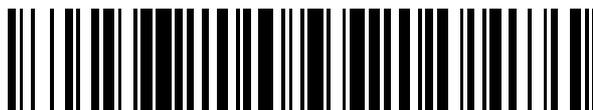


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 952**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2013 PCT/EP2013/055548**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13139730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2013 E 13709473 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2827870**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

19.03.2012 IT MI20120424

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra, 9
20900 Monza (MB, IT)**

72 Inventor/es:

**STASI, LUIGI PIERO y
ROVATI, LUCIO CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 587 952 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos

- 5 La invención se refiere a derivados de 2-azabicyclo[4.1.0]heptano novedosos y a su uso como agentes farmacéuticos. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de esos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y a su uso como antagonistas dobles de los receptores de orexina 1 y orexina 2.

10 **Antecedentes de la invención**

La señalización de orexina (o hipocretina) está mediada por dos receptores y dos antagonistas peptídicos. Los dos péptidos de orexina (orexina A y orexina B), a continuación en el presente documento denominados orexinas, se unen a dos receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina 1 y orexina 2. El receptor de orexina 1 es selectivo a favor de orexina A, mientras que el receptor de orexina 2 se une a ambas orexinas con afinidades similares. Las orexinas son productos de escisión del mismo gen, la prepro-orexina. En el sistema nervioso central, las neuronas que expresan la prepro-orexina, el precursor a partir del cual se produce la orexina, se encuentran en el núcleo perifornical, el hipotálamo dorsal y el hipotálamo lateral (C. Peyron *et al.*, *J. Neurosci.*, 1998, 18(23), 9996–10015). Las células orexinérgicas de estos núcleos se proyectan a muchas áreas del cerebro, extendiéndose rostralmente hasta los bulbos olfativos y caudalmente hasta la médula espinal (van den Pol, A.N. *et al.*, *J. Neuroscience.*, 1999, 19(8), 3171–3182).

La amplia distribución en el SNC de las proyecciones de orexina y de neuronas que expresan receptores de orexina sugiere la participación de las orexinas en varias funciones fisiológicas, que incluyen la alimentación, la ingesta de líquidos, el despertar, el estrés, la recompensa, el metabolismo y la reproducción (T. Sakurai, *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(3), 171–181). La necrosis dirigida de células que expresan prepro-orexina sugiere que los papeles más importantes desde el punto de vista fisiológico de las orexinas probablemente sean los efectos sobre el despertar, la alimentación y el metabolismo (J. Hara *et al.*, *Neuron*, 2001, 30, 345–354). Una prominente proyección neuronal de orexina a través del nervio vago probablemente media en los efectos centrales de la orexina sobre los parámetros cardíacos (W.K. Samson *et al.*, *Brain Res.*, 1999, 831, 248–253; T. Shirasaka *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, R1780–R1785; C.–T. Chen *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 2000, 278, R692–R697), la secreción de ácido gástrico y la motilidad gástrica (A.L. Kirchgessner y M.–T. Liu, *Neuron*, 1999, 24, 941–951; N. Takahashi *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 254, 623–627).

Varios conjuntos de pruebas indican que el sistema de orexina es un importante modulador del despertar. Los roedores que recibieron orexinas por vía intracerebroventricular permanecieron más tiempo despiertos (Piper *et al.*, *J. Neurosci.* 2000, 12, 726–730). Los efectos mediados por las orexinas sobre el despertar se han vinculado con las proyecciones neuronales de las orexinas a neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar (TMN) (Yamanaka *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2002, 290, 1237–1245). Las neuronas del TMN expresan principalmente el receptor de orexina 2, y el receptor de orexina 1 en menor grado. Los roedores cuyo gen de prepro-orexina se ha desactivado, o cuyas neuronas orexinérgicas se han lesionado, muestran una alteración del ciclo de sueño/vigilia similar a la narcolepsia (Chemelli *et al.*, *Cell* 1999, 98, 437–451; Hara *et al.*, 2001, citado anteriormente). Los modelos de narcolepsia en perros han demostrado tener receptores de orexina 2 mutantes o no funcionales (Lin *et al.*, *Cell* 1999, 98, 365–376). La narcolepsia humana parece estar vinculada con una señalización de orexina deficiente, probablemente relacionada con la supresión inmunitaria de neuronas orexinérgicas en el hipotálamo lateral (Mignot *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 68: 686–699; Minot & Thorsby, *New England J. Med.* 2001, 344, 692) o, en casos poco comunes, con mutaciones en el gen de orexina 2 (Peyron *et al.*, *Nature Med.* 2000, 6, 991–997). La divulgación de que las ratas, los perros y los seres humanos tratados con el antagonista doble del receptor de orexina 1/2, ACT–078573 (Brisbare–Roch *et al.*, *Nature Medicine*, 2007, 13, 150–155) presentaban un menor nivel de alerta, junto con signos clínicos y electroencefalográficos (EEG) característicos del sueño proporciona pruebas para respaldar el papel del sistema de orexina en la regulación del despertar, y los estados de sueño y vigilia. Los datos de EEG indican que la orexina 2 puede ser más importante que la orexina 1 en la modulación del sueño y la vigilia (P. Malherbe *et al.*, *Molecular Pharmacology* (2009) 76(3):618–31; C. Dugovic *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 330(1), 142–151). Por tanto, los trastornos del ciclo de sueño–vigilia son dianas probables de la terapia con antagonistas del receptor de orexina 2. Los ejemplos de tales trastornos incluyen trastornos de transición de sueño–vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, alteración del sueño y trastornos del sueño como consecuencia de trastornos neurológicos (por ejemplo, manías, depresiones, depresión maníaca, esquizofrenia y síndromes de dolor (por ejemplo, fibromialgia, dolor neuropático). El sistema de orexina también interacciona con los sistemas de dopamina del cerebro. Las inyecciones intracerebroventriculares de orexinas en ratones aumentan la actividad locomotora, la conducta de aseo y la estereotipificación; estos efectos sobre la conducta se revierten con la administración de antagonistas del receptor de dopamina D2 (Nakamura *et al.*, *Brain Research*, 873(1), 181–7). Por tanto, los moduladores de orexina 2 pueden ser útiles para tratar diversos trastornos neurológicos; por ejemplo, agonistas o reguladores por incremento para tratar la catatonía, antagonistas o reguladores por disminución para tratar la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la ansiedad, el delirio y las demencias. Pruebas recientes indican un papel de la orexina en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Kang *et al.*, *Science Express*, 2009, 1–10). Se demostró que los niveles de fluidos intersticiales cerebrales de amiloide beta fluctuaban

durante el día tanto en seres humanos como en roedores, y la privación de sueño en los roedores condujo a aumentos significativos en los niveles de fluidos intersticiales cerebrales de amiloide beta. La infusión de un antagonista doble de orexina a roedores suprimió los niveles intersticiales de amiloide beta y eliminó la variación diurna natural de amiloide beta. La reducción de los niveles de amiloide beta en fluido intersticial se correlaciona con una reducción de la formación de placa amiloide, un rasgo distintivo de la enfermedad de Alzheimer, y, en consecuencia, la regulación del tiempo de sueño podría inhibir potencialmente la agregación de amiloide beta y ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Las neuronas de orexina se proyectan a muchas regiones del cerebro asociadas con la función de recompensa (T. Sakurai, citado anteriormente), y la investigación, centrada en modelos animales de ingesta de fármacos, recompensa y reanudación, ha expandido el vínculo entre el sistema de orexina y la adicción. Un conjunto exhaustivo de datos sugiere que los fármacos adictivos activan el sistema de orexina, lo que a su vez potencia la recompensa farmacológica o la búsqueda de drogas (G. Aston-Jones *et al.*, *Neuropharmacology*, 2009, 56 (Suppl 1) 1 12–121. Por tanto, se han demostrado interacciones entre la nicotina (J. K. Kane *et al.*, *Endocrinology*, 2000, 141 (10), 3623–3629; J. K. Kane *et al.*, *Neurosci. Lett*, 2001, 298(1), 1–4), la morfina (D. Georgescu, *et al.*, *J. Neurosci.*, 2003, 23(8), 3106–3111) y las anfetaminas (C. J. Winrow *et al.*, *Neuropharmacology*, 2010, 58(1), 185–94) y el sistema de orexina. Estudios adicionales realizados por varios laboratorios han demostrado una importante relación entre el sistema de orexina y el consumo de etanol. A modo de ejemplo, se demostró que el consumo de etanol en una variedad de rata con preferencia por el alcohol regulaba por incremento el ARNm de orexina en el hipotálamo lateral y que un antagonista del receptor de orexina 1 redujo el operativo que responde al etanol (Lawrence, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 148, 752–759). El tratamiento con un antagonista de orexina 1 ha demostrado disminuir el operativo que responde al etanol (Richards, *et al.*, *Psychopharmacology*, 2008, 199 (1), 109–117). Otros estudios han demostrado una mayor activación de Fos de neuronas de orexina tras la reanudación contextual de la búsqueda de etanol (Dayas, *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 2008, 63 (2), 152–157 y Hamlin, *et al.*, *Neuroscience*, 2007, 146, 525–536). Los estudios también han demostrado un mayor consumo de etanol tras la infusión de orexina en el núcleo paraventricular del hipotálamo o en el hipotálamo lateral (Schneider, *et al.*, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, 37(11), 1858–1865). Estos estudios proporcionan pruebas de que la modulación del sistema de orexina afecta a la preferencia por el alcohol y, por consiguiente, los antagonistas del receptor de orexina probablemente resulten útiles para el tratamiento del alcoholismo.

Se han encontrado orexinas y sus receptores en el plexo mientérico y submucoso del sistema nervioso entérico, donde las orexinas han demostrado aumentar la motilidad *in vitro* (Kirchgessner & Liu, *Neuron* 1999, 24, 941–951) y estimular la secreción de ácido gástrico *in vitro* (Takahashi *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 254, 623–627). Los efectos mediados por las orexinas sobre el intestino pueden estar dirigidos por una proyección a través del nervio vago (van den Pol, 1999, citado anteriormente), ya que la vagotomía o la atropina impiden el efecto de una inyección intracerebroventricular de orexina sobre la secreción de ácido gástrico (Takahashi *et al.*, 1999, citado anteriormente). Los antagonistas del receptor de orexina u otros reguladores por disminución de los sistemas mediados por el receptor de orexina son, por tanto, posibles tratamientos para úlceras, síndrome de intestino irritable, diarrea y reflujo gastroesofágico. El peso corporal también puede verse afectado por la regulación mediada por orexinas del apetito y el metabolismo (T. Sakurai *et al.*, *Cell*, 1998, 92(4), 573–585; T. Sakurai, *Reg. Pept.*, 1999, 85(1), 25–30). Algunos efectos de la orexina sobre el metabolismo y el apetito pueden estar mediados en el intestino, donde, tal como se mencionó, las orexinas alteran la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico. Por tanto, los antagonistas del receptor de orexina probablemente sean útiles en el tratamiento del sobrepeso o la obesidad y estados relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tales como resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina de pecho, hipertensión, falta de aliento, taquicardia, esterilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y de articulaciones, venas varicosas y osteoartritis. A la inversa, los agonistas del receptor de orexina probablemente sean útiles en el tratamiento de bajo peso y estados relacionados, tales como hipotensión, bradicardia, amenorrea y esterilidad relacionada, y trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia. Las orexinas administradas por vía intracerebroventricular han demostrado aumentar la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca en animales (despiertos) libres para moverse (Samson *et al.*, *Brain Res.* 1999, 831, 248–253; Shirasaka *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1999, 277, R1780–R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen *et al.*, *Am. J. Physiol.* 2000, 278, R692–R697), con similares resultados.

Por tanto, los agonistas del receptor de orexina pueden ser candidatos para el tratamiento de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca relacionada con la misma, mientras que los antagonistas del receptor de orexina pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, taquicardia y otras arritmias, angina de pecho e insuficiencia cardíaca aguda.

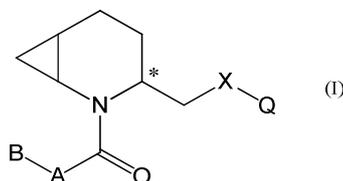
A partir de la anterior discusión, puede observarse que la identificación de antagonistas del receptor de orexina, en una realización moduladores del receptor de orexina 2, será de gran ventaja en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que están mediados a través de estos sistemas de receptores.

Se dan a conocer determinados antagonistas de orexina en las solicitudes de patente PCT: WO2010/0480116, WO2010/051238, WO2006/127550, WO2010/060470, WO2010/060471, WO2003/051368, WO2011/076747 y WO2009/016564. Sin embargo, sigue habiendo la necesidad de contar con potentes antagonistas dobles del receptor de orexina con propiedades farmacéuticas deseables.

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar compuestos de 2-azabiciclo[4.1.0]heptano con actividad antagonista doble en los receptores de orexina 1 y orexina 2.

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que

X es NH u O;

15 Q es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN;

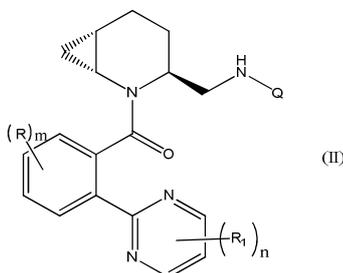
20 A es fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN;

25 B puede asumir significados diferentes de A y es fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN.

30 Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como enantiómeros (S) en el carbono quiral representado con un asterisco (*). En el contexto de la presente invención, se pretende que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (S) de fórmula (I) correspondan, en una realización, a al menos el 90% de e.e. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 95% de e.e. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 99% de e.e.

35 Esta invención incluye, dentro de su alcance de protección, todos los posibles isómeros y mezclas racémicas. Siempre que estén presentes centros de simetría adicionales, esta invención incluye todos los posibles diastereoisómeros y también mezclas relativas.

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en el la que



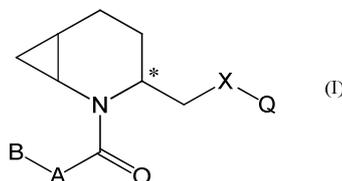
40 X es N-H, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como medicamento; en particular, se refiere a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías en las que se necesita un antagonista de OX1/OX2, tal como el tratamiento de obesidad, trastornos del sueño, trastornos compulsivos, drogadependencia y esquizofrenia.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención de este modo proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que

X es NH u O;

15 Q es un grupo heteroarilo de 5–6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁–C₄, halógeno, haloalquilo C₁–C₄, alcoxilo C₁–C₄, CN;

20 A es fenilo o un grupo heteroarilo de 5–6 miembros, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁–C₄, halógeno, haloalquilo C₁–C₄, alcoxilo C₁–C₄, CN;

B puede asumir significados diferentes de A y es fenilo o un grupo heteroarilo de 5–6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁–C₄, halógeno, haloalquilo C₁–C₄, alcoxilo C₁–C₄, CN.

25 El término “anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros” se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

30 El término “alquilo C₁–C₄” se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec–butilo y terc–butilo. El término “*n*–alquilo C₁–C₄” se refiere a los alquilos no ramificados tal como se definieron anteriormente.

35 El término “alcoxilo C₁–C₄” se refiere a un grupo alcoxilo (o “alquiloxilo”) de cadena lineal o ramificada que tiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono, tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec–butoxilo y terc–butoxilo.

40 El término “halógeno” y su abreviatura “halo” se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando el término “halo” se usa antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, “haloalquilo C_{1–4}” se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo C_{1–4} tal como se definió anteriormente; y el término “haloalcoxilo C_{1–4}” se refiere a grupos tales como trifluorometoxilo, bromoetoxilo, trifluoropropoxilo y otros grupos derivados de grupos alcoxilo C_{1–4} tal como se definió anteriormente.

45 Cualquiera de estos grupos puede estar unido al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “sal” se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánico u orgánico, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con los compuestos originales. Tales sales deben tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínlico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico y p–toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas, tales como N,N–dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina,

60

etilendiamina, meglumaína (N–metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Sales que tienen un anión o catión no fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como productos intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

5 También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de otras sales, incluidas otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

10 Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los cuales reaccionan o a partir de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como “hidrato”. Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse fácilmente en asociación con moléculas de disolvente por cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para proporcionar los correspondientes solvatos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “profármaco” significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Se describen profármacos farmacéuticamente aceptables en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115–130.

25 Profármacos son cualquier portador unido covalentemente que libera un compuesto de estructura (I) *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de manera tal que la modificación se escinde, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, proporcionando el compuesto original. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los cuales los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de la estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (–COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o ser hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano dejando el ácido original o su sal.

35 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

40 A continuación en el presente documento, los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos de productos intermedios en procesos químicos) se denominan “compuestos de la invención”.

45 Los expertos en la técnica apreciarán que, en la preparación del compuesto de la invención o de un solvato del mismo, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula a fin de impedir reacciones secundarias no deseadas. Los expertos en la técnica conocen bien grupos protectores adecuados para su uso según la presente invención y pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, “Protective groups in organic synthesis”, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991) o “Protecting Groups”, de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, 9–fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t–butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc–butildimetilsililo; alquil éteres tales como tetrahidropiraniilo o terc–butilo; o ésteres tales como acetato.

55 Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), puede obtenerse éste, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse a partir del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso de un procedimiento de HPLC quiral.

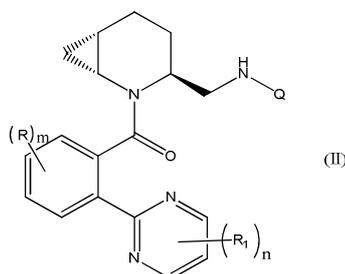
60 La invención sujeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o varios átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), y siendo todos ellos útiles en la obtención de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y siguientes de esta invención generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

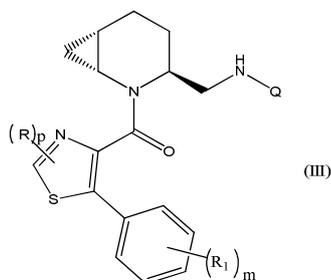
Determinados grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todos de tales isómeros, incluidos racematos, enantiómeros y mezclas de los mismos. Determinados grupos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas de tales formas tautoméricas, incluidas las mezclas.

En general, debe interpretarse que los compuestos o las sales de la invención excluyen aquellos compuestos (si los hubiere) que son tan químicamente inestables, ya sea *per se* o en agua, que son claramente inadecuados para el uso farmacéutico a través de todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral u otra. Tales compuestos los conoce el químico experto. En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la que:



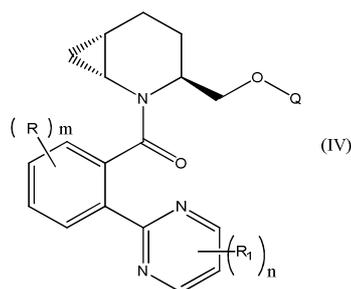
X es N-H, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la que:



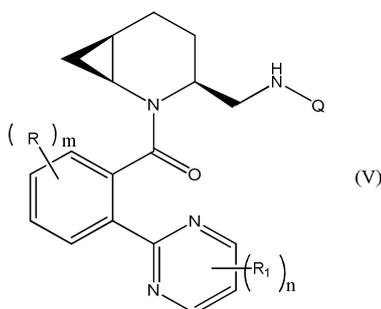
X es N-H, A es un derivado de tiazolilo, B es un derivado de fenilo y X es N-H, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; p es 0 ó 1.

En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la que:



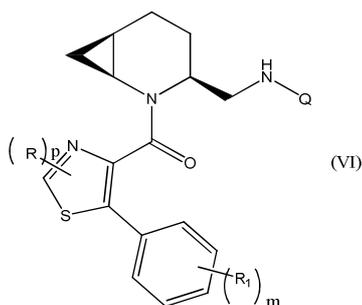
5 X es O, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3.

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (V), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la que:



10 X es N-H, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3.

15 En una quinta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VI), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la que:



20 X es N-H, A es un derivado de tiazolilo, B es un derivado de fenilo y R y R₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; p es 0 ó 1.

25 Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

30 4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonitrilo;

((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;

35 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-

- azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 5 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 10 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonnitrilo;
- 15 3-((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonnitrilo;
- 4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonnitrilo;
- 20 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- (2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 25 ((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- 30 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 3-((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonnitrilo;
- 35 3-((1R,3S,6S)-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonnitrilo;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 40 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 45 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- ((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- 50 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 55 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 60 4-(pirimidin-2-il)-3-((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonnitrilo;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 65 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-

il)metanona;

(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

5

((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;

10

(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

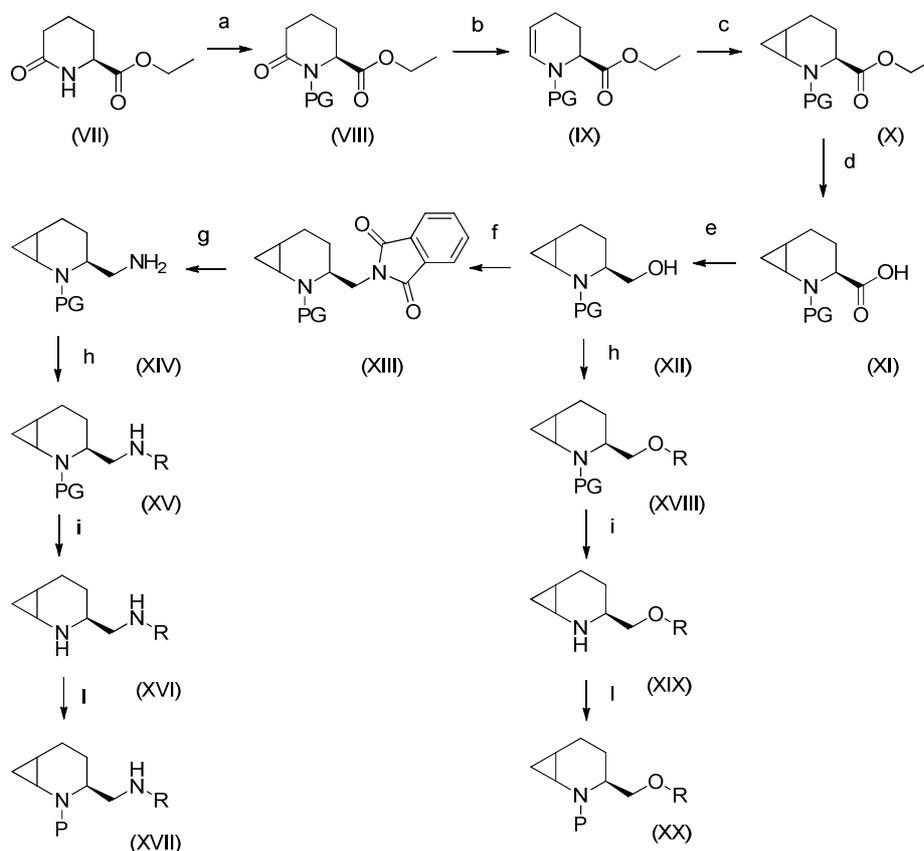
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

15

(2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona; o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas representados en el esquema a continuación:

20



La etapa a) significa introducir un grupo protector, tal como BOC, para obtener un compuesto de fórmula (VIII);

25

la etapa b) significa reducir con un agente reductor adecuado, tal como LiEt_3BH , para obtener un compuesto de fórmula (IX);

la etapa c) significa hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con reactivos adecuados, tales como CH_2I_2 y Et_2Zn , para obtener un compuesto de fórmula (X);

30

la etapa d) significa la hidrólisis de un compuesto de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (XI);

la etapa e) significa reducir con un reactivo apropiado, tal como BH_3 , para obtener un compuesto de fórmula (XII);

35

la etapa f) significa convertir el alcohol con una amina usando un precursor, tal como ftalimida, en condiciones de Mitsunobu, para obtener un compuesto de fórmula (XIII);

la etapa g) significa la desprotección de la ftalimida mediante el uso de un reactivo adecuado, tal como hidrazina, para obtener un compuesto de fórmula (XIV);

- 5 la etapa h) significa añadir un compuesto de fórmula R-X, donde R se define como anteriormente y X es un grupo saliente, a los compuestos de fórmula (XIV) o (XII) para obtener compuestos (XV) y (XVIII), respectivamente;

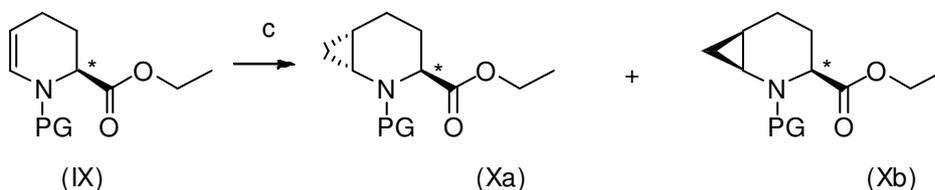
la etapa i) significa escindir el grupo protector (PG), tal como el grupo BOC, de los compuestos de fórmula (XV) y (XVIII) para obtener compuestos de fórmula (XVI) y (XIX), respectivamente;

10

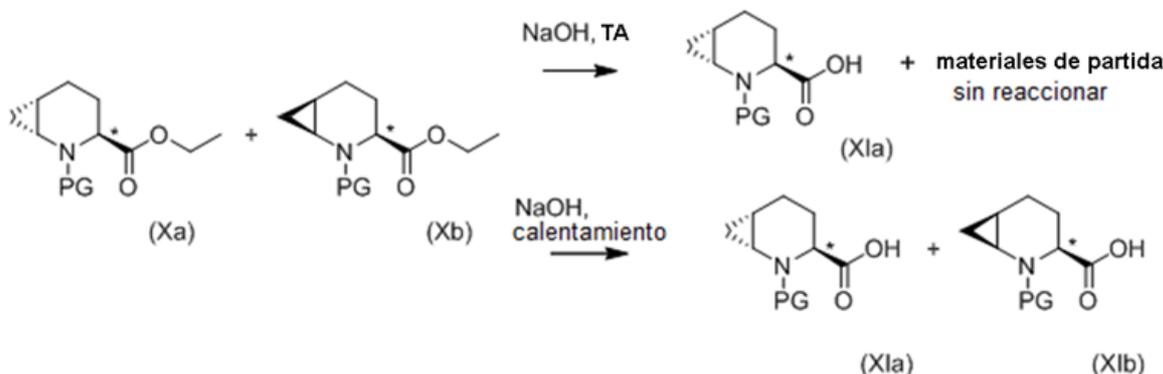
la etapa l) significa hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) y (XIX) con RCOOH o un derivado reactivo del mismo (tal como anhídrido o cloruro de acilo) en presencia de reactivos de acoplamiento en presencia de una base, donde P se define como anteriormente.

- 15 En el compuesto de fórmula (VII) disponible comercialmente, la estereoquímica absoluta del carbono representado por (*) es (S). En consecuencia, la estereoquímica de los productos de fórmula (I) a (VI) se ha asignado razonablemente basándose en la suposición de que se conserva la configuración absoluta en este centro.

20 Durante la etapa c), se forman dos diastereoisómeros; se indican como "trans" (producto Xa) y "cis" (producto Xb) en relación con la estereoquímica del carbono representado con (*).



25 Cuando la hidrólisis (etapa d) se llevó a cabo a temperatura ambiente, se obtuvo principalmente el derivado "trans" (X1a); cuando la hidrólisis se llevó a cabo a mayor temperatura, se obtuvieron los diastereoisómeros tanto "cis" como "trans" (X1b y X1a, respectivamente).



30 El "grupo saliente" es tal como entiende un químico experto, es decir, un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo en, por ejemplo, una reacción de tipo SN2, SN1 o SNAr, tal como un halógeno o un residuo reactivo de un ácido alquil/arilsulfónico, por ejemplo, mesilato, tosilato, triflato.

35 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, en particular como antagonistas de los receptores de orexina 1/orexina 2.

40 Pueden usarse en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con excipientes adecuados, para obtener composiciones farmacéuticas. El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa disolventes, agentes portadores, agentes diluyentes y similares, que se usan en la administración de los compuestos de la invención.

Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante administración parenteral, oral, bucal, sublingual, nasal, rectal y tópica o transdérmica.

45 Las composiciones de esta invención adecuadas para administración oral serán unidades convenientemente diferenciadas, tales como comprimidos, cápsulas, sellos, polvos o gránulos, o como suspensión líquida. Los comprimidos también pueden contener excipientes adecuados usados habitualmente en el campo farmacéutico,

tales como almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, talco, lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, ácido esteárico y manitol.

5 Las composiciones para administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones estériles. Las composiciones para administración tópica pueden formularse convenientemente como cremas, pastas, aceites, ungüentos, emulsiones, espumas, geles, gotas, disoluciones para pulverizar y parches transdérmicos.

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

15 Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr en general el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en los pacientes que necesitan tal tratamiento para la enfermedad, el trastorno o el estado designado. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos de rutina, tales como modelado, estudios o ensayos clínicos de aumento a escala de la dosis, y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o la vía de administración del fármaco, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o el estado, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico a cargo. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en una sola unidad de dosis o en unidades de dosis divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosis adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

30 Una vez producida la mejora en la enfermedad, el trastorno o el estado del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas hasta un nivel en el cual se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

35 Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, tales compuestos son asimismo adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

40 Los compuestos según la fórmula (I) son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema de orexina.

45 Tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de adicciones (en especial, uso, abuso, búsqueda y reanudación de sustancias psicoactivas), de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos relacionados con la alimentación o la bebida.

50 En una realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en trastornos del sueño que comprenden todo tipo de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de desfase horario, síndrome de trabajo a turnos, síndrome de fase del sueño retardada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos (en particular, todo tipo de insomnios, especialmente insomnio primario).

55 En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en disfunciones cognitivas que comprenden déficits en todos los tipos de la atención, el aprendizaje y las funciones de la memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal, sana, joven, adulto o envejecida, y que también se producen de manera transitoria o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

60 En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en trastornos de la alimentación que comprenden disfunción metabólica; control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto-bulimia o anorexia nerviosa.

65 En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en todos los tipos de adicciones (en especial, uso, abuso, búsqueda y reanudación de sustancias psicoactivas), que comprenden todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes

relacionados de tolerancia y dependencia.

Los trastornos de la alimentación pueden definirse como aquellos que comprenden disfunción metabólica; control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto–bulimia o anorexia nerviosa.

5 La ingesta de alimentos modificada patológicamente puede ser el resultado de una alteración del apetito (atracción o aversión por la comida); equilibrio energético alterado (ingesta frente a gasto); percepción alterada de la calidad del alimento (alto contenido de grasas o hidratos de carbono, alta palatabilidad); disponibilidad alterada de alimentos (dieta no restringida o falta de alimento) o alteración del equilibrio de agua. Los trastornos relacionados con la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los otros tipos de ingesta excesiva de fluidos.

10 Los trastornos del sueño incluyen todos los tipos de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de desfase horario; síndrome de trabajo a turnos, síndrome de fase del sueño retardada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

15 Los insomnios se definen como aquellos que comprenden trastornos del sueño asociados con la edad; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio situacional (nuevo entorno, ruidos) o insomnio a corto plazo debido a estrés; pena; dolor o enfermedad. El insomnio también incluye síndromes relacionados con estrés, incluidos trastornos de estrés postraumático así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad, tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo–compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad fóbica y escape.

20 Las adicciones pueden definirse como la adicción a uno o más estímulos reconfortantes, en particular a un estímulo reconfortante. Tales estímulos reconfortantes pueden ser de origen natural o sintético. El uso, el abuso, la búsqueda y la reanudación de sustancias psicoactivas se definen como todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas, y sus componentes relacionados de tolerancia y dependencia.

25 Las disfunciones cognitivas incluyen déficits de todos los tipos de la atención, el aprendizaje y las funciones de la memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o envejecida, y que también se producen de manera transitoria o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

30 Además, cualquier característica descrita en esta invención para los compuestos de fórmula (I) (ya sea para los compuestos mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplica cambiando lo que se tenga que cambiar a los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI).

Sección experimental

35 40 A continuación se detallará la invención por medio de los siguientes ejemplos que se refieren a la preparación de algunos compuestos de la invención y a la evaluación de su actividad contra el receptor de OX1 y de OX2.

45 En el siguiente procedimiento, luego de los materiales de partida, hace referencia típicamente a una descripción. No es necesario que los materiales de partida se hayan preparado a partir de la descripción a la que se hace referencia. La estereoquímica de los ejemplos se ha asignado sobre la suposición de que se conservan los centros de la configuración absoluta.

50 Los reactivos usados en los siguientes ejemplos estaban disponibles comercialmente de diversos proveedores (por ejemplo, Sigma–Aldrich, Acros o Apollo Scientific) y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes se usaron en forma seca. Las reacciones en entorno anhidro se llevaron a cabo a presión positiva de N₂ seco.

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un instrumento Biotage Initiator 2.5.

55 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN) se registraron en un instrumento Bruker Avance de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se notifican en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, señal ancha.

60 Se ejecutaron los espectros de masas (EM) en un espectrómetro clásico Ion Trap Thermo LCQ, que funcionaba en modo de ionización positivo ES(+) y negativo ES(–).

65 Se realizaron los espectros de UPLC en un instrumento Waters Acquity UPLC–SQD usando una columna Acquity UPLC–BEH C18 (1,7 μM, 50 x 2,1 mm).

Se realizó la cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápida en sistemas de cromatografía ultrarrápida automática

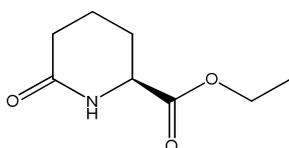
Biotage (sistemas Sp1 e Isolera) usando cartuchos de gel de sílice Biotage SNAP HP o cartuchos Biotage SNAP KP-NH.

5 Las purificaciones de algunos compuestos básicos se realizaron usando cartuchos Phenomenex Strata SCX (55 μm , 70A).

La cromatografía en capa fina se realizó usando placas de CCF de Merck Kieselgel 60F-254, visualizadas con luz UV, disolución acuosa de permanganato y vapores de yodo.

10 En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas: DEAD: dietilazodicarboxilato; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; Boc: tertbutiloxycarbonilo; DCM: diclorometano; TFA: ácido trifluoroacético; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; TA: temperatura ambiente; DMAP: dimetilaminopiridina; AcOEt: acetato de etilo.

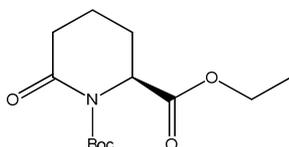
15 Descripción 1: (S)-etil-6-oxopiperidin-2-carboxilato (D1)



20 Se enfrió etanol absoluto (300 ml) a -5°C y luego se añadió cloruro de tionilo (14,01 ml, 192,1 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C , seguido por la adición en porciones de ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (25,0 g, 174,6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó el disolvente, luego se añadió tolueno (300 ml) y Et_3N (48,7 ml). Al cabo de 0,5 horas, se filtró el precipitado y se lavó con tolueno y Et_2O . Se evaporó el filtrado, y se trató el residuo con Et_2O . Se eliminó el precipitado, y se concentró la disolución para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento (29,9 g, 100%).

25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H), 1,75–1,95 (m, 3H), 2,15–2,25 (m, 1H), 2,30–2,45 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 6,43 (s a, 1H).

30 Descripción 2: (S)-1-terc-butil-2-etil-6-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato (D2)

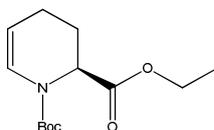


35 A una disolución de D1 (29,9 g, 174,6 mmol) en tolueno (150 ml), se le añadió DMAP (1,07 g, 8,73 mmol) seguido de una disolución de Boc_2O (45,74 g, 209,6 mmol) en tolueno (100 ml). Al cabo de 3,5 horas, se añadió DMAP adicional (20,0 g, 163,7 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa de NaHCO_3 (200 ml), y se lavó la fase orgánica separada con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se trató el residuo con ciclohexano (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo, se eliminó el precipitado, y se concentró la disolución para proporcionar una mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/ acetato de etilo = 6:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento (41,9 g, 88%).

40 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,31 (t, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,71–1,85 (m, 2H), 2,02–2,11 (m, 1H), 2,16–2,23 (m, 1H), 2,46–2,64 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,71 (dd, 1H).

45 ESI+ m/z 565 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 294 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Descripción 3: (S)-1-terc-butil-2-etil-3,4-dihidropiridin-1,2(2H)-dicarboxilato (D3)



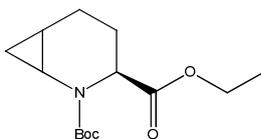
50 A una disolución de D2 (20,98 g, 77,32 mmol) en tolueno (200 ml) enfriada a -50°C , se le añadió LiEt_3BH 1 M en THF (81,2 ml, 81,19 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -45°C . Al cabo de 30 minutos a -45°C , se añadió DIPEA (57,9 ml, 332,5 mmol) seguida de DMAP (0,142 g, 1,116 mmol) y anhídrido trifluoroacético (16 ml,

116 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se enfrió a 0°C. Se añadió agua, y se lavó la fase orgánica separada con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (100 ml) y se lavó con disolución acuosa 0,1 M de ácido cítrico (150 ml). Se concentró la disolución para proporcionar una mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite anaranjado. Rendimiento (15,12 g, 77%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (m, 3H), 1,45–1,52 (m, 9H), 1,87–2,00 (m, 3H), 2,30–2,39 (m, 1H), 4,15–4,26 (m, 2H), 4,74–4,95 (m, 2H), 6,80–6,90 (m, 1H).

ESI+ m/z 156 [M+H–Boc]⁺

Descripción 4: (3S)-2-terc-butil-3-etil-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2,3-dicarboxilato (D4)

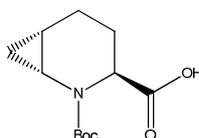


Se enfrió a –30°C una disolución de D3 (20 g, 78,4 mmol) en tolueno (400 ml), y luego se añadió Et₂Zn 1 M en hexanos (235 ml, 235 mmol) y una disolución de CH₂I₂ (38 ml, 470 mmol) en tolueno (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de –30°C. Se agitó la mezcla a –15°C durante 16 horas; se elevó la temperatura hasta –5°C y luego se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la mezcla en bruto de diastereoisómeros (28 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,22–0,54 (m, 1H), 0,75–0,92 (m, 1H), 1,14–1,32 (m, 4H), 1,45–1,51 (m, 9H), 1,65–2,07 (m, 4H), 2,60–3,03 (m, 1H), 4,12–4,58 (m, 3H).

ESI+ m/z 292 [M+Na]⁺.

Descripción 5: Ácido (1R,3S,6S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (D5)

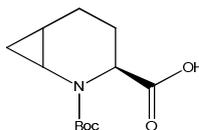


A una disolución de D4 (25 g, 93 mmol) en etanol (300 ml) enfriada a 0°C, se le añadió NaOH 2 M (93 ml, 186 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas y media. Se concentró la disolución, se añadió agua y DCM, y se separaron las fases.

Se lavó la fase acuosa con AcOEt, luego i-Pr₂O (se recogieron las fases orgánicas, se lavaron con agua y se concentraron para proporcionar un aceite de residuo que contenía la mezcla diastereoisomérica de ésteres sin reaccionar, que se usó sin más purificación en la descripción 6); luego se acidificó la fase acuosa con ácido acético (pH=4), se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (D5) en forma de un único diastereoisómero (sólido blanco). Rendimiento (11,0 g, 49%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,63–4,43 (m, 1H), 2,99–2,90 (m, 1H), 2,10–1,87 (m, 2H), 1,77–1,61 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,29–1,19 (m, 1H), 0,94–0,81 (m, 1H), 0,33–0,25 (m, 1H).

Descripción 6: Ácido (3S)-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxílico (D6)

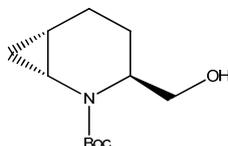


Se disolvió el aceite que contiene la mezcla diastereoisomérica de ésteres sin reaccionar de la descripción 5 en etanol (300 ml) y se le añadió NaOH 2 M (90 ml, 180 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 24 horas, luego se concentró la disolución, se añadió agua e i-Pr₂O, y se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó con ácido acético (pH=4), se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (D6) como mezcla diastereoisomérica (razón 1/1) en forma de aceite amarillo. Rendimiento (8,0 g, 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,63–4,25 (m, 1H), 2,99–2,71 (m, 1H), 2,13–1,62 (m, 4H), 1,52–1,46 (m, 9H), 1,28–1,18 (m, 1H), 0,92–0,76 (m, 1H), 0,51–0,25 (m, 1H).

Descripción 7: (1R,3S,6S)–terc–butil–3–(hidroximetil)–2–azabicyclo[4.1.0]heptano–2–carboxilato (D7)

5



A una disolución de D5 (11 g, 45,6 mmol) en THF (350 ml) enfriada a 0°C , se le añadió BH_3 1 M en THF (90 ml, 90 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (50 ml); se concentró esta disolución y se coevaporó dos veces a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento (11 g, 100%).

10

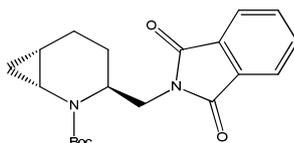
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,24 (m, 1H), 0,80–0,92 (m, 1H), 1,21 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,55–1,71 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,48–2,68 (m, 1H) 3,61–4,08 (m, 3H).

15

ESI+ m/z 250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Descripción 8: (1R,3S,6S)–terc–butil–3–((1,3–dioxisoindolin–2–il)metil)–2–azabicyclo[4.1.0]heptano–2–carboxilato (D8)

20



Se enfrió a 0°C una suspensión de D7 (10 g, 44 mmol), ftalimida (10,29 g, 70 mmol) y trifetilfosfina (18,34 g, 70 mmol) en THF (150 ml), y luego se le añadió una disolución al 40% de DEAD en tolueno (31,94 ml, 70 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se añadió agua, y se concentró la mezcla a vacío; se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua, y se evaporaron los compuestos orgánicos. Se añadió ciclohexano (300 ml) y DCM (10 ml), se desechó el precipitado, y se concentró el filtrado. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 95:5 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento (11 g, 71%).

25

30

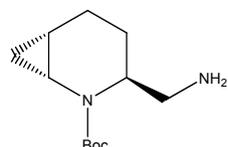
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,18–0,28 (m, 1H), 0,76–0,96 (m, 1H), 1,11–1,18 (m, 9H), 1,30–1,40 (m, 1H), 1,48–1,57 (m, 2H), 1,69–1,83 (m, 2H), 1,95–2,09 (m, 1H), 2,73–2,83 (m, 1H), 3,49–3,54 (m, 1H), 4,01–4,09 (m, 1H), 4,23–4,03 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,74 (m, 1H) 7,83–7,89 (m, 2H).

35

ESI+ m/z 735 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

Descripción 9: (1R,3S,6S)–terc–butil–3–(aminometil)–2–azabicyclo[4.1.0]heptano–2–carboxilato (D9)

40



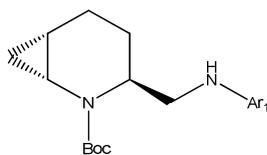
A una disolución de D8 (11 g, 30,9 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (7,28 ml, 150 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el precipitado por filtración, y se concentró el filtrado. Luego se añadió $i\text{-Pr}_2\text{O}$, se desechó el precipitado, y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento (6,7 g, 96%).

45

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,20–0,27 (m, 1H), 0,77–0,89 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,50 (m, 12H), 1,62–1,68 (m, 2H), 1,82–1,91 (m, 1H), 2,65–2,75 (m, 2H), 2,81–2,86 (m, 1H), 3,72–3,90 (m, 1H). ESI+ m/z 227 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

50

Descripción 10–13: (D10–13)



Procedimiento general 1

- 5 A una disolución de D9 (4,5 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió K_2CO_3 (13,5 mmol) y Ar_1-X (5,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a $120^\circ C$ hasta la conversión completa del material de partida. Se vertió la mezcla resultante en agua y se extrajo con DCM. Se concentró la fase orgánica para obtener una mezcla en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 7/3) para obtener el producto intermedio D10–D13 según se detalla en la siguiente tabla.

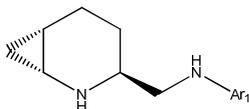
10

Según el procedimiento general 1, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	X	EM	Rendimiento, %
D10		F	ESI+ m/z 372 [M+H] ⁺	87
D11		F	ESI+ m/z 372 [M+H] ⁺	84
D12		F	ESI+ m/z: 338 [M+H] ⁺	79
D13		Cl	ESI+ m/z 373 [M+H] ⁺	88

Descripción 14–17 (D14–D17)

15



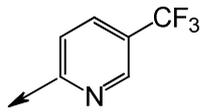
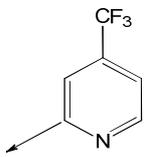
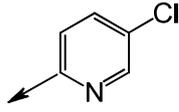
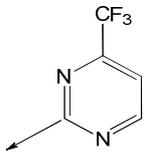
Procedimiento general 2

- 20 El producto intermedio D10–13 (1 eq.) se disolvió en diclorometano (5 ml/mmol) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml/mmol). Al cabo de 1–16 horas a temperatura ambiente, se evaporaron los compuestos volátiles, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se secaron las fases orgánicas

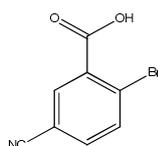
sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener los productos intermedios D14–D17 según se detalla en la siguiente tabla.

Según el procedimiento general 2, se prepararon los siguientes productos intermedios:

5

Producto intermedio	Ar1	EM	¹ H-RMN	Rendimiento, %
D14		ESI+ m/z 272 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,34 (sa, 1H), 7,57 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6,45 (d, J=8Hz, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,86–2,79 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,55–1,46 (m, 1H), 1,43–1,25 (m, 2H), 0,96 (m, 1H), 0,72–0,63 (m, 1H), 0,31–0,27 (m, 1H).	89
D15		ESI+ m/z 272 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,29 (sa, 1H), 7,53 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6,47 (d, J=8Hz, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,62–3,47 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,22–2,11 (m, 1H), 1,78–1,68 (m, 1H), 1,66–1,60 (m, 1H), 1,57–1,47 (m, 1H), 1,18–1,09 (m, 1H), 0,86–0,80 (m, 1H), 0,61–0,57 (m, 1H).	100
D16		ESI+ m/z 238 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 10,17–9,78 (sa, 1H), 7,90 (sa, 1H), 7,58 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6,86 (d, J=8Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,30–3,20 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,31–2,23 (m, 1H), 1,77–1,61 (m, 3H), 1,36–1,27 (m, 1H), 1,06–0,99 (m, 1H), 0,80–0,76 (m, 1H).	63
D17		ESI+ m/z 273 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 10,34 (sa, 1H), 9,44 (sa, 1H), 8,47 (sa, 1H), 7,81 (sa, 1H), 6,86 (d, J=8Hz, 1H), 3,88–3,84 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,73–1,51 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,68 (m, 1H).	100

Descripción 18: Ácido 2-bromo-5-cianobenzoico (D18)



10

Se añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (0,29 g, 4,2 mmol) en agua (1,6 ml) a una disolución de ácido 5-amino-2-bromobenzoico (0,86 g, 4 mmol) en HCl 2 N (6 ml) y agua (6 ml) a 0°C durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos y luego se añadió gota a gota a una disolución de CuCN (0,7 g, 8 mmol) y NaCN (0,4 g, 8 mmol) en agua (5 ml) a 60°C; se calentó la mezcla a 60°C durante otros 15 minutos. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió HCl (2 N), y se extrajo el producto dos veces con AcOEt; se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón. Rendimiento (0,6 g, 67%).

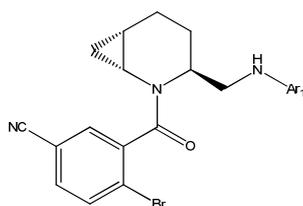
15

ESI- m/z 475 [2M+Na]⁻

20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,89 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 13,88 (s a, 1H).

Descripción 19–22 (D19–D22)



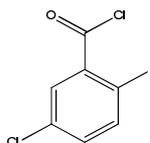
Procedimiento general 3

- 5 Se agitó a 25°C una suspensión de D18 (91 mg, 0,4 mmol), N-metil morfolina (150 μ l; 1,36 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (80 mg; 0,45 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) durante 0,5 horas, y luego se añadió D14-D17 (0,4 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (1,5 ml). Al cabo de 1-2 horas a 60-70°C, se añadió AcOEt y agua; se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM/MeOH 95/5) para obtener el producto intermedio D19-D22 según se detalla en la siguiente tabla.

Según el procedimiento general 3, se prepararon los siguientes productos intermedios:

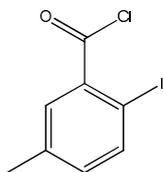
Producto intermedio	Ar1	EM	Rendimiento, %
D19		ESI+ m/z 480 [M+H] ⁺	73
D20		ESI+ m/z 480 [M+H] ⁺	63
D21		ESI+ m/z 446 [M+H] ⁺	73
D22		ESI+ m/z 481 [M+H] ⁺	65

- 15 Descripción 23: Cloruro de 5-cloro-2-yodobenzoílo (D23)



- 20 A una disolución de ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (3,0 g, 10,6 mmol) en tolueno (150 ml), se le añadió SOCl₂ (7,75 ml, 106 mmol), y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío, y el residuo se coevaporó a partir de tolueno dos veces para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento (3,2 g, 100%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

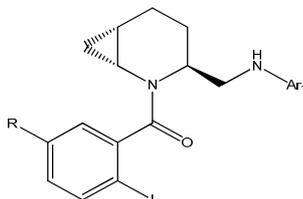
Descripción 24: Cloruro de 5-metil-2-yodobenzoílo (D24)

5

A una disolución de ácido 5-metil-2-yodobenzoico (3,0 g, 11,4 mmol) en tolueno (150 ml), se le añadió SOCl_2 (8,35 ml, 114 mmol), y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío, y el residuo se coevaporó a partir de tolueno dos veces para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido gris. Rendimiento (3,2 g, 100%).

10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

Descripción 25–31: (D25–D31)

15

Procedimiento general 4

A una disolución de los productos intermedios D14–D17 (1 mmol) en DCM (2 ml) y trietilamina (2,2 mmol), se le añadió una disolución de D23–D24 (1 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la conversión completa del material de partida. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de NaHCO_3 , con agua, se secó y se evaporó.

20

Procedimiento general 5

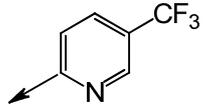
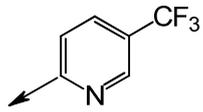
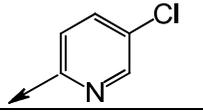
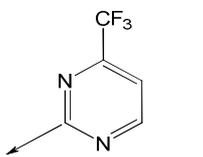
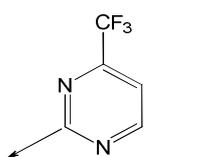
25

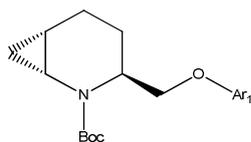
A una disolución de los productos intermedios D14–D17 (1 mmol) en DCM (6 ml) y trietilamina (2,2 mmol), se le añadió una disolución de D23–D24 (1,2 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la conversión completa del material de partida. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de NaHCO_3 , con agua, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre sílice-NH (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 5/5).

30

Según el procedimiento general 4–5, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	R	Procedimiento	EM	Rendimiento, %
D25		Cl	5	ESI+ m/z 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$	19
D26		Me	4	ESI+ m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$	78

D27		Me	5	ESI+ m/z 517 [M+H] ⁺	29
D28		Cl	4	ESI+ m/z 536 [M+H] ⁺	76
D29		Cl	4	ESI+ m/z 503 [M+H] ⁺	66
D30		Cl	4	ESI+ m/z 537 [M+H] ⁺	72
D31		Me	4	ESI+ m/z 517 [M+H] ⁺	80

Descripción 32–34 (D32–D34)

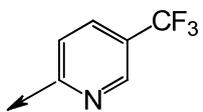
5

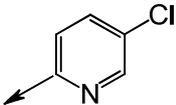
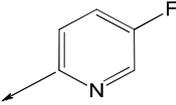
Procedimiento general 6

10 A una disolución de D7 (1,32 mmol) en DMF (15 ml) enfriada a 0°C, se le añadió NaH al 60% (1,58 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió 2-F-Ar₁ (1,58 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2–17 horas. Se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃, y se extrajo el producto con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener una mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 7/3).

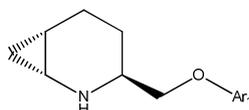
15

Según el procedimiento general 6, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	EM	Rendimiento, %
D32		ESI+ m/z 395 [M+Na] ⁺	73

D33		ESI+ m/z 361 [M+Na] ⁺	96
D34		ESI+ m/z 345 [M+Na] ⁺	47

Descripción 35–37: (D35–D37)



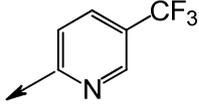
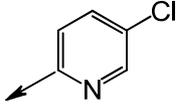
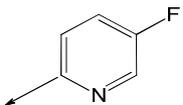
5

Procedimiento general 7

Se disolvieron los productos intermedios D32–D34 (1 eq.) en diclorometano (10 ml/mmol) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml/mmol). Luego de 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó la disolución, se disolvió el residuo en MeOH y se cargó en un cartucho SCX, que luego se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron.

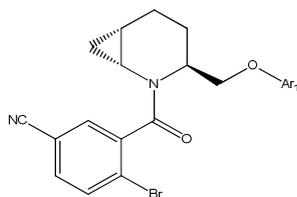
10

Según el procedimiento general 7, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	EM	¹ H-RMN	Rendimiento, %
D35		ESI+ m/z 273 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,44 (sa, 1H), 7,78 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6,86 (d, J=8Hz, 1H), 4,30–4,28 (m, 2H), 3,07–3,0 (m, 1H), 2,50–2,45 (m, 1H), 2,22–2,14 (m, 1H), 1,68–1,61 (m, 2H), bajo pico de agua, 1,56–1,34 (m, 2H), 1,04–0,96 (m, 1H), 0,65–0,59 (m, 1H), 0,36–0,32 (m, 1H).	91
D36		ESI+ m/z 239 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,10 (sa, 1H), 7,53 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6,73 (d, J=8Hz, 1H), 4,22–4,16 (m, 2H), 3,03–2,97 (m, 1H), 2,49–2,44 (m, 1H), 2,22–2,13 (m, 1H), 1,91–1,78 (m, 1H), 1,68–1,59 (m, 1H), 1,54–1,46 (m, 1H), 1,41–1,32 (m, 1H), 1,04–0,95 (m, 1H), 0,63–0,57 (m, 1H), 0,36–0,32 (m, 1H).	86
D37		ESI+ m/z 223 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,98 (d, J=2Hz, 1H), 7,37–7,32 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,21–4,15 (m, 2H), 3,04–2,98 (m, 1H), 2,49–2,45 (m, 1H), 2,21–2,13 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,69–1,60 (m, 1H), 1,54–1,47 (m, 1H), 1,42–1,32 (m, 1H), 1,03–0,95 (m, 1H), 0,63–0,57 (m, 1H), 0,36–0,33 (m, 1H).	79

15

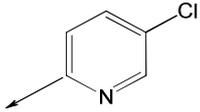
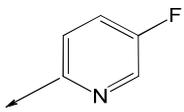
Descripción 38–39 (D38–D39)



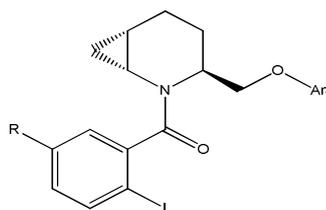
Procedimiento general 8

- 5 Se agitó a 25°C durante 1 hora una suspensión de D18 (80 mg, 0,35 mmol), N-metil morfolina (95 µl; 0,88 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (56,5 mg; 0,32 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml), y luego se añadió (D36-D37) (0,29 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 1,5 horas y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, con una disolución acuosa de NH₄Cl, se secó y se concentró para obtener una mezcla en bruto, que se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 8/2).

Según el procedimiento general 8, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	Procedimiento	EM	Rendimiento, %
D38		8	ESI+ m/z 447 [M+H] ⁺	63
D39		8	ESI+ m/z 431 [M+H] ⁺	54

- 15 Descripción 40-44: (D40-D44)



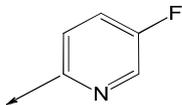
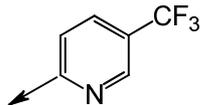
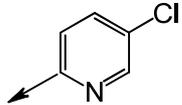
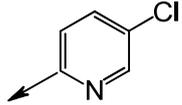
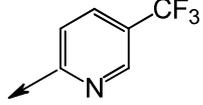
Procedimiento general 9

- 20 A una disolución de los productos intermedios D35-D37 (0,18 mmol) en DCM (1 ml) y trietilamina (0,4 mmol), se le añadió una disolución de D23-D24 (0,18 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1-1,5 horas. Se lavó la mezcla resultante con agua, con disolución acuosa de NaHCO₃, se secó y se evaporó.

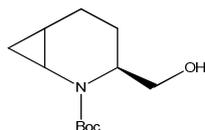
Procedimiento general 10

- 25 A una disolución de los productos intermedios D35-D37 (0,18 mmol) en DCM (1 ml) y trietilamina (0,4 mmol), se le añadió una disolución de D23-D24 (0,18 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1-1,5 horas. Se lavó la mezcla resultante con agua, con disolución acuosa de NaHCO₃, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 8/2).
- 30

Según los procedimientos generales 9-10, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	R	Procedimiento	EM	Rendimiento, %
D40		Cl	9	ESI+ m/z 487 [M+H] ⁺	96
D41		Cl	9	ESI+ m/z 537 [M+H] ⁺	95
D42		Cl	9	ESI+ m/z 504 [M+H] ⁺	94
D43		Me	9	ESI+ m/z 483 [M+H] ⁺	75
D44		Me	10	ESI+ m/z 517 [M+H] ⁺	66

Descripción 45: (3S)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (D45)



5

A una disolución de D6 (8 g, 45,6 mmol) en THF (250 ml) enfriada a 0°C, se le añadió BH₃ 1 M en THF (66 ml, 66 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol, se concentró la disolución a vacío y se coevaporó dos veces a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de mezcla diastereoisomérica 1/1. Rendimiento (7,6 g, 100%).

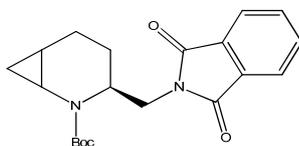
10

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,59–4,07 (m, 3H), 2,46–2,89 (m, 1H), 1,82–2,07(m, 1H), 1,54–1,70 (m, 4H), 1,51(s, 9H), 0,94–1,22 (m, 1H), 0,18–0,82(m, 1H).

15

ESI+ m/z 250 [M+Na]⁺

Descripción 46: (3S)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (D46)



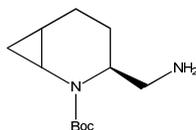
20

Se enfrió a 0°C una suspensión de D45 (7,6 g, 33,5 mmol), ftalimida (7,8 g, 53 mmol) y trifenilfosfina (13,9 g, 53 mmol) en THF (110 ml) y luego se le añadió una disolución al 40% de DEAD en tolueno (24 ml, 53 mmol). Se

agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se le añadió agua, y se concentró la mezcla a vacío; se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua y se evaporaron los elementos orgánicos. Se añadió ciclohexano (237,5 ml) y DCM (12,5 ml), se desechó el precipitado, y se concentró el filtrado hasta lograr una mezcla en bruto (12 g), que se usó sin purificación adicional.

5 ESI+ m/z 735 [2M+Na]⁺

Descripción 47: (3S)-3-(aminometil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (D47)



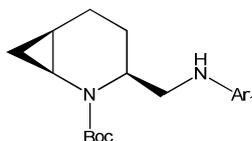
10 A una disolución de D46 (12 g, 33 mmol) en etanol (200 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (7,3 ml, 150 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró el precipitado, y se concentró el filtrado. Luego se añadió i-Pr₂O, se desechó el precipitado y se concentró el filtrado.

15 Se disolvió el residuo en MeOH y se cargó en un cartucho SCX, que se lavó entonces con MeOH, seguido por una disolución de amoniaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo como el compuesto del título (mezcla diastereoisomérica). Rendimiento (4,3 g, 58%).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,19–0,30 (m, 1H), 0,77–0,95 (m, 1H), 1,15–1,25 (m, 1H), 1,43–1,56 (m, 12H), 1,61–1,66 (m, 2H), 1,81–2,04 (m, 1H), 2,63–2,87 (m, 2H), 2,81–2,86 (m, 1H), 3,73–3,95 (m, 1H).

ESI+ m/z 227 [M+Na]⁺

25 Descripción 48–51: (D48–D51)



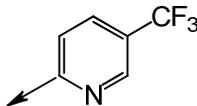
Procedimiento general 11

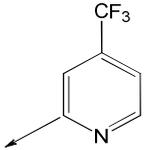
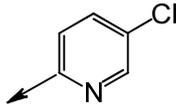
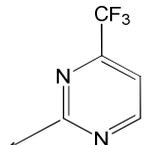
30 A una disolución de D47 (4,86 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió K₂CO₃ (8,68 mmol) y Ar₁-X (donde X es 2-cloro o flúor; 5,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80–130°C hasta la conversión completa del material de partida. Se vertió la mezcla resultante en disolución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica y se concentró para obtener una mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 8/2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un único diastereoisómero.

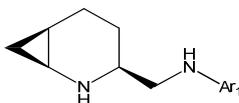
Procedimiento general 12

40 A una disolución de D47 (6 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió K₂CO₃ (18 mmol) y Ar₁-X (donde X es 2-cloro o flúor; 7,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C hasta la conversión completa del material de partida. Se vertió la mezcla resultante en agua y se extrajo con DCM. Se concentró la fase orgánica para obtener una mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 75/25) para proporcionar el compuesto del título en forma de diastereoisómero puro.

45 Según los procedimientos generales 11–12, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	X	Procedimiento	EM	Rendimiento %
D48		F	12	ESI+ m/z 372 [M+H] ⁺	38

D49		F	11	ESI+ m/z 372 [M+H] ⁺	31
D50		F	11	ESI+ m/z 338 [M+H] ⁺	17
D51		Cl	11	ESI+ m/z 373 [M+H] ⁺	25

Descripción 52–55 (D52–D55)

5

Procedimiento general 13

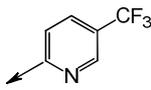
Se disolvieron los productos intermedios D48–D51 (1 eq.) en diclorometano (3 ml/mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml/mmol). Al cabo de 1,5 horas a temperatura ambiente, se diluyó la disolución con MeOH y se cargó en un cartucho SCX, que luego se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoniaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron.

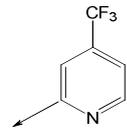
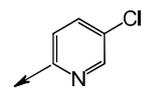
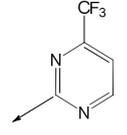
10

Procedimiento general 14

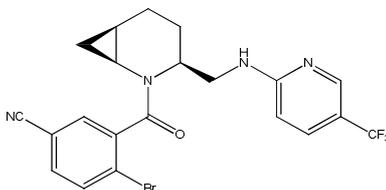
15 Se disolvieron los productos intermedios D48–D51 (1 eq.) en diclorometano (4 ml/mmol) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml/mmol). Luego de 2 horas a temperatura ambiente, se evaporó la disolución, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío.

20 Según los procedimientos generales 13–14, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	Procedimiento	EM	¹ H-RMN	Rendimiento, %
D52		14	ESI+ m/z 273 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,33 (sa, 1H), 7,56 (dd, J=2, 8Hz, 1H), 6,44 (d, J=8Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,46–3,40 (m, 1H), 3,05–2,98 (m, 1H), 2,77–2,70 (m, 1H), 2,51–2,46 (m, 1H), 2,09–1,91 (m, 2H), 1,43–1,21 (m, 1H), 1,06–0,94 (m, 2H), 0,78–0,72 (m, 1H), 0,27–0,23 (m, 1H).	74

D53		13	ESI+ m/z 273 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,21 (d, J=2Hz,1H), 6,73 (d, J= 8Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,19(m, 1H), 3,45–3,38 (m, 1H), 3,03–2,96 (m, 1H), 2,76–2,70 (m, 1H), 2,50–2,46 (m, 1H), 2,08–1,92 (m, 2H), 1,61–1,56(m, 1H), 1,06–0,94 (m, 2H), 0,77–0,72(m, 1H), 0,26–0,22 (m, 1H).	70
D54		13	ESI+ m/z 238 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,02 (d, J=2Hz,1H), 7,34 (dd, J= 2, 8Hz, 1H), 8,37 (d, J=8Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,36–3,30 (m, 1H), 2,98–2,92 (m, 1H), 2,74–2,67 (m, 1H), 2,50–2,45 (m, 1H), 2,07–1,90 (m, 2H), 1,59–1,54 (m, 1H, bajo pico de agua), 1,04–0,93 (m, 2H), 0,76–0,70 (m, 1H), 0,25–0,21 (m, 1H).	100
D55		13	ESI+ m/z 274 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,48 (sa, 1H), 6,81 (d, J=2Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 3,53–3,47 (m, 1H), 3,17–3,10 (m, 1H), 2,76–2,69 (m, 1H), 2,50–2,46 (m, 1H), 2,07–1,90 (m, 2H), 1,60–1,54 (m, 1H, bajo pico de agua), 1,04–0,91 (m, 1H), 0,75–0,70 (m, 1H), 0,25–0,22 (m, 1H).	77

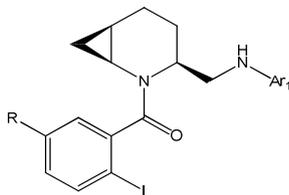
Descripción 56: 4-bromo-3-((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonitrilo (D56)



5

Se agitó a 25°C una suspensión de D18 (68 mg, 0,3 mmol), N-metilmorfolina (110 µl; 1,02 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (60 mg; 0,34 mmol) en 1,4-dioxano seco (1 ml) durante 0,5 horas, y luego se añadió D52 (0,3 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (1 ml). Al cabo de 1 hora a 60°C, se añadió DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se concentró a vacío.

10

ESI+ m/z 480 [M+H]⁺15 Descripción 57-64: (D57-D64)

Procedimiento general 15

20

A una disolución de los productos intermedios D52-D55 (0,085 mmol) en DCM (1 ml) y trietilamina (0,17mmol), se le añadió una disolución de D23-D24 (0,1 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se lavó con agua, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 5/5).

25

Procedimiento general 16

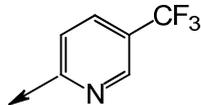
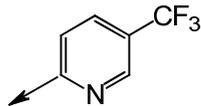
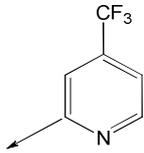
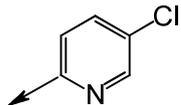
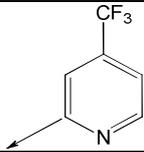
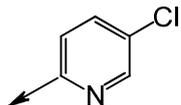
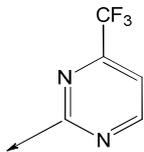
A una disolución de los productos intermedios D52–D55 (0,3 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,45 mmol), se le añadió una disolución de D23–D24 (0,3 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se lavó con agua, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo de 10/0 a 5/5).

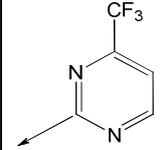
5

Procedimiento general 17

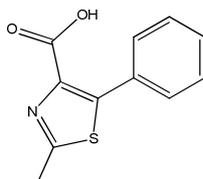
A una suspensión de los productos intermedios D52–D55 (0,25 mmol) y Si–dietilamina (reactivo con base de sílice, Silicycle, carga de 1,25 mmol/g, 300 mg, 0,375 mmol) en DCM (0,5 ml), se le añadió una disolución de D23–D24 (0,25 mmol) en DCM (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2–48 horas, luego se filtró, se lavó con metanol/DCM 1/1. Se cargó la disolución en un cartucho SCX, que luego se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones eluidas con amoníaco y se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

15 Según el procedimiento general 15–17, se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	R	Procedimiento	EM	Rendimiento, %
D57		Me	15	ESI+ m/z 516 [M+H] ⁺	98
D58		Cl	16	ESI+ m/z 535 [M+H] ⁺	87
D59		Me	17	ESI+ m/z 515 [M+H] ⁺	90
D60		Cl	17	ESI+ m/z 502 [M+H] ⁺	84
D61		Cl	17	ESI+ m/z 535 [M+H] ⁺	88
D62		Me	17	ESI+ m/z 481 [M+H] ⁺	81
D63		Cl	17	ESI+ m/z 536 [M+H] ⁺	46

D64		Me	17	ESI+ m/z 516 [M+H] ⁺	54
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	----	----	---------------------------------	----

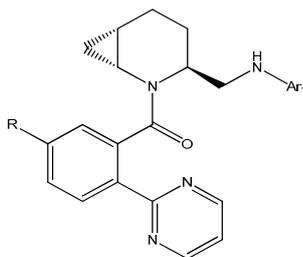
Descripción 65: Ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico (D65)



5 El ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico puede prepararse como en el procedimiento descrito en el documento US 3282927.

Ejemplos

10 Ejemplo 1: Preparación de los compuestos 1a-k



15 Procedimiento general 18

Se disolvieron los productos intermedios (D19-22 y D25-31) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711-1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas), luego se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío; se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/acetona 8/2 o ciclohexano al 100% a ciclohexano/AcOEt 2/8) para proporcionar los compuestos del título.

25 Procedimiento general 19

Se disolvieron los productos intermedios (D19-22 y D25-31) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711-1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas), luego a 90°C durante 18 horas, después durante otras 8 horas a 120°C. Se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt; se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH, luego se cargó en un cartucho SCX, que luego se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice-NH (ciclohexano al 100% a AcOEt al 100%) para proporcionar los compuestos del título.

Procedimiento general 20

Se disolvieron los productos intermedios (D19-22 y D25-31) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711-1721). Se calentó la mezcla a 100°C durante 20 minutos (microondas), luego se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío; se disolvió el residuo en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/acetona 7/3) para proporcionar los compuestos del título.

Procedimiento general 21

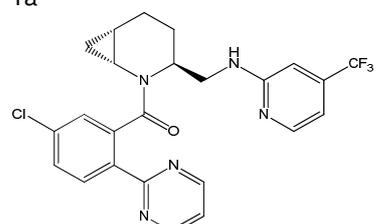
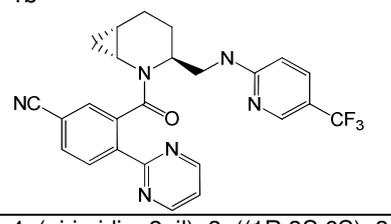
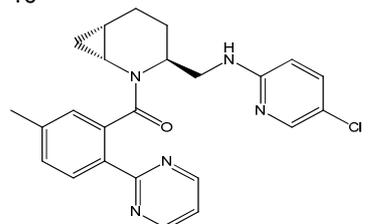
5 Se disolvieron los productos intermedios (D19–22 y D25–31) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin–2–tributylestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas). Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a vacío y luego se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice–NH (ciclohexano al 100% a ciclohexano/AcOEt 2/8) para proporcionar un residuo, que se disolvió en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoniaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

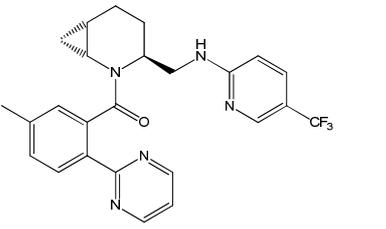
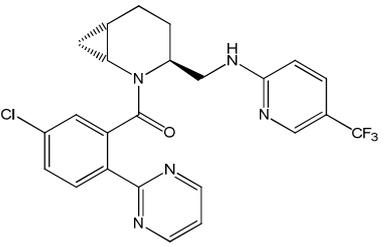
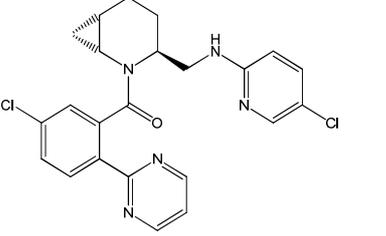
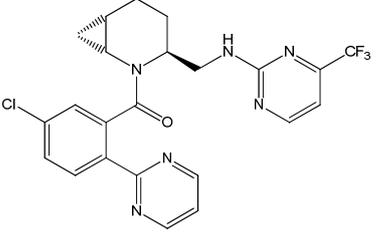
Procedimiento general 22

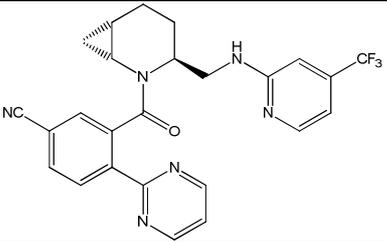
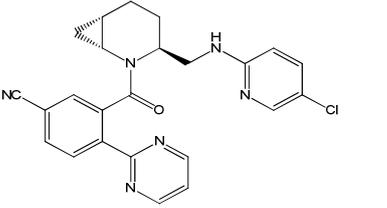
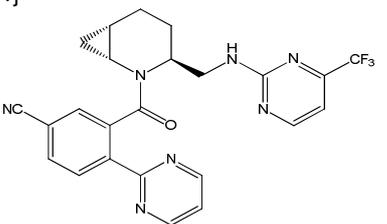
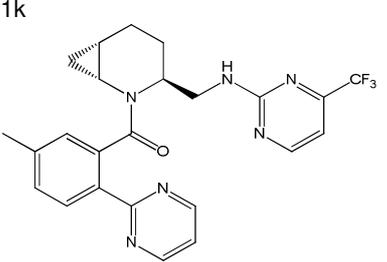
20 Se disolvieron los productos intermedios (D19–22 y D25–31) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin–2–tributylestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas), luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío; se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/acetona 7/3) para proporcionar un residuo, que se disolvió en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoniaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

25

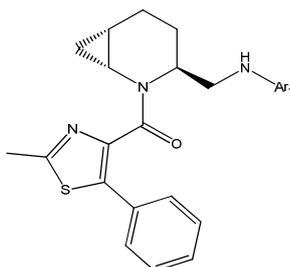
Los compuestos 1a–k se prepararon según los procedimientos generales 18–22:

Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
1a 	(D25)	18	39
¹ H-RMN (acetona- <i>d</i> 6) δ ppm = 8,89–8,80 (m, 2 H), 8,36–8,01 (m, 2 H), 7,57–7,35 (m, 3 H), 6,80–6,77 (m, 2 H), 4,62 (m, 1 H), 3,82–3,72 (m, 2 H), 2,96–2,62 (m, 1 H), 2,22–2,10 (m, 1 H), 1,91–1,82 (m, 1 H), 1,77–1,64 (m, 1H), 1,44–1,25(m, 2H), 0,61–0,38(m, 2H). ESI+ m/z 488 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
1b 	(D19)	22	5
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,66–8,62 (m, 2H), 8,54–8,52 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,88–7,81 (m, 2H), 7,59–7,56 (m, 1H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,17–7,12 (m, 1H), 4,77–4,70 (m, 1H), 3,87–3,78 (m, 1H), 3,76–3,57 (m, 2H), 2,61–2,53 (m, 1H), 2,16–2,01 (m, 1H), 1,95–1,78 (m, 2H), 1,75–1,62 (m, 1H), 1,36–1,28 (m, 1H), 0,63–0,17 (m, 2H). ESI+ m/z 479 [M+H] ⁺			
4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonitrilo			
1c 	(D26)	18	11
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,86–8,62 (m, 2H), 8,29–8,27 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,33–7,31 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,46–6,34 (m, 1H), 5,93–5,75 (m, 1H), 4,76–4,74 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,61–3,42 (m, 1H), 2,49–2,35 (m, 5H), 2,07–1,99 (m, 1H), 1,74–1,22 (m, 2H), 1,33–1,09 (m, 1H), 0,58–0,05 (m, 2H) ESI+ m/z 434 [M+H] ⁺			
((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona			

<p>1d</p> 	(D27)	21	18
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6) δ ppm = 8,85–8,77 (m, 2 H), 8,36–8,09(m, 2 H), 7,67–7,54 (m, 1 H), 7,28–7,25 (m, 2 H), 6,67–6,47 (m, 2 H), 4,64 (m, 1 H), 3,82–3,63 (m, 2 H), 2,96–2,61 (m, 1 H), 3,43–2,31 (m, 3 H), 2,18–2,10 (m, 1H), 1,91–1,82 (m, 1H), 1,73–1,61 (m, 2H), 1,42–1,29 (m, 2H), 0,57–0,27 (m, 2H).			
ESI+ m/z 468[M+H] ⁺			
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
<p>1e</p> 	(D28)	21	11
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6) δ ppm = 8,89–8,82 (m, 2 H), 8,37–8,17 (m, 2 H), 7,67–7,57(m, 2 H), 7,46–7,37 (m, 2 H), 6,68–6,54 (m, 1 H), 4,62(m, 1 H), 3,80–3,68 (m, 2H), 2,95–2,82 (m, 1H), 2,22–2,10 (m, 1H), 1,91–1,82 (m, 1H), 1,75–1,68 (m, 2H), 1,48–1,34 (m, 2H), 0,80–0,31 (m, 2H).			
ESI+ m/z 488 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
<p>1f</p> 	(D29)	21	29
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6) δ ppm = 8,89–8,82 (m, 2 H), 8,36–8,19 (m, 1 H), 8,02–7,74 (m, 1H), 7,59–7,31 (m, 3H), 6,58–6,43 (m, 1H), 6,24–6,14(m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,72–3,60 (m, 2H), 2,95–2,60 (m, 1H), 2,18–2,09 (m, 1H), 1,88–1,84 (m, 1H), 1,73–1,63 (m, 2H), 1,40–1,32 (m, 1H), 1,22–0,9 (m, 1H), 0,63–0,33 (m, 2H).			
ESI+ m/z 455 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
<p>1g</p> 	(D30)	21	14
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6) δ ppm = 8,90–8,83 (m, 2 H), 8,69–8,58 (m, 1 H), 8,38–8,35(m, 1 H), 7,59–7,37 (m, 2 H), 7,13–6,90 (m, 2 H), 4,70 (m, 1H), 3,84–3,71 (m, 2H), 2,98–2,65 (m, 1H), 2,20–2,10 (m, 1H), 1,91–1,84 (m, 1H), 1,78–1,70 (m, 2H), 1,40–1,29 (m, 2H), 0,60–0,36 (m, 2H).			
ESI+ m/z 489 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
<p>1h</p>	(D20)	21	6
$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6) δ ppm = 8,95–8,87 (m, 2 H), 8,51–8,35 (m, 1 H), 8,29–8,27(m, 1 H), 7,97–7,84 (m, 2 H), 7,52–7,43(m, 1 H), 6,80–6,77(m, 1 H), 6,71–6,45 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,86–3,68 (m, 2H), 2,96–2,65 (m, 1H), 2,22–2,09 (m, 1H), 1,91–1,86 (m, 1H), 1,77–1,67 (m, 2H), 1,44–1,31 (m, 2H), 0,63–0,41 (m, 2H).			

	ESI+ m/z 479 [M+H] ⁺		
4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonitrilo			
<p>1i</p> 	(D21)	19	7
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,83–8,82 (m, 2H), 8,58–8,56 (m, 1H), 7,87–7,72(m, 4H), 7,52–7,49(m, 1H), 7,33–7,30 (m, 1H), 4,48–4,38(m, 1H), 3,83–3,80 (m, 1H), 3,60–3,54(m, 1H), 2,49–2,45 (m, 1H), 2,19–2,13(m, 1H), 1,93–1,88(m, 1H), 1,75–1,64(m, 2H), 1,33–1,26(m, 1H), 0,59–0,15 (m, 2H).			
ESI+ m/z 445 [M+H] ⁺			
3-((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonitrilo			
<p>1j</p> 	(D22)	19	10
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,85–8,84 (m, 2H), 8,56–8,34 (m, 2H), 7,82–7,73(m, 1H), 7,54–7,71(m, 1H), 6,89–6,83 (m, 1H), 6,22–6,12 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,72–3,89(m, 2H), 2,57–2,47 (m, 1H), 2,18–2,06(m, 1H), 1,91–1,77(m, 2H), 1,69–1,60(m, 1H), 1,48–1,28(m, 2H), 0,64–0,21 (m, 2H).			
ESI+ m/z 480 [M+H] ⁺			
4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonitrilo			
<p>1k</p> 	(D31)	20	18
¹ H-RMN (acetona-d ₆) δ ppm = 8,85–8,78 (m, 2 H), 8,69–8,57 (m, 1 H), 8,27–8,10(m, 1 H), 7,39–7,34 (m, 1 H), 7,31–7,27(m, 1 H), 7,13–7,01(m, 1 H), 6,99–6,89 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,82–3,74 (m, 2H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,38–2,43 (m, 3H), 2,16–2,09(m, 1H), 1,91–1,86 (m, 1H), 1,76–1,65 (m, 2H), 1,42–1,31 (m, 2H), 0,59–0,33 (m, 2H).			
ESI+ m/z 469 [M+H] ⁺			
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-il)metanona			

Ejemplo 2: Preparación de los compuestos 2a–c

Procedimiento general 23

- 5 Se agitaron a 25°C D65 (0,06 mmol), N-metilmorfolina (0,20 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,06 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) durante 0,5 horas, y luego se añadió (D14–D17) (0,06 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (0,5 ml). Al cabo de 2–16 horas a 60°C, se purificó la mezcla de reacción en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano a DCM/MeOH = 9/1).

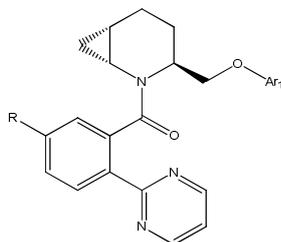
10 Procedimiento general 24

- Se agitaron a 25°C D65 (0,1 mmol), N-metil-morfolina (0,30 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,1 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) durante 0,5 horas, y luego se añadió (D14–D17) (0,06 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (0,5 ml). Al cabo de 2 horas a 60°C, se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua y se concentró. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano a AcOEt o DCM a DCM/MeOH 95/5).

Los compuestos 2a–c se prepararon según los procedimientos generales 23–24:

Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
2a	(D14)	23	78
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,25–8,36 (m, 1H), 7,22–7,58 (m, 6H), 6,42–6,54 (m, 1H), 5,85–5,96 (m, 1H), 4,73–4,78 (m, 1H), 3,64–3,74 (m, 1H), 3,42–3,54 (m, 1H), 3,07–3,31 (m, 1H), 2,59–2,74 (m, 3H), 1,64–2,38 (m, 2H), 1,49–1,57 (m, 1H), 1,30–1,40 (m, 1H), 1,06–1,15 (m, 1H), 0,39–0,69 (m, 1H), –0,04–0,24 (m, 1H). ESI+ m/z 473 [M+H] ⁺		
((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
2b	(D16)	24	36
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,91–8,02 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36–7,45 (m, 3H), 7,24–7,33 (m, 2H), 6,30–6,58 (m, 1H), 5,58–5,80 (m, 1H), 4,03–4,70 (m, 1H), 3,55–3,70 (m, 1H), 3,30–3,42 (m, 1H), 3,07–3,22 (m, 1H), 2,61–2,74 (m, 3H), 1,80–2,33 (m, 1H), 1,59–1,69 (m, 1H), 1,40–1,55 (m, 1H), 1,32–1,36 (m, 1H), 1,04–1,15 (m, 1H), 0,36–0,59 (m, 1H), –0,07–0,22 (m, 1H). ESI+ m/z 439 [M+H] ⁺		
((1R,3S,6S)-3-(((4-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
2c	(D17)	24	53
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,44–8,50 (m, 1H), 7,28–7,52 (m, 5H), 6,80–6,84 (m, 1H), 4,77–6,12 (m, 1H), 3,47–3,74 (m, 2H), 3,10–3,31 (m, 1H), 2,63–2,74 (m, 3H), 1,88–2,33 (m, 2H), 1,25–1,67 (m, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,39–0,89 (m, 1H), –0,02–0,24 (m, 1H). ESI+ m/z 474 [M+H] ⁺		
((2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			

Ejemplo 3: Preparación de los compuestos 3a–g

5 Procedimiento general 25

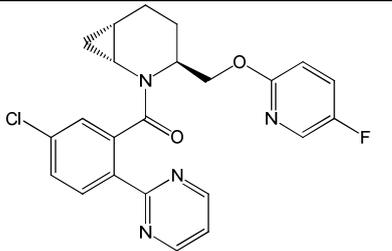
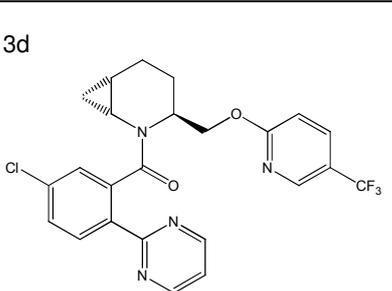
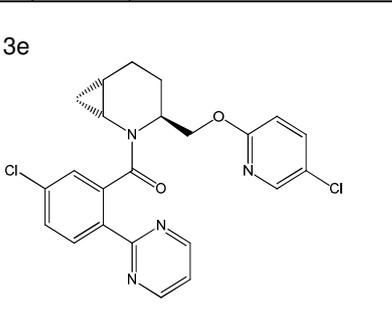
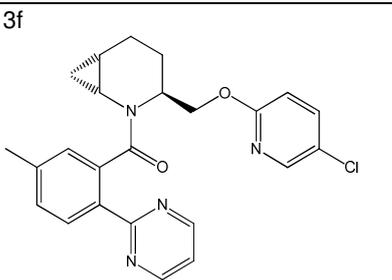
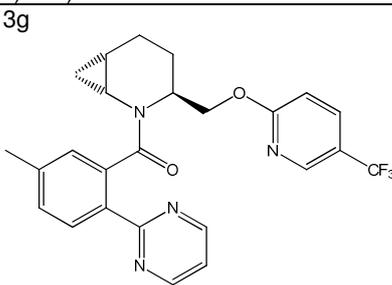
Se disolvieron los productos intermedios (D38–D44) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin–2–tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 100°C durante 10–20 minutos (microondas), luego se vertió en agua y se extrajo con DCM; se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/AcOEt= 1/1 o ciclohexano al 100% a ciclohexano/acetona=8/2) para proporcionar un residuo, que se disolvió en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoniaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones eluidas con amoniaco y se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

Procedimiento general 26

Se disolvieron los productos intermedios (D38–D44) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin–2–tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 100°C durante 30 minutos (microondas), luego a 120°C durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM; se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/AcOEt=1/1) para proporcionar los compuestos del título.

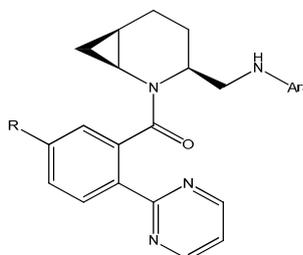
Los compuestos 3a–g se prepararon según los procedimientos generales 25–26:

Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
3a 	(D38)	25	21
¹ H-RMN (acetona- <i>d</i> 6) δ ppm = 9,02–8,96 (m, 2 H), 8,52 – 8,41 (m, 1 H), 8,28–8,26 (m, 1 H), 8,0–7,90 (m, 2 H), 7,78–7,75 (m, 1 H), 7,56–7,53 (m, 1 H), 6,92–6,88(m, 1 H), 4,74–4,72 (m, 1 H), 4,65–4,61 (m, 1 H), 4,52–4,47 (m, 1H), 2,70–2,61 (m, 1H), 2,03–1,95 (m, 1H), 1,86–1,69 (m, 2H), 1,45–1,31 (m, 2H), 0,68–0,43 (m, 2H). ESI+ m/z 446 [M+H] ⁺			
3-((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonitrilo			
3b 	(D39)	26	16
¹ H-RMN (acetona- <i>d</i> 6) δ ppm = 9,02–8,96 (m, 2 H), 8,52 – 8,41 (m, 1 H), 8,18–8,16 (m, 1 H), 7,98–7,90 (m, 2 H), 7,63–7,58 (m, 1 H), 7,55–7,52 (m, 1 H), 6,90–6,87(m, 1 H), 4,77–4,70 (m, 1 H), 4,63–4,59 (m, 1 H), 4,50–4,45 (m, 1H), 2,67–2,60 (m, 1H), 2,03–1,95 (m, 1H), 1,80–1,66 (m, 2H), 1,41–1,31 (m, 2H), 0,67–0,44 (m, 2H). ESI+ m/z 430 [M+H] ⁺			
3-((1R,3S,6S)-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonitrilo			
3c	(D40)	25	25
¹ H-RMN (acetona- <i>d</i> 6) δ ppm 8,96–8,90 (m, 2H), 8,37–8,26 (m, 1H),			

	8,17–7,91 (m, 1H), 7,63–7,56 (m, 2H), 7,47–7,45 (dd, 2H), 6,90–6,87(m, 1H), 4,74–4,70 (m, 1H), 4,65–4,60 (m, 1H), 4,48–4,25(m, 1H), 2,95–2,58(m, 1H), 2,04–1,97 (m, 1H), 1,81–1,67 (m, 2H), 0,61–0,42 (m, 4H).		
ESI+ m/z 439 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oksi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
3d 	(D41)	25	20
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,87–8,80 (m, 2 H), 8,52–8,34 (m, 1 H), 8,39–8,28 (m, 1 H), 7,83–7,80(m, 1 H), 7,55–7,38 (m, 2 H), 7,24–7,22 (m, 1 H), 6,90–6,87 (m, 1 H), 4,93–4,87 (m, 1 H), 4,71–4,67 (m, 1 H), 4,57–4,25 (m, 1H), 2,54–2,49 (m, 1H), 2,06–1,99 (m, 2H), 1,78–1,70 (m, 1H), 1,31–1,12 (m, 2H), 0,62–0,27 (m, 2H).			
ESI+ m/z 489 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oksi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]-heptan-2-il)metanona			
3e 	(D42)	25	60
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,86–8,79 (m, 2 H), 8,38–8,28 (m, 1 H), 8,18–7,99 (m, 1 H), 7,58–7,55(m, 1 H), 7,50–7,47 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,23–7,21 (m, 1H), 6,80–6,75 (m, 1H), 4,91–4,84 (m, 1H), 4,62–4,54 (m, 1H), 4,48–4,43 (m, 1H), 2,52–2,48 (m, 1H), 2,07–1,97 (m, 2H), 1,78–1,69 (m, 1H), 1,44–1,20 (m, 2H), 0,62–0,24 (m, 2H).			
ESI+ m/z 456 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oksi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
3f 	(D43)	25	37
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,84–8,78 (m, 2 H), 8,30–8,21 (m, 1 H), 8,17–7,94 (m, 1 H), 7,58–7,51(m, 1 H), 7,35–7,31 (m, 1 H), 7,18–7,15 (m, 2 H), 6,78–6,63 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,63–4,59 (m, 1H), 4,46–4,41 (m, 1H), 2,50–2,40 (m, 4H), 2,04–1,98 (m, 2H), 1,81–1,65 (m, 1H), 1,43–1,17 (m, 2H), 0,62–0,11 (m, 2H).			
ESI+ m/z 435 [M+H] ⁺			
((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oksi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona			
3g 	(D44)	25	46
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,85–8,78 (m, 2 H), 8,52 (m, 1 H), 8,31–8,21 (m, 1 H), 7,83–7,76(m, 1 H), 7,34–7,30 (m, 1 H), 7,20–7,17 (m, 2 H), 6,90–6,75 (m, 1H), 4,98–4,90 (m, 1H), 4,72–4,69 (m, 1H), 4,56–4,51 (m, 1H), 2,51–2,39 (m, 4H), 2,06–1,96 (m, 2H), 1,82–1,67 (m, 1H), 1,43–1,18 (m, 2H), 0,63–0,10 (m, 2H).			

	ESI+ m/z 469 [M+H] ⁺
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona	

Ejemplo 4: Preparación de los compuestos 4a-i



5

Procedimiento general 27

Se disolvieron los productos intermedios (D56–D64) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas), luego se vertió en agua y se extrajo con DCM; se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/acetona 7/3) para proporcionar un residuo, que se disolvió en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones eluidas con amoníaco y se evaporaron para proporcionar los compuestos del título.

Procedimiento general 28

Se disolvieron los productos intermedios (D56–D64) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (1,5 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas), luego se vertió en agua y se extrajo con DCM; se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se disolvió la mezcla en bruto en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron; se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano al 100% a ciclohexano/AcOEt=1/1) para proporcionar los compuestos del título.

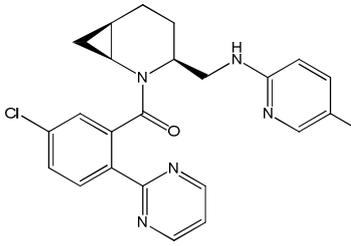
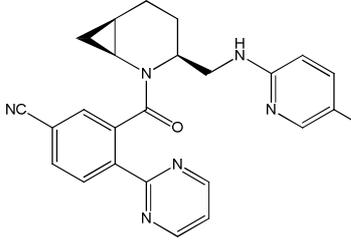
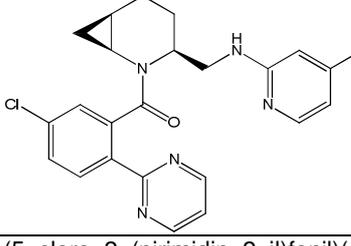
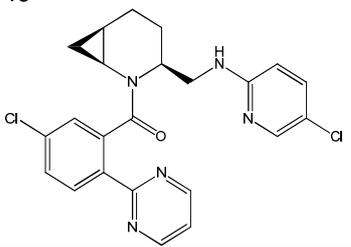
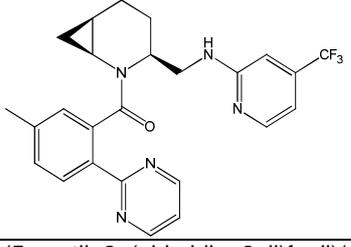
Procedimiento general 29

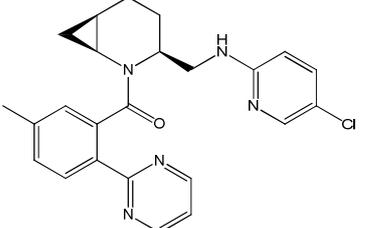
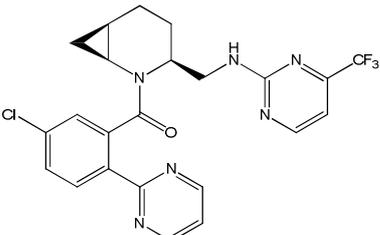
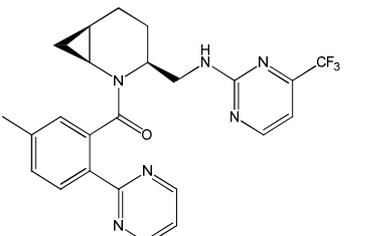
Se disolvieron los productos intermedios (D56–D64) (1 mmol) en DMF seca (15 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió CsF (2 mmol), CuI (0,2 mmol), [Ph₃P]₄Pd (0,1 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (1,2 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711–1721). Se calentó la mezcla a 120°C durante 18 horas, luego se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se filtraron las fases orgánicas a través de un lecho de Celite, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío; se disolvió la mezcla en bruto en MeOH y luego se cargó en un cartucho SCX, que después se lavó con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco (2,0 M en MeOH). Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron; se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice-NH (ciclohexano al 100% a ciclohexano/AcOEt=1/1) para proporcionar los compuestos del título.

40

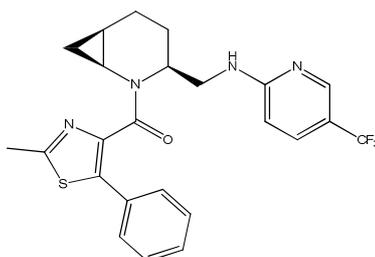
Los compuestos 4a–i se prepararon según los procedimientos generales 27–29:

Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
4a	(D57)	28	32
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,64 (s. a., 2 H), 8,35 – 8,26 (m, 2 H), 7,56 – 7,54 (m, 1 H), 7,35–7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,13 (m, 2 H, bajo pico de disolvente), 6,70 (s. a. 1 H), 4,71 (s. a. 1 H), 3,78–3,43 (m, 2 H), 2,58–2,39 (m, 4 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,84–1,79 (m, 1H), 1,76–1,62 (m, 2H), 1,54–1,40 (m, 1H), 1,14–0,99 (m, 1H), 0,56–0,02 (m, 1H), –0,027 – –0,83 (m, 1H).			
ESI+ m/z 468 [M+H] ⁺			

(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
4b	(D58)	27	15
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,67 (s. a., 2 H), 8,36 – 8,34 (m, 2 H), 7,57 – 7,49 (m, 2 H), 7,45 – 7,31 (m, 1 H), 7,20 – 7,17 (m, 1 H), 6,69–6,67 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 3,75–3,59 (m, 1 H), 3,56–3,45 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,12–2,03 (m, 1 H), 1,85–1,65 (m, 3H), 1,61–1,40 (m, 1H), 1,18–1,02 (m, 1H), 0,63–0,01 (m, 1H), –0,007 – –0,87 (m, 1H).		
ESI+ m/z 488 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
4c	(D56)	27	11
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,73 (s. a., 2 H), 8,53 (d, J=8Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,82 (dd, J=8Hz, 2Hz, 1H), 7,72 (m, 1 H), 7,56 (dd, J=8Hz, 2Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H, bajo pico de disolvente), 6,67 (d, J=8Hz, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 3,73–3,62 (m, 1H), 3,55–3,49 (m, 1H), 2,53–2,36 (m, 1H), 2,14–2,09 (m, 1H), 1,87–1,66 (m, 3H), 1,60–1,42 (m, 1H), 1,21–1,08 (m, 1H), 0,60– –0,04 ((m, 1H), –0,10– –1,01 (m, 1H).		
ESI+ m/z 479 [M+H] ⁺			
4-(pirimidin-2-il)-3-((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzocarbonitrilo			
4d	(D61)	29	48
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,66 (s. a., 2 H), 8,36 – 8,34 (m, 2 H), 8,25–8,23 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1 H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1 H), 6,74–6,72 (m, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 3,70–3,52 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 2,12–2,05 (m, 1H), 1,85–1,67 (m, 2H), 1,61–1,40 (m, 1H), 1,17–1,05 (m, 1H), 0,64–0,01 (m, 1H), –0,01 – –1,05 (m, 1H).		
ESI+ m/z 488 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
4e	(D60)	29	12
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,68 (s. a., 2 H), 8,36 – 8,34 (m, 1 H), 8,04–8,05 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1 H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,20 – 7,18 (m, 1 H), 6,66–6,64 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 3,71–3,56 (m, 1 H), 3,42–3,36 (m, 1 H), 2,56–2,41 (m, 1H), 2,13–2,03 (m, 1H), 1,86–1,64 (m, 3H), 1,54–1,40 (m, 1H), 1,22–1,02 (m, 1H), 0,61–0,02 (m, 1H), –0,01 – –1,05 (m, 1H).		
ESI+ m/z 454 [M+H] ⁺			
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
4f	(D59)	29	47
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,62 (s. a., 2 H), 8,28 – 8,23 (m, 2 H), 7,35–7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,07 (m, 2 H), 6,75–6,71 (m, 2H), 4,76 (m, 1 H), 3,67–3,50 (m, 2 H), 2,60–2,45 (m, 4 H), 2,11–2,02 (m, 1H), 1,85–1,66 (m, 2H), 1,57–1,44 (m, 2H, bajo pico de agua), 1,13–0,98 (m, 1H), 0,57–0,01 (m, 1H), –0,24 – –0,95 (m, 1H).		
ESI+ m/z 468 [M+H] ⁺			
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona			
4g	(D62)	29	30

	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,66 (s. a., 2 H), 8,27 – 8,25 (m, 1 H), 8,05–8,02 (m, 1H), 7,37–7,33 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 2 H), 6,75–6,66 (m, 1H), 4,69 (m, 1 H), 3,67–3,52 (m, 1 H), 3,41–3,35 (m, 1H), 2,52–2,45 (m, 4 H), 2,10–2,02 (m, 1H), 1,84–1,80 (m, 1H), 1,75–1,55 (m, 3H), 1,12–0,98 (m, 1H), 0,66–0,01 (m, 1H), –0,21 – –0,82 (m, 1H).						
ESI+ m/z 434 [M+H] ⁺							
((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)-fenil)metanona							
<p>4h</p> 	<table border="1" data-bbox="611 566 1420 600"> <thead> <tr> <th>(D63)</th> <th>29</th> <th>44</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="611 600 1420 734"> ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 8,81 (m, 2 H), 8,50 (d, J=4Hz, 1 H), 8,36 (d, J=8Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8Hz, 4Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,83 (d, J=4Hz, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 4,49 (m, 1H), 3,84–3,63 (m, 2 H), 2,49 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H), 1,79–1,51 (m, 3H, bajo pico de disolvente), 1,10 (m, 1H), 0,66–0,01 (m, 1H), –0,19 – –0,72 (m, 1H). </td> </tr> </tbody> </table>	(D63)	29	44	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,81 (m, 2 H), 8,50 (d, J=4Hz, 1 H), 8,36 (d, J=8Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8Hz, 4Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,83 (d, J=4Hz, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 4,49 (m, 1H), 3,84–3,63 (m, 2 H), 2,49 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H), 1,79–1,51 (m, 3H, bajo pico de disolvente), 1,10 (m, 1H), 0,66–0,01 (m, 1H), –0,19 – –0,72 (m, 1H).		
(D63)	29	44					
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,81 (m, 2 H), 8,50 (d, J=4Hz, 1 H), 8,36 (d, J=8Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8Hz, 4Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,83 (d, J=4Hz, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 4,49 (m, 1H), 3,84–3,63 (m, 2 H), 2,49 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H), 1,79–1,51 (m, 3H, bajo pico de disolvente), 1,10 (m, 1H), 0,66–0,01 (m, 1H), –0,19 – –0,72 (m, 1H).							
ESI+ m/z 489 [M+H] ⁺							
(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona							
<p>4i</p> 	<table border="1" data-bbox="611 891 1420 925"> <thead> <tr> <th>(D64)</th> <th>29</th> <th>34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="611 925 1420 1059"> ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 8,81 (m, 2 H), 8,50 (d, J=4Hz, 1 H), 8,28 (d, J=8Hz, 1H), 7,33 (d, J=8Hz, 1H), 7,18 (m, 1 H), 6,83 (d, J=4Hz, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 4,53 (m, 1H), 3,82–3,67 (m, 2 H), 2,53–2,49 (m, 4H), 2,08–1,97 (m, 1H), 1,79–1,52 (m, 3H, bajo pico de disolvente), 1,04 (m, 1H), 0,60–0,04 (m, 1H), –0,09 – –0,80 (m, 1H). </td> </tr> </tbody> </table>	(D64)	29	34	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,81 (m, 2 H), 8,50 (d, J=4Hz, 1 H), 8,28 (d, J=8Hz, 1H), 7,33 (d, J=8Hz, 1H), 7,18 (m, 1 H), 6,83 (d, J=4Hz, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 4,53 (m, 1H), 3,82–3,67 (m, 2 H), 2,53–2,49 (m, 4H), 2,08–1,97 (m, 1H), 1,79–1,52 (m, 3H, bajo pico de disolvente), 1,04 (m, 1H), 0,60–0,04 (m, 1H), –0,09 – –0,80 (m, 1H).		
(D64)	29	34					
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,81 (m, 2 H), 8,50 (d, J=4Hz, 1 H), 8,28 (d, J=8Hz, 1H), 7,33 (d, J=8Hz, 1H), 7,18 (m, 1 H), 6,83 (d, J=4Hz, 1 H), 6,28 (m, 1 H), 4,53 (m, 1H), 3,82–3,67 (m, 2 H), 2,53–2,49 (m, 4H), 2,08–1,97 (m, 1H), 1,79–1,52 (m, 3H, bajo pico de disolvente), 1,04 (m, 1H), 0,60–0,04 (m, 1H), –0,09 – –0,80 (m, 1H).							
ESI+ m/z 469 [M+H] ⁺							
(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona							

Ejemplo 5: Preparación del compuesto 5a (2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona



5

Se agitaron a 25°C D65 (12 mg, 0,06 mmol), N-metil-morfolina (22 µl, 0,20 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (12 mg, 0,06 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) durante 0,5 horas, y luego se añadió D52 (18 mg, 0,06 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 60°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano a AcOEt). Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se concentró para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento (21 mg, 77%).

10

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,35 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,30–7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,56–3,62 (m, 1H), 3,35–3,43 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,67–1,76 (m, 2H), 1,43–1,51 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), –0,21 (m, 1H).

15

ESI+ m/z 472 [M+H]⁺

20 Sección biológica

En un experimento típico, se determina la actividad antagonista contra receptores de OX1 y OX2 humanos usando células CHO y HEK-293 transfectadas con receptores de OX1 y OX2 recombinantes humanos, respectivamente,

sembradas a una densidad de 2 y 3 x 10⁴ células/pocillo, respectivamente, en una placa de 96 pocillos para fluorimetría. Por tanto, se cargó la placa con el colorante de calcio (Fluo-4NW/probenecid en HBSS, Hepes 20 mM, pH 7,4; Invitrogen) a 37°C durante 60 min. Después de eso se equilibró la temperatura a 22°C durante 15 min y se midió la [Ca²⁺]_i directamente sobre la placa, usando un lector de placas fluorescente (CellLux Perkin Elmer).

5 Se disolvieron los compuestos de la invención en DMSO, se diluyeron en HBSS (DMSO, al 0,3% final) y se añadieron a los pocillos. Luego de 5 minutos, se activaron las células de CHO con orexina A, 3 nM, mientras que se activaron las células HEK-293 con orexina B, 10 nM.

10 Se analizaron los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en el medio (DMSO, al 0,3% final), en el intervalo de concentración de 1 nM-1 μM (cada concentración por duplicado). La actividad antagonista se ha expresado como pKb (cologaritmo de la constante de disociación aparente calculada usando la ecuación modificada de Cheng Prusoff).

15 Los resultados se expresan como porcentaje de la respuesta antagonista específica control ((respuesta específica medida / respuesta agonista específica control) x 100) obtenida en presencia de los compuestos de prueba.

20 Se determinaron los valores de CI₅₀ (la concentración que provoca la mitad de la inhibición máxima de la respuesta agonista específica control) por análisis de regresión no lineal de las curvas de concentración generadas con valores replicados medios usando el ajuste de curva de la ecuación de pendiente. Los valores de CI₅₀ se obtienen por la media aritmética de al menos dos experimentos.

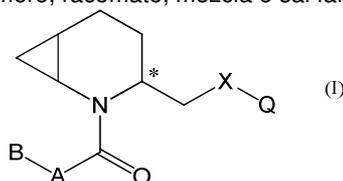
Los compuestos del siguiente ejemplo, sometidos a prueba según este ejemplo, proporcionaron los valores de pKb a continuación:

25

Compuesto	pKb OX1	pKb OX2
1a	8,8	8,4
1b	8,3	8,0
1c	9,1	7,9
1d	8,9	8,4
1e	8,6	7,9
1f	9,1	7,8
1g	9,0	8,3
1h	8,1	8,0
1i	8,8	7,7
1j	8,3	7,7
1k	8,6	8,3
2a	8,6	8,6
2b	8,9	7,8
2c	8,9	8,2
3a	8,9	7,2
3b	7,1	5,0
3c	7,9	7,2
3d	8,9	7,7
3e	9,0	7,8
3f	9,0	7,3
3g	8,8	7,9
4a	8,6	7,4
4b	8,3	6,7
4c	8,2	7,1
4d	8,1	7,3
4e	8,4	5,0
4f	8,2	7,4
4g	8,8	5,0
4h	7,5	5,0
4i	7,6	5,0
5a	8,6	7,3

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o estereoisómero, racemato, mezcla o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que

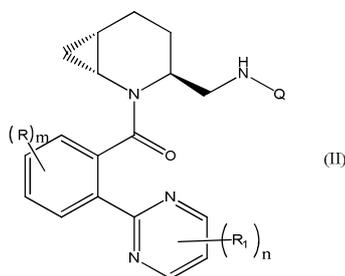
X es NH u O;

10 Q es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN;

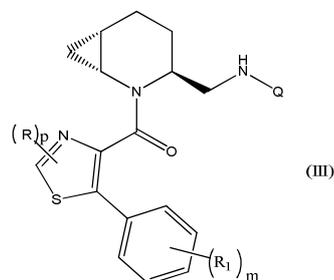
15 A es fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN;

20 B puede asumir significados diferentes de A y es fenilo o un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN.

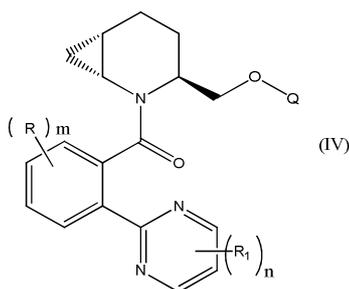
25 2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (II), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que X es N-H, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3



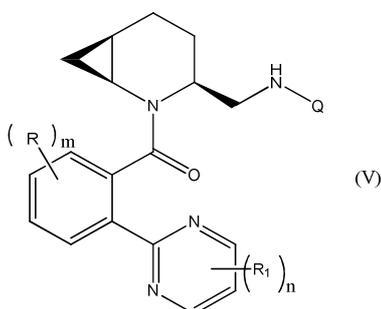
30 3. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (III), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que X es N-H, A es un derivado de tiazolilo, B es un derivado de fenilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; p es 0 ó 1



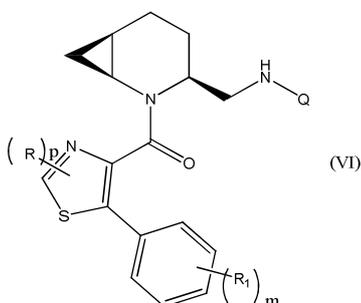
35 4. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (IV), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que X es O, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3



5. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (V), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que X es N-H, A es un derivado de fenilo, B es un derivado de pirimidinilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 2 ó 3



- 10 6. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (VI), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que X es N-H, A es un derivado de tiazolilo, B es un derivado de fenilo y R y R₁ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en: alquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, CN; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; p es 0 ó 1



- 15 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado entre los siguientes:

(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

- 20 4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzocitrilo;

- 25 ((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;

(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

- 30 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

35

- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 5 4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonnitrilo;
- 3-((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonnitrilo;
- 10 4-(pirimidin-2-il)-3-((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonnitrilo;
- (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 15 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- ((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- 20 (2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1R,3S,6S)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 25 3-((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonnitrilo;
- 3-((1R,3S,6S)-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)-4-(pirimidin-2-il)benzonnitrilo;
- 30 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 35 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- ((1R,3S,6S)-3-(((5-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1R,3S,6S)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 45 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 50 4-(pirimidin-2-il)-3-((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptano-2-carbonil)benzonnitrilo;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 55 (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- (5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- 60 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;
- ((1S,3S,6R)-3-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-2-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- 65

(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

5 (5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,3S,6R)-3-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

(2-metil-5-feniltiazol-4-il)((1S,3S,6R)-3-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)metanona;

10 o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un estado en un mamífero para el cual la modulación de los receptores de orexina 1 y orexina 2 es beneficiosa.

20 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos del sueño, trastornos compulsivos, drogadicción y esquizofrenia.

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

25 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de un estado en un mamífero para el cual la modulación de los receptores de orexina 1 y orexina 2 es beneficiosa.