de tampón fosfato (pH 7,4, 40,5 ml)) (denominada "solución intermedia").

40 Se prepararon los 2 pocillos de la "muestra reactiva" agitando la dilución intermedia (50  $\mu\text{l}$ ) y la solución de microsomas (50  $\mu\text{l}$ ) y luego incubando la muestra con agitado a 37 °C durante 30 minutos. Se prepararon los 2 pocillos de la "muestra no reactiva" incubando la dilución intermedia (50  $\mu\text{l}$ ) sin añadir la solución de microsomas (preparada con 25 mM de tampón fosfato (pH 7,4, 50 ml), microsomas hepáticos (0,5 ml, humanos o de rata, aproximadamente 20 mg de proteína/ml, fabricado por Xenotech Inc.) de manera similar al anterior).

45 Después de completar la incubación, se añadió metanol (400  $\mu\text{l}$ ) a cada pocillo de la "muestra reactiva" y una "muestra no reactiva". A los pocillos de la "muestra no reactiva" tras la adición de metanol, se añadió la solución de microsomas (50  $\mu\text{l}$ ), y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos o más.

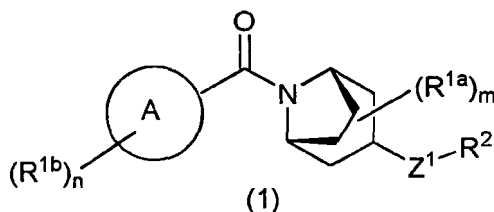
50 Cada pocillo se sometió a desproteínación, y se dejó en reposo a 4 °C durante una hora. Luego se analizó el sobrenadante centrifugado por CL-EM/EM (HLPC fabricado por Agilent Technology, Inc., y API3000 fabricado por MDS Sciex Inc.). Se midieron el total de 4 pocillos de los 2 pocillos de "muestra reactiva" y los dos pocillos de la "muestra no reactiva", y se calculó la media aritmética del pico del área de cada cromatografía. Se calculó el aclaramiento del compuesto (ml/min/mg de proteína) por la siguiente ecuación:  $-\text{Ln}(\text{media aritmética de "muestra reactiva"} / \text{media aritmética de "muestra no reactiva"}) / 30 / 0,1$ .

55 **Aplicabilidad industrial**

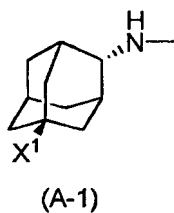
El compuesto de la presente invención es útil como inhibidor de 11 $\beta$ HSD1.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



5 donde A es un grupo de la siguiente fórmula (A-1):



R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son iguales o diferentes y cada uno es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

m y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5;

10 X<sup>1</sup> es hidroxilo o aminocarbonilo;

Z<sup>1</sup> es un enlace sencillo, átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO<sub>2</sub>- o -N(R<sup>3</sup>)-;

15 R<sup>2</sup> es ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> o amino cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; con la condición de que si R<sup>2</sup> es ciano y amino cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, entonces Z<sup>1</sup> es un enlace sencillo; R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 donde el grupo sustituyente en el arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de halógeno,

(2) ciano,

(3) hidroxilo,

30 (4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con

(a) 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) alcoxi C<sub>1-4</sub>,

(c) carboxi,

35 (d) alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>,

(e) aralquilo alcóxicarbonilo C<sub>7-16</sub>,

(f) mono o di-alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>,

(g) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros, o

(h) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),

40

(5) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,

(6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

(7) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,

(8) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,

45 (9) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,

(10) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,

(11) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

(a) 1 a 3 átomos de halógeno,

50 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),

- (c) carboxi,  
 (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (e) aralquilocarbonilo C<sub>7-16</sub>,  
 (f) mono o di-alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
 5 (g) aminocarbonilo cíclico de 5 a 7 miembros, o  
 (h) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

- (12) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (13) carboxi,  
 10 (14) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (15) aminocarbonilo;

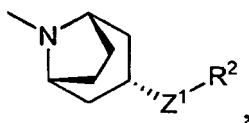
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde m y n son 0 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de una de las reivindicaciones 1 o 2, donde X<sup>1</sup> es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 4. El compuesto de una de las reivindicaciones 1 o 2, donde X<sup>1</sup> es aminocarbonilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Z<sup>1</sup> tiene la siguiente configuración en fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Z<sup>1</sup> es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO<sub>2</sub>- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde Z<sup>1</sup> es un átomo de oxígeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el grupo sustituyente en el arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 (1) un átomo de halógeno,  
 (2) ciano,  
 (3) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con

- 45 (a) 1 a 3 átomos de halógeno, o  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno)), y

(4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con

- 50 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub>),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de halógeno,  
 (2) ciano,  
 (3) hidroxilo,  
 (4) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 5 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 (c) carboxilo,  
 (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
 10 (e) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- (5) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (7) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
 15 (8) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (9) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (10) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (11) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 20 (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
 (c) carboxilo,  
 (d) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
 25 (e) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- (12) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (13) carboxilo,  
 (14) alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 30 (15) aminocarbonilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en:
- (1) un átomo de halógeno,  
 35 (2) ciano,  
 (3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 40 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
 (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y
- (4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,  
 45 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) o  
 (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:
- 50 (I) R<sup>2</sup> es aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- (1) un átomo de halógeno,  
 55 (2) ciano,  
 (3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno, o  
 60 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- (4) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (5) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno, o  
 65 (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(II) R<sup>2</sup> es heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) un átomo de halógeno,
  - (2) ciano,
  - (3) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 10
- (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o
  - (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y
- 15
- (4) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
  - (a) 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (b) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o
  - (c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es
- (1) alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con
- 25
- (a) ariloxi C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
  - un átomo de halógeno,
  - alquilo C<sub>1-4</sub>, o
  - alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- 30
- (b) ariltio C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
  - un átomo de halógeno, o
  - alquilo C<sub>1-4</sub>),
- 35
- (c) arilsulfonilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con
  - un átomo de halógeno,
  - alquilo C<sub>1-4</sub>, o
  - alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- 40
- (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
  - (e) alcoxi C<sub>1-4</sub>, o
  - (f) aralquiloxi C<sub>7-14</sub>),
- 45
- (2) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
  - (3) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 50
- (a) un átomo de halógeno,
  - (b) ciano,
  - (c) hidroxilo,
  - (d) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 55
- 1 a 3 átomos de halógeno,
  - alcoxi C<sub>1-4</sub>,
  - carboxi,
  - alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, o
  - cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- 60
- (e) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,
  - (f) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
  - (g) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>,
  - (h) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
  - (i) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
  - (j) mono o di-alquilsulfonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,
  - (k) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 65

- 5 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),  
carboxilo,  
alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, o  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- 10 (l) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,  
(m) carboxi,  
(n) alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
(o) aminocarbonilo),
- (4) aralquilo C<sub>7-16</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 15 (a) un átomo de halógeno,  
(b) ciano,  
(c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 20 1 a 3 átomos de halógeno,  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o  
alcoxi C<sub>1-4</sub>),
- 25 (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, y  
(e) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 30 1 a 3 átomos de halógeno, o  
alcoxi C<sub>1-4</sub>)),
- (5) heterociclo,  
30 (6) alquilo C<sub>1-6</sub> heterocíclico,  
(7) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 35 (a) un átomo de halógeno,  
(b) ciano,  
(c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
- 40 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),
- 45 (d) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
(e) cicloalquilalcoxi C<sub>3-6</sub>,  
(f) mono o di-alquilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
(g) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- 50 1 a 3 átomos de halógeno,  
alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y
- 55 (h) alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>),
- (8) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>), o  
(9) amino cíclico de 5 a 7 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R<sup>2</sup> es
- 60 (1) arilo C<sub>6-10</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 65 (a) un átomo de halógeno,  
(b) ciano,  
(c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con



1 a 3 átomos de halógeno, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>),

- 5 (d) alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (e) mono o di-alquilcarbonilamino C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>,  
 (f) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con

1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno)),

- 10 (g) alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (h) carboxi,  
 (i) alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, y  
 (j) aminocarbonilo), o

(2) heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros (en el que el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 20 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) ciano,  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub> (en el que el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con

1 a 3 átomos de halógeno, o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), y

- 25 (d) alquilo C<sub>1-4</sub> (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o alcoxi C<sub>1-4</sub>)),

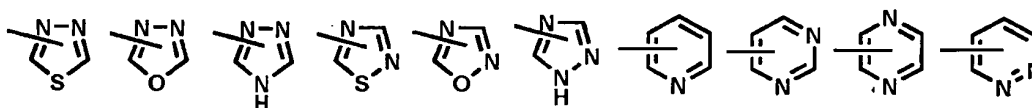
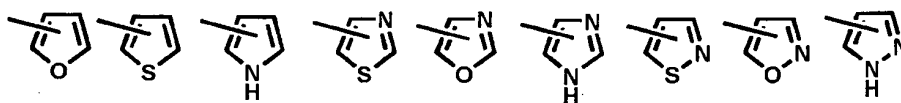
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es heterociclo opcionalmente sustituido.

35 15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R<sup>2</sup> es 4-piperidinilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

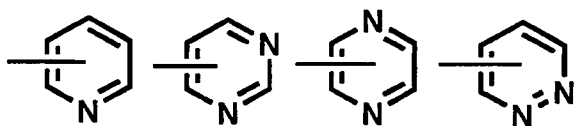
16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, donde R<sup>2</sup> es heterociclo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde el resto heteroarilo del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros y el heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup>, el grupo sustituyente heteroarilo del heterociclo en R<sup>2</sup> y el resto heteroarilo del grupo sustituyente heteroariloxi del alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> son heteroarilos seleccionados entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



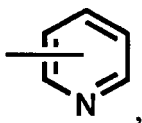
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 18. El compuesto de la reivindicación 17, donde el resto heteroarilo del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros y el heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> y el resto heteroarilo del grupo sustituyente heteroariloxi del alquilo C<sub>1-6</sub> en R<sup>2</sup> son heteroarilos seleccionados entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde el resto heteroarilo del heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros y el heteroarilo mono o policíclico de 5 a 12 miembros-alquilo  $C_{1-6}$  en  $R^2$  y el resto heteroarilo del grupo sustituyente heteroariloxi del alquilo  $C_{1-6}$  en  $R^2$  son heteroarilos de la siguiente fórmula:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^3$  es
- 10 (1) un átomo de hidrógeno,  
(2) alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con
- (a) ariloxi  $C_{6-10}$ ,  
(b) heterociclo saturado, o  
(c) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ),
- 15 (3) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  
(4) heterociclo saturado,  
(5) aralquilo  $C_{7-16}$ , o  
(6) heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros-alquilo  $C_{1-6}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 21. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-Exo)-3-(4-fluorofenoxi)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 22. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-Exo)-N-[(E)-5-carbamoiladamantan-2-il]-3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-Endo)-N-[(E)-5-carbamoiladamantan-2-il]-3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 24. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-Endo)-3-(4-fluorofenoxi)-N-[(E)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 25. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-Endo)-3-[(5-fluoro-2-piridinil)oxi]-N-[(2S,5R)-5-hidroxiadamantan-2-il]-8-azabicyclo-[3,2,1]octano-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
26. Un medicamento, que comprende como principio activo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de la diabetes tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, hiperglucemia, resistencia a la insulina, anormalidad del metabolismo lipídico, hipertensión, arteriosclerosis, angioestenosis, obesidad, síndrome de Cushing, síndrome de Cushing subclínico, glaucoma, osteoporosis, síndromes metabólicos enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, trastorno cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, ansiedad o manía depresiva.
- 45 28. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención y/o tratamiento de la diabetes tipo II, tolerancia anormal a la glucosa, hiperglucemia, resistencia a la insulina, anormalidad de metabolismo lipídico, hipertensión, arteriosclerosis, angioestenosis, obesidad, síndrome de Cushing, síndrome de Cushing subclínico, glaucoma, osteoporosis, síndromes metabólicos enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, trastorno cognitivo,
- 50 glaucoma, osteoporosis, síndromes metabólicos enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, trastorno cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión, ansiedad o manía depresiva.