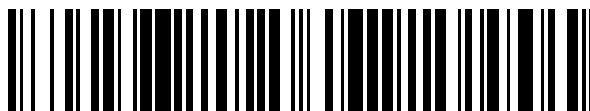


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 648**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/18</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/18</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/18</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/553</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4995</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027540**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152621**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14721097 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2970287**

54 Título: **Moduladores P2X7**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361785558 P**

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

**05.02.2018**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**LETAVIC, MICHAEL A. y  
RUDOLPH, DALE A.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 652 648 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).

**Moduladores P2X7****Descripción**

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades de modulación P2X7, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, los compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor P2X7 en animales, en particular seres humanos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

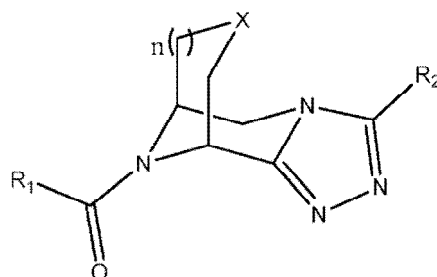
[0002] El receptor P2X7 es un canal iónico activado por ligando y está presente en una variedad de tipos de células, en gran parte los conocidos por estar implicados en el proceso inflamatorio y/o inmune, específicamente, macrófagos y monocitos en la periferia y predominantemente en células gliales (microglia y astrocitos) del SNC. (Duan y Neary, *Glia* 2006, 54, 738-746;. Skaper et al, *FASEB J* 2009, 24, 337-345;. Surprenant y del Norte, *Annu Rev. Physiol* 2009, 71, 333-359.). La activación del receptor P2X7 por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias ILO-1 e ILO-18 (Muller, et. Al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011, 44, 456-464), formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y L-selectina (linfocitos vertimiento) (Ferrari et al, *J. Immunol* 2006, 176, 3.877-3.883; Surprenant y Norte, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359). Receptores P2X7 también se encuentran en las células presentadoras de antígeno (queratinocitos, células acinares salivales (células parótidas)), hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de médula ósea, neuronas y células mesangiales renales.

[0003] La importancia de P2X7 en el sistema nervioso surge principalmente a partir de experimentos utilizando ratones knock-out P2X7. Estos ratones demuestran el papel de P2X7 en el desarrollo y mantenimiento del dolor ya que estos ratones estaban protegidos del desarrollo de tanto el dolor inflamatorio inducido por adyuvante como la ligadura parcial del nervio inducida por el dolor neuropático (Chessell et al., *Pain* 2005, 114, 386-396). Además Ratones knock-out P2X7 también exhiben un fenotipo antidepressivo basado en la inmovilidad reducida en pruebas de suspensión de natación y cola forzada (Basso et al., *Behav. Brain Res.* 2009, 198, 83-90). Por otra parte, la vía de P2X7 está ligada a la liberación de la citoquina pro-inflamatoria, ILO-1 $\beta$ , que se ha vinculado a la precipitación de los trastornos del estado de ánimo en seres humanos (Dantzer, *Immunol. Allergy Clin. North Am* 2009, 29, 247-264; Capuron y Miller, *Pharmacol Ther* 2011, 130, 226-238). Además, en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer, P2X7 se reguló hacia arriba alrededor de las placas amiloides que indican un papel de esta diana en dicha patología también (Parvathani et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 13.309-13.317). WO 2010/125102 describe compuestos y sales que se cree que modulan la función del receptor P2X7 y para ser capaces de antagonizar los efectos de la ATP en el receptor P2X7.

[0004] En vista de la importancia clínica de P2X7, la identificación de compuestos que modulan la función del receptor P2X7 representa una vía atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos se proporcionan en el presente documento.

## 45 RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] La invención se refiere a las realizaciones generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas, que se incorporan por referencia en el presente documento. Un aspecto de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



60 Formula (I)

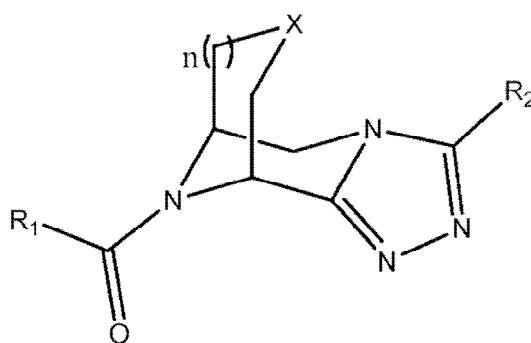
65 donde:

n es un número entero entre 0-1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> o oxígeno cuando n es 1;

R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alquilo; y R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi.

[0006] Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

3

donde:

n es un número entero entre 0-1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> o oxígeno cuando n es 1;

R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo; y

R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

[0007] Otras formas de realización son proporcionadas por una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I). Se debe entender que también se describen enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0008] En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación.

[0009] En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0010] En otro aspecto, las formas de realización químicas de la presente invención son útiles como moduladores de los receptores P2X7. Por lo tanto, la invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para modular la actividad del receptor P2X7, incluso cuando tal receptor es en un sujeto, que comprende la exposición el receptor P2X7 a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

[0011] En otro aspecto, la invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende la administración al sujeto en necesidad de tal tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

[0012] También se describe aquí un método de estudio de compuestos marcados isotópicamente en estudios metabólicos (preferiblemente con <sup>14</sup>C), reacción en estudios cinéticos (con, por ejemplo <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), de detección o de formación de imágenes técnicas [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución de tejido de fármaco o sustrato, o en el

tratamiento radiactivo de pacientes. Por ejemplo, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede ser particularmente preferido para estudios PET o SPECT.

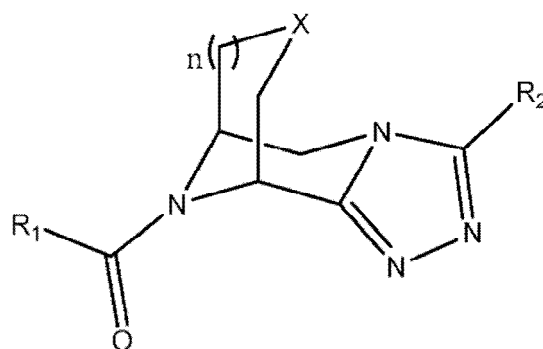
5 **[0013]** Es deseable superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o técnica anterior, o para proporcionar una alternativa útil a la misma.

**[0014]** También se describen en este documento procedimientos de preparación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

10 **[0015]** Las realizaciones adicionales, características y ventajas de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 **[0016]** Un compuesto de Fórmula (I):



Formula (I)

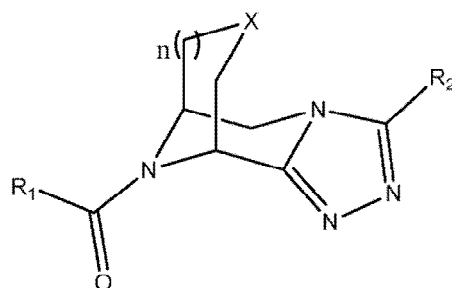
35 donde:

n es un número entero entre 0-1;

X es  $\text{CH}_2$  cuando n es 0, o X es  $\text{CH}_2$  o oxígeno cuando n es 1;

40  $\text{R}_1$  es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo; y  $\text{R}_2$  es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi.

45 **[0017]** Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

60 donde:

n es un número entero entre 0-1;

X es  $\text{CH}_2$  cuando n es 0, o X es  $\text{CH}_2$  o oxígeno cuando n es 1;

65  $\text{R}_1$  es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo; y  $\text{R}_2$  es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo,

pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

5 **[0018]** Los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. También dentro del alcance de la invención son las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I).

10 **[0019]** Las siguientes son diversas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I):

En realizaciones preferidas, n es 0 y X es CH<sub>2</sub>.

15 **[0020]** En ciertas realizaciones, n es 1 y X es CH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, n es 1 y X es oxígeno.

**[0021]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo.

20 **[0022]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con halógeno o alquilo.

**[0023]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido con halógeno, por ejemplo cloro.

**[0024]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido con alquilo, por ejemplo metilo y trifluorometilo.

25 **[0025]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido con halógeno y alquilo, por ejemplos cloro y trifluorometilo.

**[0026]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es orto fenilo sustituido con halógeno, por ejemplo cloro.

30 **[0027]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es meta fenilo sustituido con alquilo, por ejemplo trifluorometilo.

**[0028]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido con halógeno en las posiciones orto y para, por ejemplo cloro.

35 **[0029]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido con alquilo en las posiciones orto y meta, por ejemplo metilo en la posición orto y trifluorometilo en la posición meta.

**[0030]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo tri-sustituido con halógeno, por ejemplo dos cloros y un flúor.

40 **[0031]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo tri-sustituido con halógeno en la posición orto, las posiciones meta y para, por ejemplo, dos cloros en las posiciones orto y para y un flúor en la posición meta, o dos átomos de cloro en las posiciones orto y meta y uno de flúor en la posición para. En realizaciones preferidas, las sustituciones orto y para están adyacentes a la sustitución meta.

45 **[0032]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo tri-sustituido con halógeno y alquilo.

**[0033]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo tri-sustituido con halógeno y alquilo en las posiciones orto, meta y para. En realizaciones preferidas, las sustituciones orto y para son adyacentes a la sustitución meta.

50 **[0034]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo.

**[0035]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo que está unido a través del átomo de carbono 4-posición.

55 **[0036]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo sustituido con halógeno o alquilo, por ejemplo cloro o flúor y trifluorometilo o metilo.

**[0037]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo que está sustituido con halógeno y alquilo, por ejemplo, cloro y trifluorometilo o flúor y trifluorometilo.

60 **[0038]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo que está con alquilo en una posición meta y una posición orto, por ejemplo trifluorometilo en una posición meta y metilo en una posición orto di-sustituido. En realizaciones preferidas, las sustituciones de alquilo son adyacentes entre sí en el anillo de fenilo.

65 **[0039]** En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo que está con alquilo en una posición meta y halógeno en una posición orto di-sustituido, por ejemplos trifluorometilo en una posición meta y cloro o flúor en una posición orto. En realizaciones preferidas, las sustituciones de alquilo y halógeno son adyacentes entre sí.

- [0040]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es fenilo.
- [0041]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con halógeno, por ejemplos, cloro o flúor.
- 5 **[0042]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con halógeno en la posición para, por ejemplo flúor en la posición para.
- [0043]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo.
- 10 **[0044]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición.
- [0045]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está unido a través del átomo de carbono 3-posición.
- [0046]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con alquilo, por ejemplo metilo o trifluorometilo.
- 15 **[0047]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con halógeno, por ejemplo cloro o flúor.
- [0048]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición y sustituido con halógeno, por ejemplo cloro o flúor.
- 20 **[0049]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con halógeno en la posición 5 del átomo de carbono, por ejemplo cloro o flúor en la posición 5.
- [0050]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con alcoxi, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 25 **[0051]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está con alquilo y halógeno di-sustituido.
- [0052]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido en el átomo de carbono 3-posición.
- 30 **[0053]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con halógeno en el átomo de carbono de 3 posiciones, por ejemplo flúor.
- [0054]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido en el átomo de carbono 4-posición.
- 35 **[0055]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con alquilo en el átomo de carbono 4-posición, por ejemplo, con metilo o trifluorometilo.
- [0056]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con alcoxi en el átomo de carbono 4-posición, por ejemplo con metoxi.
- 40 **[0057]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido en el átomo de carbono 5-posición.
- [0058]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido en el átomo de carbono posición 5 con halógeno.
- 45 **[0059]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido en el átomo de carbono 6-posición.
- [0060]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está sustituido con alquilo en el átomo de carbono 6-posición, por ejemplo, metilo.
- 50 **[0061]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está en el átomo de carbono 4- y 5-posiciones con halógeno y alcoxi disustituido, por ejemplo flúor y metoxi.
- 55 **[0062]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo que está en el átomo de carbono 5- y 6-posiciones con alquilo y halógeno di-sustituido, por ejemplo metilo y flúor.
- [0063]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazinilo.
- 60 **[0064]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazinilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición.
- [0065]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirrolilo.
- [0066]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirrolilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición.
- 65 **[0067]** En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo.

- [0068] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición.
- [0069] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo sustituido con halógeno.
- 5 [0070] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo sustituido con halógeno en el átomo de carbono 5-posición.
- [0071] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo sustituido con flúor en el átomo de carbono 5-posición.
- [0072] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo.
- 10 [0073] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo
- [0074] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo
- 15 [0075] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo
- [0076] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo
- [0077] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo
- 20 [0078] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo
- [0079] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo.
- 25 [0080] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición.
- [0081] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está unido a través del átomo de carbono 4-posición.
- [0082] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está unido a través del átomo de carbono 5-posición.
- 30 [0083] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está sustituido con alquilo.
- [0084] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está sustituido con alquilo en el átomo de carbono 2-posición.
- 35 [0085] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está sustituido con alquilo en el átomo de carbono 4-posición.
- [0086] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo.
- 40 [0087] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo que está unido a través del átomo de carbono 2-posición.
- [0088] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo que está unido a través del átomo de carbono 3-posición.
- [0089] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo que está sustituido con alquilo en el átomo de carbono 5-posición.
- 45 [0090] En otras realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo que está sustituido con halo en el átomo de carbono 5-posición.
- [0091] En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es fenilo.
- 50 [0092] En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con halógeno y R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con halógeno.
- [0093] En ciertas realizaciones, n es 0, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con halógeno y alquilo y R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con halógeno.
- 55 [0094] En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es piridinilo.
- [0095] En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con alquilo y halógeno y R<sub>2</sub> es piridinilo.
- [0096] En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con alquilo y halógeno y R<sub>2</sub> es piridinilo sustituido con halógeno.
- 60 [0097] En otras formas de realización, n es 0, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es piridinilo.
- [0098] En otras formas de realización n es 0, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido en las posiciones orto y meta adyacentes, y R<sub>2</sub> es piridinilo.
- 65 [0099] En otras realizaciones, n es 0, R<sub>1</sub> es fenilo di-sustituido en orto adyacente y posiciones meta, y R<sub>2</sub> es piridinilo

sustituido con halógeno.

**[0100]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es tiazolilo.

5 **[0101]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y R<sub>2</sub> es opcionalmente tiazolilo sustituido.

**[0102]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y R<sub>2</sub> es tiazolilo opcionalmente sustituido.

10 **[0103]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es pirimidinilo.

**[0104]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y pirimidinilo R<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido.

15 **[0105]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y pirimidinilo R<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido.

20 **[0106]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es pirazinilo.

**[0107]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y R<sub>2</sub> es pirazinilo opcionalmente sustituido.

25 **[0108]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y pirazinilo R<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido.

**[0109]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es tiofenilo.

30 **[0110]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y R<sub>2</sub> es tiofenilo opcionalmente sustituido.

**[0111]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo sustituido con uno a tres grupos halógeno y alquilo y R<sub>2</sub> es tiofenilo opcionalmente sustituido.

35 **[0112]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

**[0113]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con un sustituyente halógeno y un sustituyente alquilo.

40 **[0114]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con tres sustituyentes halógeno.

**[0115]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es piridinilo opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo.

45 **[0116]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es 4-piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

50 **[0117]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es 4-piridinilo sustituido con un sustituyente fluoro y un sustituyente trifluorometilo.

**[0118]** En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es 4-piridinilo sustituido con un sustituyente cloro y un sustituyente trifluorometilo.

**[0119]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con un sustituyente halógeno.

55 **[0120]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con un sustituyente flúor.

**[0121]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxi.

60 **[0122]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es 2-piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxi.

**[0123]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es 2-piridinilo no sustituido.

65 **[0124]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.



**[0125]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo o trifluorometilo.

**[0126]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazinilo no sustituido.

**[0127]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno.

**[0128]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es pirimidinilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en flúor y cloro.

**[0129]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es pirrolilo no sustituido.

**[0130]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo.

**[0131]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es pirazolilo sustituido con un sustituyente metilo.

**[0132]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo.

**[0133]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es tiazolilo sustituido con un sustituyente metilo.

**[0134]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo.

**[0135]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.

**[0136]** En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es tiofenilo sustituido con un sustituyente metilo.

**[0137]** Una realización adicional de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;

- 11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 6S, 10R)-11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 5 (6R, 10S)-11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11{[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo}-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 6S, 10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 10 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11{[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo}-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 15 (6S, 10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 20 3-(5-cloropiridina-2-ilo)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 6S, 10R)-3-(5-cloropiridina-2-ilo)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-3-(5-cloropiridina-2-ilo)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 25 11{[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo}-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 6S, 10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 30 11{[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo}-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 6S, 10R)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 35 11{[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo}-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 6S, 10R)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 40 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 45 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 50 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S, 9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 55 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S, 9R)-10-[(2,3-dicloro-4-fluorofenilo)carbonilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 60 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 65 (6S, 9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;

- (6S,9R)-10-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 5 (6S,9R)-10-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 10 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 15 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 20 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1H-pirrol-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo metanona);
- 25 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 30 ((2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona);
- (3-metilo-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 35 (2,4-dicloro-3-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 40 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3,5-difluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 45 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 50 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-hidroxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-etoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 55 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-isopropoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 60 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 65 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;







- (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)((6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 5 (2,3-diclorofenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 10 (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 15 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)((6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-diclorofenilo)((6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 20 ((6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 ((6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 ((6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridazina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 25 ((6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-[4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 ((6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-4-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 ((6R,10S)-11-[[3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 30 ((6R,10S)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 ((6R,10S)-11-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 35 ((6R,10S)-11-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 ((6R,10S)-11-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina; y  
 40 (6R,10S)-11-[[2,3-dicloro-4-fluorofenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0138]** Una realización adicional de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que se presentan a continuación

- 45 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 50 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 55 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 60 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 65 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;





- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 5 (6S,9R)-10-[[2,3-dicloro-4-fluorofenilo]carbonilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 10 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 15 (6S,9R)-10-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 20 (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 25 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 30 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 35 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1H-pirrol-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo metanona);
- (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 40 (3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- ((2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona);
- 45 (3-metilo-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2,4-dicloro-3-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 50 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 55 ((2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3,5-difluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona);
- (2-cloro-3-(trifluorometilfenilo)fenilo)(3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 60 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;
- 65 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-hidroxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;







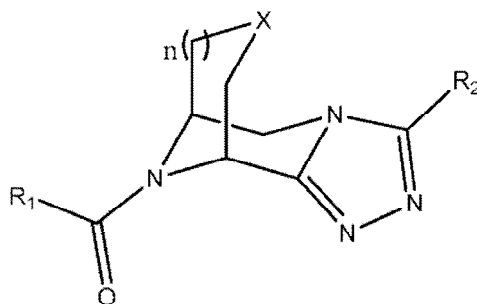
((6R, 10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona;  
 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 5 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)((6R, 10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-diclorofenilo)((6R, 10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 10 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 15 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-diclorofenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 20 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 25 (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 30 (2,3-diclorofenilo)((6R, 10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;

35 **[0139]** Una realización adicional de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que se presentan a continuación

(6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 40 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridazina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-[4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 45 (6R, 10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-4-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 50 6R, 10S)-11-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R, 10S)-11-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 55 (6R, 10S)-11-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina; y  
 (6R, 10S)-11-[[2,3-dicloro-4-fluorofenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

60 **[0140]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica, que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I):



Formula (I)

15

donde:

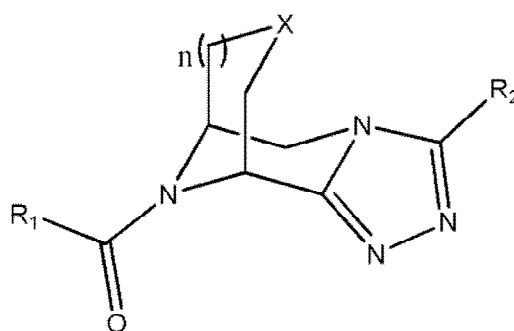
20 n es un número entero entre 0-1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> u oxígeno cuando n es 1;

25 R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo; y R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I); y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 **[0141]** Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica, que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

50

donde:

55 n es un número entero entre 0-1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> u oxígeno cuando n es 1;

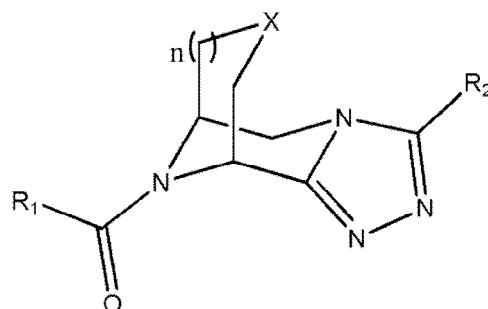
R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo; y

60 R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (Ia), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de fórmula (Ia); y

(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 **[0142]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I):



Formula (I)

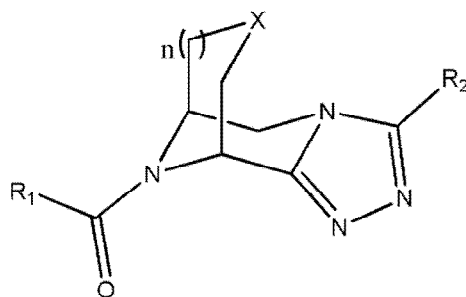
donde:

n es un número entero entre 0-1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> o oxígeno cuando n es 1;

R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo; y R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, piradizinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi; y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7.

**[0143]** Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

donde:

n es un número entero entre 0-1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> o oxígeno cuando n es 1;

R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en el que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo; y

R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en el que el fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I), para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7.

**[0144]** La enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona de: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, asma leve a severa, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, crónica enfermedad obstructiva pulmonar, de las vías respiratorias hiper-

5 respuesta, enfermedades de los nervioso y el sistema neuro-inmune, estados de dolor agudos y crónicos de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, inducido por dolor opiáceo, neuropatía diabética, neuralgia posttherpética, dolor de espalda baja, quimioterapia inducida por el dolor neuropático, la fibromialgia, (Romagnoli, R, et. al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12 (5), 647-661), las enfermedades en cuestión con y sin la  
 10 neuroinflamación del sistema nervioso central, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, el trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad, (Friedle, SA, et. al., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2010, 5, 35-45, Romagnoli, R, et. al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12 (5), 647-661), la cognición, trastornos del sueño, la esclerosis múltiple (Sharp AJ, et al, J Neuroinflammation 2008 Aug 8; 5: 33, Oyanguren-Desez O, et al., Cell Calcium 2011 Nov; 50 (5): 468-72, Grygorowicz T, et al, Neurochem  
 15 Int 2010 Dec; 57 (7): 823-9), convulsiones epilépticas (Engel T, et. al, FASEB J. 2012 Apr; 26 (4): 1616-1628, Kim JE, et al Neurol Res 2009 Nov; 31 (9): 982-8, Avignone E, et al, J Neurosci. 2008 Sep 10; 28 (37): 9133-44), enfermedad de Parkinson (Marcellino D, et al, J Neural Transm 2010 Jun; 117 (6): 681-7), la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer (Díaz-Hernandez JI, et al, Neurobiol Aging 2012 Aug; 33 (8): 1816-1828, Delarasse C, J Biol Chem 2011 28 ene; 286 (4): 2596-606, Sanz JM, et al., J Immunol 2009 abr 1; 182 (7): 4378-85), la enfermedad de Huntington (Díaz-Hernández M, et al, FASEB J. 2009 Jun; 23 (6): 1893-906), el autismo, la médula, lesión de la médula y la isquemia cerebral/lesión cerebral traumática (Chu K, et al, J Neuroinflammation 2012 abr 18; 9: 69, Arbeloa J, et al, Neurobiol Dis. 2012 Mar; 45 (3): 954-61), trastornos relacionados con el estrés, las enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital tales como la diabetes (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul; 24 (7): 1240-5, J Cell Physiol. 2013 Ene; 228 (1): 120-9)), diabetes mellitus, trombosis (Furlan-Freguia C, et al, J Clin Invest 2011 Jul; 121 (7): 2932-44), síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad isquémica del corazón, isquemia, hipertensión (Ji X, et al, Am J Physiol Renal Physiol 2012 Oct; 303 (8): F1207-15), enfermedad cardiovascular, infarto miocárdial y disfunción del tracto urinario inferior como la incontinencia, y síndrome del tracto urinario inferior (Br J Pharmacol 2012Jan; 165 (1): 183-96), IBD/IBS (J Immunol 2011 Aug 1; 187 (3): 1467-74 Epub 2011 Jun 22), enfermedad poliquística del riñón, glomerulonefritis, trastornos del esqueleto, osteoporosis, osteopetrosis y glaucoma, cistitis intersticial (Martins JP, et al, Br J Pharmacol 2012 ene; 165 (1): 183-96), tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, y la migraña.

30 **[0145]** Una realización adicional de la invención es un compuesto o un enantiómero o diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento, o una composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, en el que la enfermedad, trastorno, o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, osteoarthritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, leve a grave asma, asma  
 35 resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de las vías respiratorias de hiper-respuesta; enfermedades del sistema nervioso y neuro-inmune, tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (inducido por dolor opiáceo, neuropatía diabética, neuralgia posttherpética, dolor de espalda baja, dolor neuropático inducido por la quimioterapia, fibromialgia); enfermedades implicados con y sin la neuroinflamación del sistema nervioso central tales como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), la cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, las convulsiones epilépticas, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal y la isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y sistemas urogenitales, tales como la diabetes, la diabetes mellitus, la trombosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad cardiaca isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, y inferior disfunción del tracto urinario tales como incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, la glomerulonefritis; trastornos del esqueleto, a saber, osteoporosis/osteopetrosis: y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, la tuberculosis, y la migraña.

55 **[0146]** Una realización adicional de la invención es un compuesto o un enantiómero o diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento, o una composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7 en el que la enfermedad, trastorno o condición médica es depresión resistente al tratamiento.

60 **[0147]** Adicionales formas de realización, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

**[0148]** La invención puede ser más completamente apreciada por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

65 **[0149]** Como se usa en el presente documento, los términos "incluyendo", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitante.



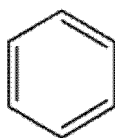
**[0150]** El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con átomos de halógeno. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me) etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se consideraría equivalente a cualquiera de los ejemplos anteriores. Un sustituyente ejemplar es fluoro. Grupos alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos alquilo di- o trihalogenados tales como grupos de difluorometilo o trifluorometilo.

**[0151]** El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente. El grupo alquilo del alcoxi de la invención puede estar sustituido con, por ejemplo, átomos de halógeno (de forma que el alcoxi de la invención es un alcoxi halogenado tal como difluorometoxi). Un sustituyente ejemplar del grupo alquilo del alcoxi de la invención es fluoro. Grupos alquilo sustituidos preferidos de alcoxi de la invención incluyen grupos alquilo di- o trihalogenados tales como grupos de difluorometilo o trifluorometilo.

**[0152]** El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo, o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo, o yodo.

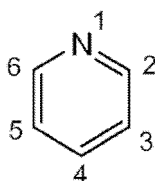
**[0153]** Los términos "hidroxilo" y "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

**[0154]** El término "fenilo" representa el siguiente resto:



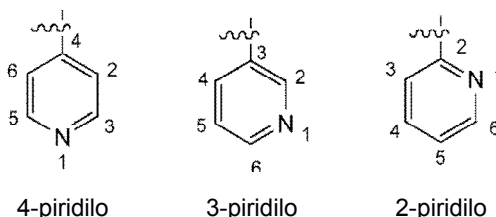
Los grupos fenilo de las invenciones pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más halógenos y/o uno o más grupos alquilo. Sustituyentes de ejemplo son flúor, bromo, cloro, metilo, trifluorometilo. Grupos fenilo sustituidos preferidos de la invención están sustituidos con uno, dos, o tres grupos halógeno, por ejemplo dos cloros, dos átomos de flúor, o un flúor y dos cloros. Otros grupos fenilo sustituidos preferidos de la invención están sustituidos con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo un grupo metilo y trifluorometilo. Otros grupos fenilo sustituidos preferidos de la invención están sustituidos con uno o dos halógenos y uno o dos grupos alquilo, por ejemplo uno de cloro y un grupo trifluorometilo, un flúor y un grupo trifluorometilo, un flúor y un grupo metilo, o dos halógenos (tales como flúor y cloro) y un grupo trifluorometilo.

**[0155]** El término "piridinilo" representa el siguiente resto:



El resto de piridinilo puede estar unido a través de uno cualquiera de los átomos de carbono 2, 3, 4, 5, o 6-posición.

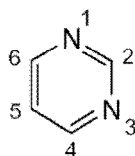
**[0156]** Los términos 4-piridilo, 3-piridilo y 2-piridilo representa los siguientes restos, en donde el nitrógeno de piridilo está designado como la posición de "uno" y el punto de unión se designa como se muestra a continuación:



**[0157]** Los grupos piridinilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo y/o halógeno. Grupos piridinilo sustituidos preferidos de la invención están sustituidos

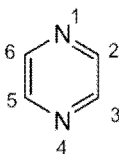
con uno, dos, o tres halógenos, por ejemplo un flúor, un cloro, dos cloros, dos átomos de flúor, o un flúor y dos cloros. Otros grupos piridinilo sustituidos preferidos de la invención están sustituidos con uno o dos grupos alquilo, por ejemplo un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un grupo metilo y trifluorometilo. Otros grupos piridinilo sustituido preferidos de la invención están sustituidos con uno o dos halógenos y uno o dos grupos alquilo, por ejemplo uno de cloro y un grupo trifluorometilo, un flúor y un grupo trifluorometilo, un flúor y un grupo metilo, o dos halógenos (tales como flúor y cloro) y un grupo trifluorometilo. Otro grupo piridinilo sustituido preferido es uno o dos grupos hidroxilo. Otro grupo piridinilo sustituido preferido es uno metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi o grupos propoxi. Otro grupo piridinilo sustituido preferido es uno alcoxi y un halógeno, por ejemplo un metoxi y uno flúor.

**[0158]** El término "pirimidinilo" representa el siguiente resto:



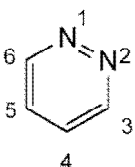
El resto pirimidinilo puede estar unido a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2-, 4-, 5-, o 6- posición. Dentro del alcance de la invención, los grupos "pirimidinilo" de la invención pueden estar sustituidos con uno o más halógenos, por ejemplo uno de flúor.

**[0159]** El término "pirazinilo" representa el siguiente resto:



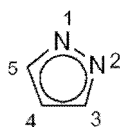
El resto pirazinilo se puede conectar a través de uno cualquiera de los átomos de 2, 3, 5, o 6-posición de carbono.

**[0160]** El término "piradiznilo" representa el siguiente resto:



El resto piradizinilo se puede conectar a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 3-, 4-, 5-, o 6- posición.

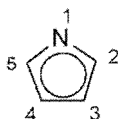
**[0161]** El término "pirazolilo" representa el siguiente resto:



El resto de pirazolilo se puede conectar a través de uno cualquiera de los átomos de carbono 1-, 2-, 3-, 4-, o 5- posición. Grupos pirazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos alquilo, por ejemplo, un grupo metilo.

**[0162]** El término "pirrolilo" representa el siguiente resto:

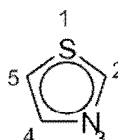
5



El resto pirrolilo puede estar unido a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2-, 3-, 4-, o 5-posición.

10 **[0163]** El término "tiazolilo" representa el siguiente resto:

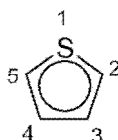
15



20 El resto tiazolilo puede estar unido a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 4, o 5-posición. Grupos de tiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos alquilo, por ejemplo, un grupo metilo.

25 **[0164]** El término "tiofenilo" representa el siguiente resto:

25



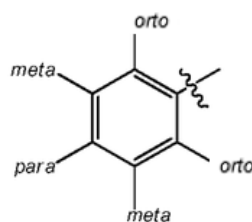
30

El resto tiofenilo puede estar unido a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2-, 3-, 4-, o 5-posición. Grupos de tiofenilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos alquilo o halógeno, por ejemplo, un grupo metilo o un cloro.

35

**[0165]** Los términos "para", "meta", y "orto" tienen los significados como se entiende en la técnica. Así, por ejemplo, un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en las dos (o) posiciones "orto" adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (m), y el "para" (p) posición a través del punto de unión.

40



45

50

**[0166]** Al referirse a sustituyentes en el anillo R<sub>1</sub>, el término "opcionalmente sustituido" significa que el anillo R<sub>1</sub> puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes, y el término "sustituido" significa que el anillo R<sub>1</sub> está sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

55 **[0167]** Al referirse a sustituyentes en el anillo R<sub>2</sub>, el término "opcionalmente sustituido" significa que el anillo R<sub>2</sub> puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, y el término "sustituido" significa que el anillo R<sub>2</sub> está sustituido con 1 a 2 sustituyentes.

60 **[0168]** Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento pretende referirse al valor real dado, y también se pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se infiere en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las imental y/o de medición de las condiciones de exper- para tal valor dado. Siempre que un rendimiento se da como un porcentaje, tal rendimiento hace referencia a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones que se

65

dan como porcentajes hacen referencia a razones de masa, a menos que se indique de otra manera.

**[0169]** Los términos solución "amortiguada" o solución "tampón" se usan aquí de forma intercambiable de acuerdo con su significado estándar. Soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y su elección, uso y función se conoce por los expertos ordinarios en la técnica. Véase, por ejemplo, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, quinta ed. (2005), que describen, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los constituyentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, una solución tamponada se obtiene mediante la adición de  $MgSO_4$  y  $NaHCO_3$  a una solución en una proporción de 10: 1 p/p para mantener el pH de la solución a aproximadamente 7,5.

**[0170]** Cualquier fórmula dada en el presente documento está destinada a representar compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula general, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento está destinado a representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y sus mezclas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros.

**[0171]** También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

**[0172]** Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares superponibles no el uno del otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, y un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas R- y S-secuenciación de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir ya sea como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

**[0173]** "Tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto en particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de los electrones pi y un átomo (por lo general H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros debido a que se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomería es las formas ácidas y nitro de nitrometano de fenilo, que están igualmente formadas por tratamiento con ácido o base.





**[0174]** Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para la consecución de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

**[0175]** Los compuestos de la invención pueden existir también como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se ve obstaculizada la rotación, conducen a diferentes conformaciones, lo que resulta en una barrera de energía rotacional que hay que superar para convertir de un isómero conformacional a otro.

**[0176]** Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden ser producidos como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.

**[0177]** A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir ambos enantiómeros y mezclas individuales, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

**[0178]** Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto pero pretenden indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos (R\*) o (S\*) se utiliza en el nombre para indicar que la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente es desconocida. Por lo tanto, un compuesto designado como (R\*) se refiere a un compuesto enantioméricamente puro con una configuración absoluta de cualquiera de (R) o (S). En los casos en que la estereoquímica absoluta se haya confirmado, las estructuras se denominan utilizando (R) y (S).

**[0179]** Se utilizan los símbolos  y  en el sentido de la misma disposición espacial de las estructuras químicas mostradas en la presente memoria. Análogamente, se utilizan los símbolos  y  en el sentido de la misma disposición espacial de las estructuras químicas mostradas en la presente memoria.

**[0180]** Además, cualquier fórmula dada en la presente memoria pretende referirse también a los hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran de forma explícita. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen los formados a partir de la interacción o complejación de los compuestos de la invención con uno o más disolventes, ya sea en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y luego los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener como co-cristales. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) eran cúbicas en la naturaleza. En otras realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. En todavía otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica, o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en una solución de entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

**[0181]** La referencia a un compuesto en el presente documento significa una referencia a uno cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal compuesto, y (b) cualquiera de las formas de tal compuesto en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH<sub>(s)</sub>, R-COOH<sub>(sol)</sub>, y R-COO<sub>(sol)</sub>. En este ejemplo, R-COOH (s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser por ejemplo en una tableta o alguna otra composición farmacéutica sólida o preparación; R-COOH<sub>(sol)</sub> hace referencia a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO<sub>(sol)</sub> hace referencia a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, ya sea tal forma disociada deriva de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO<sup>-</sup> tras la disociación en el medio que se considera. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en que tal exposición se lleva a cabo. En todavía otro ejemplo, una expresión tal como "reacción de una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en forma químicamente relevantes, o formas, de tal entidad que existe, o existe, en el medio en el que tales reaccionar tiene lugar, con (b) la forma químicamente relevantes, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tales reaccionar tienen lugar. A este respecto, si tal entidad está por ejemplo en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en tal mismo medio, y por lo tanto la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH (ac) y/o R-COO<sup>-</sup>(ac), donde el subíndice "(ac)" representa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Un grupo funcional de ácido carboxílico ha sido elegido en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no pretende, sin embargo, como una limitación, sino que es simplemente una ilustración. Se entiende que los ejemplos análogos se pueden proporcionar en términos de otros grupos funcionales, incluyendo pero no limitado a hidroxilo, miembros nitrogenados básicos, tales como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvolisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación, y desprotonación. No hay otros ejemplos a este respecto se proporcionan en el presente documento debido a que estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquiera de habilidad ordinaria en la técnica.

**[0182]** En otro ejemplo, un compuesto iónico dipolar está comprendido en el presente documento haciendo referencia a un compuesto que se sabe que formar un zwitterión, incluso si no es nombrado explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos tales como zwitterión, zwitteriones, y sus sinónimos compuesto(s) de iones híbridos son nombres apoyados por la IUPAC estándar que son bien conocidos y parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, el nombre zwitterión se le asigna la identificación del nombre CHEBI: 27369 por el diccionario de entidades moleculares Chemical Entities of Biological Interest (Entidades Químicas de Interés Biológico: ChEBI). Como es generalmente conocido, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces estos compuestos son referidos con el término "sales internas". Otras fuentes hacen referencia a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el último término es considerado por aún otras fuentes como un término equivocado. Como un ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del zwitterión + H<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>. Zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos se encuentran dentro del alcance de esta invención, como sería en cualquier caso de apreciar por expertos normales en la técnica. Debido a que no hay necesidad para nombrar todas y cada una forma de realización que sería reconocida por los expertos ordinarios en la técnica, no se dan estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención explícitamente en este documento. Son, sin embargo, parte de las realizaciones de esta invención. Otros ejemplos a este respecto no se proporcionan en este documento porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidos por cualquiera con experiencia ordinaria en la técnica.

**[0183]** Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas de los compuestos etiquetados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras

representadas por las fórmulas dadas en la presente memoria, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con  $^{14}\text{C}$ ), reacción en estudios cinéticos (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), detección o formación de imágenes técnicas [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede ser particularmente preferido para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento en la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

**[0184]** Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en el presente documento, la selección de un resto particular entre una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la misma elección de las especies para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie a partir de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en la fórmula a otra parte, a menos que se indique lo contrario.

**[0185]** De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativa y a no ser que indique otra cosa, referencia independiente a realizaciones de tal conjunto, y referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto a que se refiere explícitamente.

**[0186]** La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en este documento, y tales sales para uso en métodos de tratamiento.

**[0187]** El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que aparece en la Pharmacopoeia de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

**[0188]** Se pretende que una "sal farmacéuticamente aceptable" signifique una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no tóxica, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Véase, en general, G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50: 6665-72, S.M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci, 1977, 66: 1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar en consecuencia con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0189]** Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos monohidrogenados, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ptalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, mandelatos.

**[0190]** Cuando el compuesto de Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, maleico ácido, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un

aminoácido, tal como ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o cinámico ácido, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como las dadas como ejemplos del presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideran como equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel habitual de experiencia en esta tecnología.

**[0191]** Cuando el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente deseada aceptable puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica o orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como las dadas como ejemplos del presente documento, y cualquier otra base y mezcla de los mismos que se consideran equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de destreza en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metilo-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, y aminas primaria, secundaria, terciarias, y aminas cíclicas, tales como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

**[0192]** También se describe en la presente invención profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y métodos de tratamiento que emplean los profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto in vivo a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que se lleva a pH fisiológica se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Se describen procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

**[0193]** Profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo, o grupo de ácido carboxílico de un compuesto de Fórmula (I). Ejemplos de residuos de aminoácido incluyen los veinte aminoácidos de origen natural, designados comúnmente por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demososina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

**[0194]** Los tipos adicionales de profármacos se pueden producir, por ejemplo, por derivatización de grupos carboxilo libres de las estructuras de Fórmula (I) en forma de amidas o ésteres de alquilo. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoníaco, aminas C<sub>1-6</sub>alquilo primarias y aminas di(C<sub>1-6</sub>alquilo) secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las que se derivan de amoníaco, aminas de C<sub>1-3</sub> alquilo primarias, y aminas di(C<sub>1-2</sub> alquilo). Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen C<sub>1-7</sub> alquilo, C<sub>5-7</sub>cicloalquilo, fenilo y ésteres de fenilo (C<sub>1-6</sub> alquilo). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar mediante derivatización de grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los descritos en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo pueden proporcionar también profármacos. La derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de éter, amina, o funcionalidades de ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar como se describe en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos profármacos pueden incorporar grupos que incluyen éter, amina, y ácido carboxílico.

**[0195]** También se describe en la presente invención son metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I), para uso en los métodos descritos en este documento. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo de metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

**[0196]** Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son útiles como moduladores del receptor P2X7 en los métodos descritos en el presente documento. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas, o agonistas inversos. El término "moduladores"

incluyen tanto inhibidores como activadores, donde "inhibidores" hacen referencia a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o disminuyen la expresión del receptor P2X7 o actividad, y "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan, o regulan hacia arriba la expresión o actividad de receptor P2X7.

**[0197]** El término "tratar", "tratamiento" o "tratado" como se emplean en este documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto para el propósito de afectar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor P2X7. El tratamiento incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno, o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediada a través de la modulación de la actividad del receptor P2X7. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero en necesidad de dicho tratamiento, tal como un humano.

**[0198]** Por consiguiente, la invención se refiere a los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de sujetos diagnosticados con o que sufren de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor P2X7, tales como: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, alérgico dermatitis, asma, asma alérgica, asma leve a severa, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la capacidad de respuesta de las vías hiperrespiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuro-inmune, tales como estados de dolor agudos y crónicos de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (inducido por dolor opiáceo, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor de espalda baja, dolor neuropático inducido por la quimioterapia, fibromialgia); enfermedades implicados con y sin la neuroinflamación del SNC tales como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, el trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), la cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal y la isquemia cerebral/lesión cerebral traumáticas, trastornos relacionados con el estrés; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólica, gastrointestinal y urogenital tales como la diabetes, la diabetes mellitus, la trombosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad isquémica del corazón IBD, enfermedad de Crohn, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior, tal como incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, (GN); trastornos esqueléticos, a saber, osteoporosis/osteopetrosis: y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, y migraña.

**[0199]** En los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico según la invención se administra a un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición. Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para llevar generalmente aproximadamente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes en necesidad de tal tratamiento para la enfermedad, trastorno, o condición designada. Las cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades o dosis de los compuestos de la presente invención eficaz se pueden determinar por métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de la dosis o pruebas clínicas, y tomando en consideración factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de drogas, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia del sujeto anterior o en curso, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. 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 por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación sencillas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un 70-kg humana, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

**[0200]** Una vez que ha tenido lugar la mejora del paciente de la enfermedad, trastorno, o afección se ha producido, la dosis se puede ajustar para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel adecuado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

**[0201]** Además, los agentes activos de la invención pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar por separado con un agente activo de compuestos de Fórmula (I) o incluidos con un agente tal en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que es eficaz en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediados por la actividad P2X7, tal como otro modulador P2X7 o un compuesto activo contra otra diana asociada a la afección particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto potenciar la potencia o la eficacia de un agente activo de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.



**[0202]** Se utilizan los agentes activos de la invención, solo o en combinación con uno o más ingredientes activos, para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un agente activo de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0203]** Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador, o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, y polietilenglicoles.

**[0204]** Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y composiciones técnicas conocidas o que se vuelven disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones para uso se pueden administrar en los métodos descritos en el presente documento por una vía adecuada de administración, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica, u ocular, o mediante inhalación.

**[0205]** La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para su reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica, o administración oral.

**[0206]** Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en la forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión, o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos se pueden formular para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Por ejemplo, una dosis diaria total de alrededor de 5 mg a 5 g al día puede lograrse mediante la dosificación una vez, dos, tres, o cuatro veces por día.

**[0207]** Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclada con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. El almidón, polivinilo-pirrolidona (PVP), almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

**[0208]** Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semi-sólido o líquido. Cápsulas de gelatina blandas se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

**[0209]** Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

**[0210]** Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar mediante rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en soluciones acuosas o suspensiones estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiada o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se presentarán en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de los que la dosis apropiada puede ser retirada, o en una forma sólida o pre-concentrada que puede ser utilizada para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 mg/kg/minuto del compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía desde varios minutos hasta varios

días.

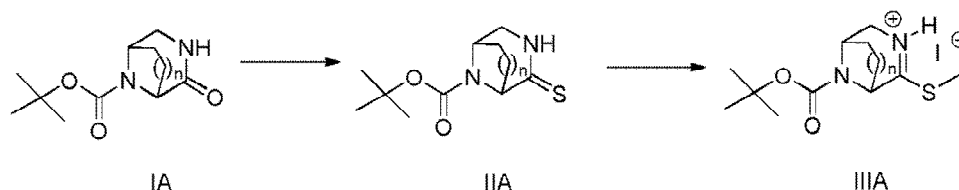
**[0211]** Para la administración tópica, los compuestos se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar a la administración transdérmica.

**[0212]** Los compuestos de la invención se pueden administrar alternativamente en los métodos descritos en el presente documento por inhalación, a través de la nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un portador adecuado.

#### EJEMPLOS

**[0213]** Los compuestos ejemplares útiles en los métodos descritos en este documento se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más abajo y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diferentes compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes en última instancia deseados se realizarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para dar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en el lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que puede ser llevado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones se pueden realizar entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden ser calentadas empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión selladas por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

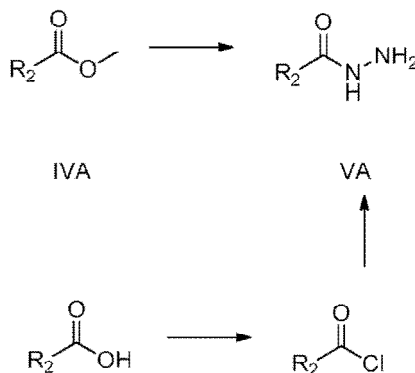
Esquema 1



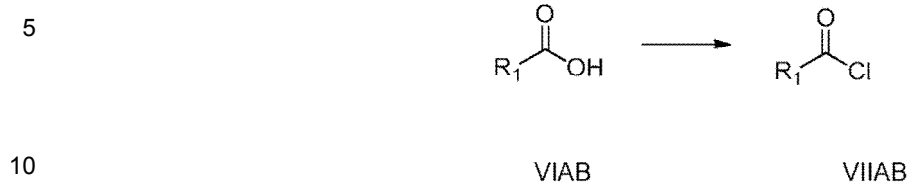
**[0214]** Compuesto IA se puede convertir en el compuesto IIA por reacción con el reactivo de Lawesson, en un disolvente tal como THF, éter dietílico o DCM. Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente o calentarse durante la noche en o cerca del punto de ebullición del disolvente.

**[0215]** IIA compuesto puede convertirse a la amina IIIA por tratamiento con un agente alquilante tal como yoduro de metilo en un disolvente tal como DCM o DMF, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 40°C durante entre 1 y 48 horas.

Esquema 2A

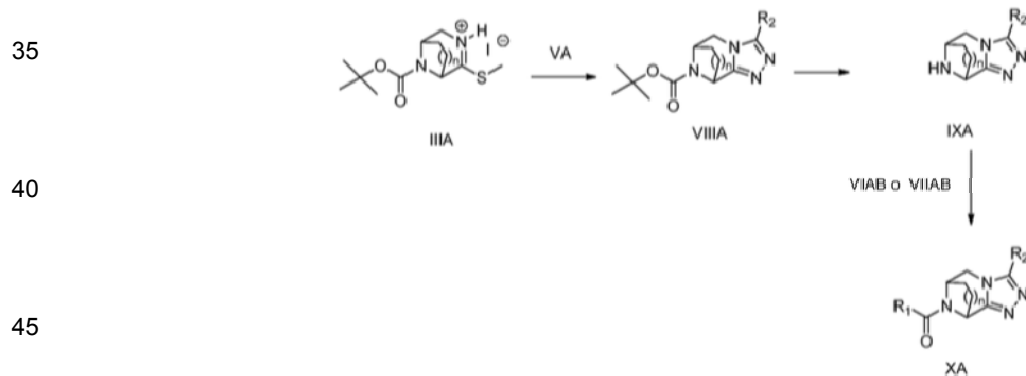


Esquema 2B



[0216] IVA compuesto se puede convertir en el compuesto VA por tratamiento con monohidrato de hidrazina en un disolvente tal como un alcohol, DCM o DMF a una temperatura cercana a la temperatura ambiente durante 1 a 25 horas. Compuesto VIA puede convertirse en el compuesto VIIA por tratamiento con un agente de acilación apropiado tal como cloruro de oxalilo en presencia de un catalizador tal como DMF en un disolvente tal como DCM o DMF durante 1 a 8 horas. Compuesto VIIA puede entonces también ser convertido en el compuesto VA por tratamiento con monohidrato de hidrazina en un disolvente tal como un alcohol, DCM o DMF a una temperatura cercana a la temperatura ambiente durante 1 a 12 horas. Además compuesto VIAB se puede convertir en el compuesto VIIAB por tratamiento con un agente de acilación apropiado tal como cloruro de oxalilo en presencia de un catalizador tal como DMF en un disolvente tal como DCM o DMF durante 1 a 8 horas. Si los compuestos de tipo IVA, VIA o VIAB no están disponibles comercialmente, un experto en la técnica se darán cuenta que hay numerosos métodos para sintetizar estos compuestos. Estos pueden incluir la hidrólisis del correspondiente nitrilo para proporcionar VIA seguido de esterificación para dar IVA. El nitrilo a su vez puede obtenerse a partir de una reacción de acoplamiento cruzado con un compuesto que contiene halógeno adecuado. La hidrólisis del nitrilo correspondiente también podría dar VIAB. O VIA o VIAB pueden formarse directamente a partir del compuesto de halógeno a través de intercambio de metal halógeno seguido de inactivación con CO<sub>2</sub>. VIA o VIAB pueden formarse también por oxidación de un compuesto sustituido con metilo adecuado con un reactivo, tal como, KMnO<sub>4</sub> y luego IVA se puede formar mediante la posterior esterificación de VIA. Estos compuestos también pueden formarse por oxidación de un compuesto hidroximetilo apropiadamente sustituido en una o dos etapas para producir VIA o VIAB.

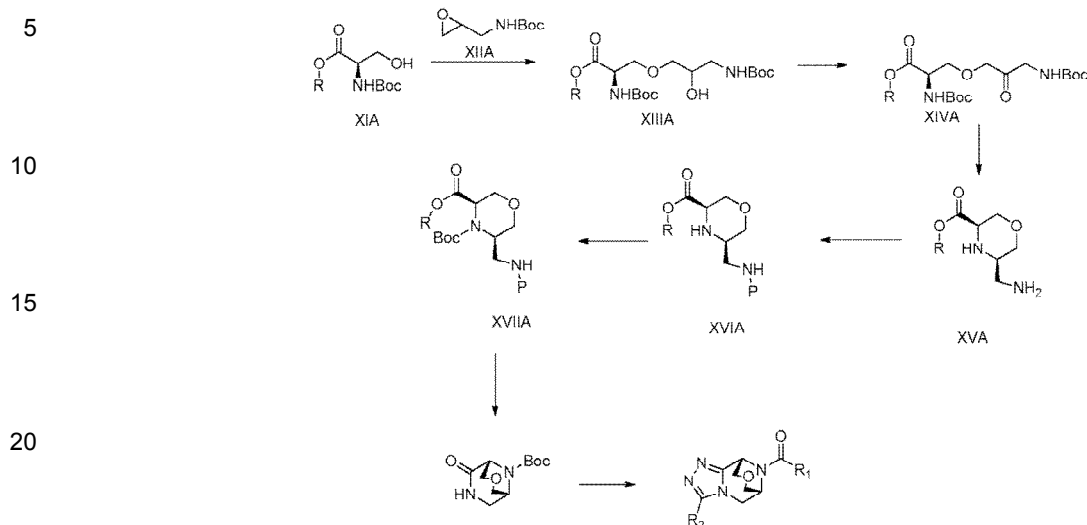
Esquema 3



[0217] El compuesto IIIA se puede convertir en el compuesto VIII A por la adición de compuesto de VA y una base adecuada tal como t-butoxido de potasio en un disolvente alcohólico tal como metanol. Esta reacción se puede realizar a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C durante de 30 minutos a 48 horas. El compuesto VIII A entonces se puede convertir en el compuesto IXA por adición de un ácido adecuado tal como HCl o TFA, preferiblemente TFA en un disolvente tal como DCM, DCE o dioxano. Esta reacción se puede realizar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante de 30 minutos a 24 horas.

[0218] IXA compuesto puede entonces convertir en el compuesto XA por la adición de VIIAB y una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiltilamina en un disolvente tal como DCM, DCE o dioxano a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante de 30 minutos a las 24 horas. Alternativamente compuesto IXA se puede convertir en el compuesto XA usando VIAB compuesto y el uso de condiciones de acoplamiento de amida tal como HATU, DIPEA en un disolvente tal como DCM o DMF.

Esquema 4



[0219] Compuesto XI A se puede convertir en el compuesto XIII A por la adición de XII A y una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF o dioxano a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante de 30 minutos a 24 horas. El compuesto XIII A puede entonces convertirse en el compuesto XIV A usando oxidante tal como cloruro de oxalilo y DMSO en un disolvente adecuado tal como DCM, DCE o THF. El compuesto XIV A se puede convertir en el compuesto XV A por tratamiento con un ácido tal como HCl o TFA seguido de la adición de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como THF o dioxano a una temperatura de temperatura ambiente a 60°C durante de 30 minutos a 24 horas. XV A compuesto se puede convertir en el compuesto XVI A por reacción con un reactivo utilizado para la protección de aminas primarias, tales como acetato de trifluoroetilo en un disolvente tal como DCM, DCE o THF a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante de 30 minutos a 24 horas. XVI A compuesto puede entonces convertir en el compuesto XVII A por reacción con (Boc)<sub>2</sub>O en un disolvente adecuado tal como DCM o THF a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente durante de 30 minutos a 24 horas. El compuesto XVII A se puede entonces convertir en el compuesto XVIII A por adición de una base adecuada tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como un alcohol, preferiblemente metanol o etanol a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C durante de 30 minutos a 48 horas. El compuesto XVIII A se puede convertir entonces a XIX A por los procedimientos descritos en los Esquemas 1-3.

[0220] En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, los siguientes protocolos experimentales y analíticos fueron seguidos a menos que se indique lo contrario.

[0221] A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) en una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o MgSO<sub>4</sub>. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida. Reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas se realizaron en un instrumento Biotage Initiator o CEM Discover.

[0222] La cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (sgc) se realizó sobre gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) usando cartuchos preenvasados, eluyendo con 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a menos que se indique lo contrario.

[0223] Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (HPLC) se realizó en un Gilson HPLC con una Xterra Prep RP<sub>18</sub> (5 mm, 30 x 100 mm) de columna, y un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo/agua (20 mM NH<sub>4</sub>OH) durante 12 a 18 min, y una velocidad de flujo de 30 mL/min.

[0224] Cromatografía de fluidos líquida de alto rendimiento preparativa supercrítica (SFC) se llevó a cabo ya sea en un sistema JASCO preparativo de SFC, un sistema APS 1010 de instrumentos Berger, o una SFC-PICLAB-PREP 200 (solución de PIC, Avignon, Francia). Las separaciones se llevaron a cabo entre al 100-150 bar con un caudal que varía 40-60 ml/min. Las columnas utilizadas se calentaron a 35-40°C.

[0225] A menos que se indique otra cosa, los compuestos obtenidos como sales de HCl se prepararon por la adición de 1 M HCl en dietilo éter a una solución CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de la base libre, seguido de concentración.

**[0226]** Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un serie Agilent 1100 MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

5 **[0227]** Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros DRX de modelo Bruker. El formato de los datos de  $^1\text{H}$  RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento  $J$  en Hz, integración).

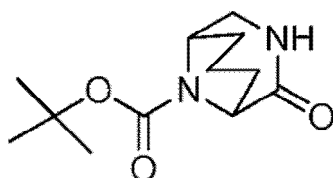
10 **[0228]** Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento incluyen los siguientes:

Término	Acrónimo
Cromatografía líquida HPLC de alta presión	HPLC
Diisopropiletilamina	DIPEA
Tetrahidrofurano	THF
terc-Butilcarbamoilo	Boc or Boc
Diclorometano	DCM
Dichloroetano	DCE
Ácido trifluoroacético	TFA
<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMF
Metanol	MeOH
Etanol	EtOH
Isopropanol	IPA or iPrOH
<i>Terc</i> -butóxido potásico	KOtBu
<i>n</i> -Butanol	nBuOH
Acetato de Etilo	EtOAc, or EA
Trietilamina	TEA
2-(1 <i>H</i> -9-azobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzotriazol-4-ona	HATU
hexafluorofosfato de tetrametiloaminio	
<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropilo)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida	EDCI
1-Hidroxibenzotriazol	HOBt
Cromatografía de Fluidos Supercríticos	SFC
Amina de isopropilo	iPrNH <sub>2</sub>
Hexano	Hex or hex
No ensayado	NT

Intermedio A: *terc*-Butilo 2-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo.

**[0229]**

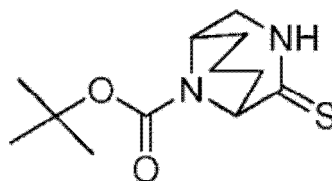


*terc*-butilo 2-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo se preparó según los procedimientos descritos en el documento WO 2001042245.

Intermedio B: *terc*-Butilo 2-tioxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato.

**[0230]**

5



10

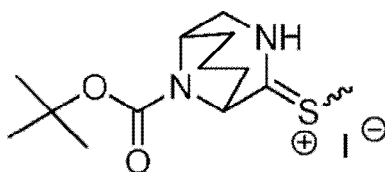
**[0231]** A una solución de terc-butilo 2-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo (733 mg, 3,05 mmol) en THF (10 ml) se añadió reactivo de Lawesson (700 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó 3 veces con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas acuosas combinadas se extrajeron varias veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (622 mg, 79%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 256,12; m/z encontrado, 257,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,54 - 8,20 (m, 1H), 5,23 - 4,97 (m, 1H), 4,66 - 4,33 (m, 1H), 3,81 - 3,63 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,90 - 1,58 (m, 5H), 1,47 (s, 9H).

20

Intermedio C: (E/Z)-(9-(terc-butoxicarbonilo)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno)(metilo)yoduro de sulfonio.

**[0232]**

25



30

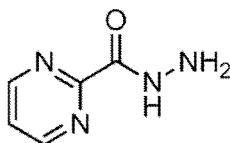
**[0233]** A una solución de Intermedio B (346 mg, 1,35 mmol) en DCM (5 ml) se añadió MeI (0,42 ml, 6,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma naranja (540 mg, 100%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 270,14; m/z encontrado, 271,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Intermedio D: pirimidina-2-carbohidrazida.

**[0234]**

45



50

**[0235]** A una suspensión de metilo pirimidina-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 7,2 mmol) en EtOH (5,6 ml) se añadió hidrato de hidrazina mono-(0,72 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción se volvió homogénea y después de 5 min se formó un precipitado. Se continuó agitando durante 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido recogido se lavó con EtOH adicional para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (720 mg, 72%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O, 138,1; m/z encontrado, 139,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,06 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H).

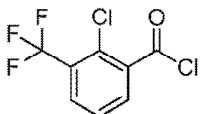
60

Intermedio E: 2-Cloro-3-(trifluorometilo)cloruro de benzoilo.

**[0236]**

65

5

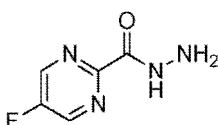


10 **[0237]** Se añadió a una suspensión de ácido 2-cloro-3-(trifluorometilo)benzoico (15 g, 67 mmol) y DMF catalítica (0,06 ml, 0,67 mmol) en DCM (150 ml) (6,8 ml, 80 mmol) gota a gota. La reacción se dejó en agitación (burbujeo vigoroso) durante 4 h y se concentró hasta un sólido oleoso que se convirtió en sólido después del secado durante la noche en alto vacío.

15 Intermedio F: 5-fluoropirimidina-2-carbohidrazida.

**[0238]**

20



25 **[0239]** Intermedio F, paso a: metilo 5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo. A una solución de 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo (513 mg, 4,17 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 5 ml de HCl concentrado. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se trató con una pequeña cantidad de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una mayor cantidad de NaHCO<sub>3</sub> sólido. La solución se utiliza para mantener todo homogéneo. Cuando el pH alcanzó 6-7 la capa acuosa se extrajo con EtOAc al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas que contienen el éster se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc 10%/DCM para proporcionar el ácido. La capa de éster se filtró, se concentró a vacío hasta un sólido blanco (460 mg, 71%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 156,03; m/z encontrado, 157,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,80 (s, 2H), 4,07 (s, 3H).

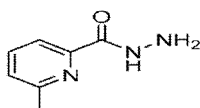
35 **[0240]** Intermedio F, paso b: 5-fluoropirimidina-2-carbohidrazida. A una mezcla heterogénea del producto del Intermedio F, paso a (456 mg, 2,92 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,29 ml, 5,84 mmol). El sólido comenzó a entrar en solución y luego un precipitado blanco espeso se cayó. Después de agitar durante 1 h la reacción era completa y se concentró a vacío hasta un sólido blanco (487 mg, 100%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>4</sub>O, 156,04; m/z encontrado, 157,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,95 - 8,79 (m, 1H), 8,73 (s, 2H), 4,26 - 4,7 (m, 2H).

40

Intermedio G. 6-Metilopicolinohidrazida.

**[0241]**

45



50

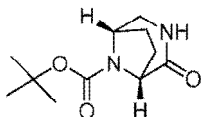
**[0242]** El intermedio G se hizo de una manera análoga al Intermedio D sustituyendo el 6-metilopicolinate para metilo pirimidina-2-carboxilato de etilo para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (493 mg, 99%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O, 151,07; m/z encontrado, 152,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,67 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 3H).

55

Intermedio H: (1R, 5S)-terc-butilo 2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo.

**[0243]**

60

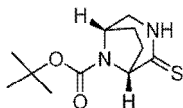


65

**[0244]** (1R, 5S)-terc-butilo 2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo se preparó según los procedimientos en Tetrahedron, 1992, 48, 4985.

Intermedio I: (1R, 5S)-terc-butilo 2-tioxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo.

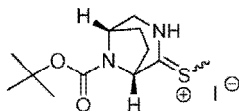
**[0245]**



**[0246]** Intermedio I se realizó en una manera análoga al Intermedio B sustituyendo el intermediario H para el Intermedio A para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (742 mg, 91%). MS (ESI): masa calculada.  $C_{11}H_{18}N_2O_2S$ , 242,11; m/z encontrado, 243,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,64 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,10 (dd,  $J = 12,6, 2,7$ , 1H), 2,28 - 2,17 (m, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio J: (E/Z)-((1R, 5S)-8-terc-butoxicarbonilo)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-ilideno)(metilo)yoduro de sulfonio.

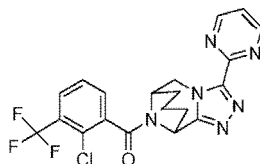
**[0247]**



**[0248]** Intermedio J se hizo de una manera análoga al intermedio C sustituyendo el intermediario I para el Intermedio B para proporcionar el compuesto deseado como una espuma de color amarillo pálido (258 mg, 100%). MS (ESI): masa calculada.  $C_{12}H_{20}N_2O_2S$ , 256,12; m/z encontrado, 257,1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 1: 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0249]**



**[0250]** Ejemplo 1, paso a: terc-butilo-3 (pirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-carboxilato. Se añadió a una matraz de fondo redondo de Intermedio C (180 mg, 0,451 mmol), intermedio D (69 mg, 0,497 mmol) y n-BuOH (2 ml). Se añadió a esta suspensión K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63 mg, 0,564 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 120°C durante 24 h. La mezcla se concentró a vacío y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada.  $C_{17}H_{22}N_6O_2$ , 342,18; m/z encontrado, 343,1  $[M+H]^+$ .

**[0251]** Ejemplo 1, paso b: 3-(pirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina. A una solución del producto del Ejemplo 1, paso a (157 mg, 0,459 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre  $SiO_2$  eluyendo con 2 M  $NH_3$  en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (68 mg, 61%). MS (ESI): masa calculada.  $C_{12}H_{14}N_6$ , 242,13; m/z encontrado, 243,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 7,34 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,68 - 4,52 (m, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 2,13 - 1,62 (m, 6H), 1,33 - 1,17 (m, 1H).

**[0252]** Ejemplo 1, paso c: 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina. A una solución del producto del Ejemplo 1, se añadió el paso b (65 mg, 0,266 mmol) en DCM (3 ml) Intermedio E (68 mg, 0,280 mmol) seguido de TEA (0,05 ml, 0,320 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se cargó directamente sobre una columna de  $SiO_2$

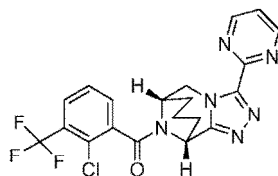


eluyendo con IPA/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 86%). MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{16}ClF_3N_6O$ , 448,10; m/z encontrado, 448,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,95 - 8,86 (m, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,34 (m, 3H), 6,49 - 5,44 (m, 1H), 5,09 - 3,98 (m, 3H), 2,24 - 1,75 (m, 5H), 1,46 - 1,32 (m, 1H).

5 Ejemplo 2: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

[0253]

10



15

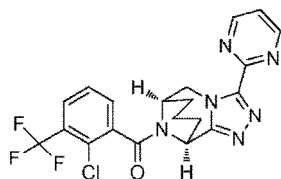
[0254] El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 1 realizado usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20mm) y una fase móvil de 75% de  $CO_2$ , 25% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de  $CO_2$ , 30% de MeOH que contenía 0,3%  $iPrNH_2$  más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 2,94 min). MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{16}ClF_3N_6O$ , 448,10; m/z encontrado, 448,8  $[M+H]^+$ .

20

25 Ejemplo 3: (6R\*,10S\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

[0255]

30



35

[0256] El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 1 realizado usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20mm) y una fase móvil de 75% de  $CO_2$ , 25% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de  $CO_2$ , 30% de MeOH que contenía 0,3%  $iPrNH_2$  más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,66 min). MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{16}ClF_3N_6O$ , 448,10; m/z encontrado, 448,8  $[M+H]^+$ .

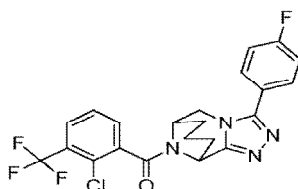
40

45

Ejemplo 4: 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

[0257]

50



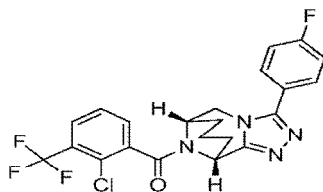
55

[0258] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo 4-fluorobenzohidracida para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada.  $C_{22}H_{17}ClF_4N_4O$ , 464,10; m/z encontrado, 464,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,84 - 7,69 (m, 3H), 7,59 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 5,51 - 5,44 (m, 1H), 5,07 - 3,94 (m, 3H), 2,23 - 1,74 (m, 5H), 1,35 - 1,23 (m, 1H).

60

65 Ejemplo 5: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

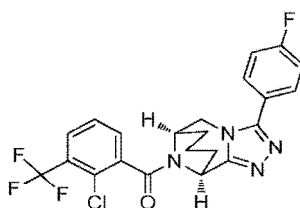
[0259]



[0260] El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 4 realizado utilizando una columna Chiralpak IA (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, mezcla de 30% de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiralpak IA (250x4.6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH, 15% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,05 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O, 464,10; m/z encontrado, 464,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 6: (6R\*,10S\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

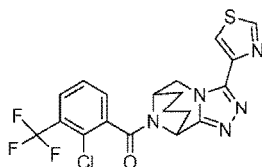
[0261]



[0262] El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 4 realizado utilizando una columna CHIRALPAK IA (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, mezcla de 30% de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK IA (250x4.6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH, 15% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 98,8% solo enantiómero, 3,31 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O, 464,10; m/z encontrado, 464,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 7: 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

[0263]

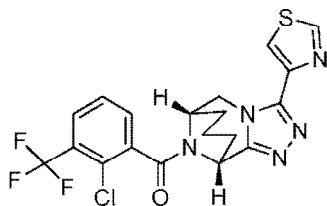


[0264] El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo la hidrazida del ácido tiazol-4-carboxílico para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 453,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,95 - 8,84 (m, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,60 - 7,39 (m, 2H), 6,44 - 5,44 (m, 1H), 5,04 - 3,97 (m, 3H), 2,23 - 1,73 (m, 5H), 1,47 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 8: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

[0265]

5



10

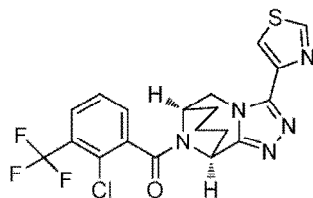
15

**[0266]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 7 a cabo utilizando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x4.6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 5,10 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 453,8 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 9: (6R\*,10S\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

25

**[0267]**

30

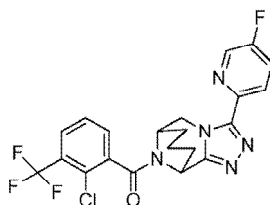
35

**[0268]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 7 a cabo utilizando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 99,3% solo enantiómero, 6,00 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 453,8 [M+H]<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 10: 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

45

**[0269]**

50

55

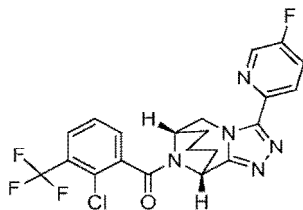
**[0270]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo la hidrazida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 465,10; m/z encontrado, 466,1 [M+H]<sup>+</sup>.

60

Ejemplo 11: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0271]**

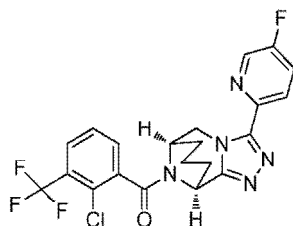
65



**[0272]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 10 realizada usando una columna Chiralpak AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna Chiralpak AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH, 15% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,50 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 465,10; m/z encontrado, 465,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 12: (6R\*,10S\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

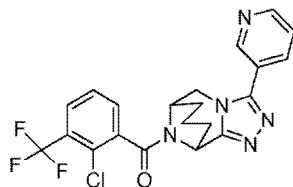
**[0273]**



**[0274]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 10 realizada usando una columna Chiralpak AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) de columna y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH, 15% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 4,30 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O, 465,10; m/z encontrado, 465,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 13: 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0275]**

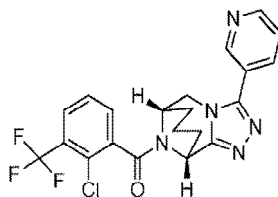


**[0276]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo la hidrazida del ácido nicotínico para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 447,11; m/z encontrado, 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 14: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0277]**

5



10

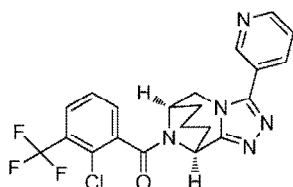
**[0278]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 13 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH, 15% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 2,76 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 447,11; m/z encontrado, 447,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,06 - 8,90 (m, 1H), 8,82 - 8,72 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,61 - 7,31 (m, 3H), 6,48 - 5,46 (m, 1H), 5,10 - 3,99 (m, 3H), 2,26 - 1,72 (m, 5H), 1,39 - 1,19 (m, 1H).

20

Ejemplo 15: (6R\*,10S\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0279]**

25



30

35

**[0280]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual por purificación quiral SFC del Ejemplo 13 realizó usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% mezcla de EtOH (v/v).iPrOH 50/50 La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 15% de EtOH, 15% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,79 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 447,11; m/z encontrado, 447,8 [M+H]<sup>+</sup>.

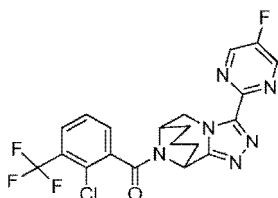
40

Ejemplo 16: 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

45

**[0281]**

50



55

**[0282]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario F para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 466,09; m/z encontrado, 467,1 [M+H]<sup>+</sup>.

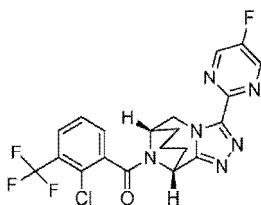
Ejemplo 17: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

60

**[0283]**

65

5



10

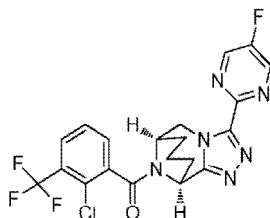
15

**[0284]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 16 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 20% de EtOH, iPrOH al 20% que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 2,41 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 466,09; m/z encontrado, 466,8 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 18: (6R\*,10S\*)-11-[(2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

25

**[0285]**

30

35

**[0286]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 16 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v). La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 20% de EtOH, iPrOH al 20% que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 2,96 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 466,09; m/z encontrado, 466,8 [M+H]<sup>+</sup>.

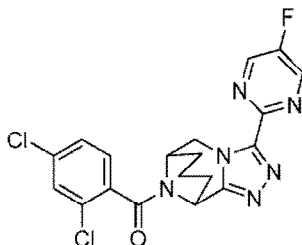
40

Ejemplo 19: 11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

45

**[0287]**

50



55

60

**[0288]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario F para el Intermedio D, en el Ejemplo 1 paso a, y sustituyendo 2,4 diclorobenzóilo para el Intermedio E en el Ejemplo 1, paso c. MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O, 432,07; m/z encontrado, 433,1 [M+H]<sup>+</sup>.

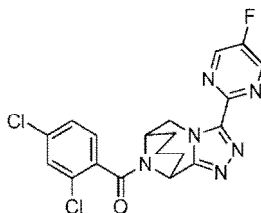
65

Ejemplo 20: (6S\*,10R\*)-11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

65

**[0289]**

5



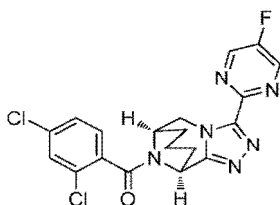
10

**[0290]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 19 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v) que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 20% de EtOH, iPrOH al 20% que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,70 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O, 432,07; m/z encontrado, 432,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21:** (6R\*,10S\*)-11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0291]**

25



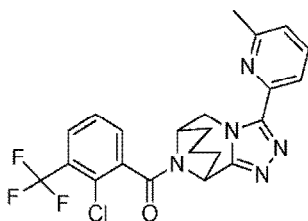
30

**[0292]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 19 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 (v/v) que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub>. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 20% de EtOH, iPrOH al 20% que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 5,39 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O, 432,07; m/z encontrado, 432,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,83-8,71 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 2H), 7,22 - 6,99 (m, 1H), 6,46 - 5,42 (m, 1H), 5,12 - 4,03 (m, 3H), 2,25 - 1,74 (m, 5H), 1,43 - 1,24 (m, 1H).

**Ejemplo 22:** 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0293]**

50



55

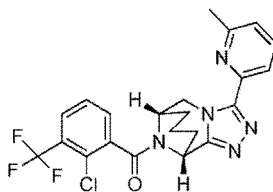
**[0294]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo el intermediario G para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 461,12; m/z encontrado, 462,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23:** (6S\*,10R\*)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0295]**

65

5

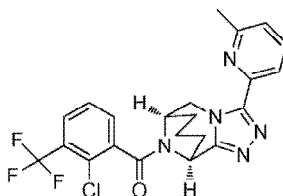


10 **[0296]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual  
 mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y  
 una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una  
 columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub>  
 más de 7 minutos. (100% solo enantiómero, 3,95 min tiempo de retención). MS (ESI): masa calculada.  
 15 C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 461,12; m/z encontrado, 461,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,22 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,76  
 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 6,45 - 5,43 (m, 1H), 5,06 - 4,00 (m, 3H), 2,65 -  
 2,50 (m, 3H), 2,24 - 1,72 (m, 5H), 1,45 - 1,31 (m, 1H).

20 Ejemplo 24: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-  
 6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0297]**

25



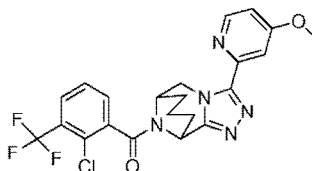
30

35 **[0298]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual  
 mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 22 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y  
 una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una  
 columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH que contiene 0,3% iPrNH<sub>2</sub>  
 más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 4,87 min). MS (ESI): masa calculada.  
 40 C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 461,12; m/z encontrado, 461,8 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 25: 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0299]**

45



50

55 **[0300]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo 4-metoxi-piridina-  
 2- hidrazida de ácido carboxílico para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 477,12; m/z  
 encontrado, 478,1 [M+H]<sup>+</sup>.

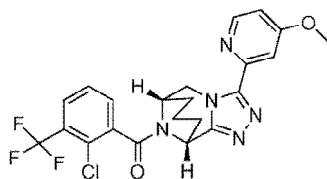
60 Ejemplo 26: (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-  
 hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0301]**

65



5



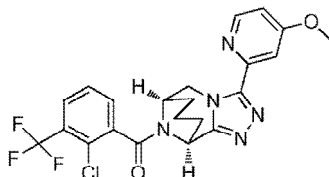
10 **[0302]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 25 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20mm) y una fase móvil de 80% de CO<sub>2</sub>, 20% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una CHIRALCEL OD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,30 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 477,12; m/z encontrado, 477,8 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 27: (6R\*,10S\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

20 **[0303]**

25



30 **[0304]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 25 realizada usando una columna CHIRALCEL OD-H (250x20mm) y una fase móvil de 80% de CO<sub>2</sub>, 20% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una CHIRALCEL OD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de MeOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 98,9% solo enantiómero, 4,04 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 477,12; m/z encontrado, 477,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,48 - 8,31 (m, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,62 - 7,25 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 6,46 - 5,41 (m, 1H), 5,07 - 3,96 (m, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 3H), 2,26 - 1,72 (m, 5H), 1,47 - 1,29 (m, 1H).

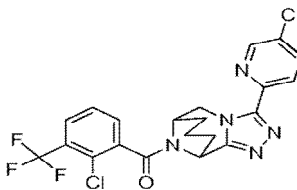
35

40 Ejemplo 28: 3-(5-cloropiridina-2-ilo)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

40

45 **[0305]**

45



50

55 **[0306]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo hidrazida 5-cloro-2-piridinecarbo- para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 481,07; m/z encontrado, 482,1 [M+H]<sup>+</sup>.

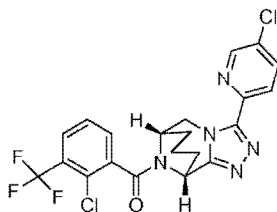
55

Ejemplo 29: (6S\*,10R\*)- 3-(5-cloropiridina-2-ilo)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

60 **[0307]**

65

5



10

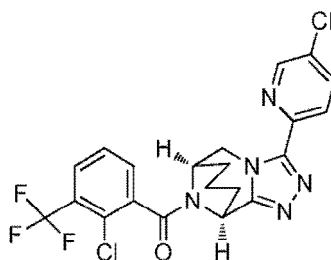
**[0308]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 28 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 2,51 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 481,07; m/z encontrado, 481,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30:** (6R\*,10S\*)-3-(5-cloropiridina-2-ilo)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

20

**[0309]**

25



30

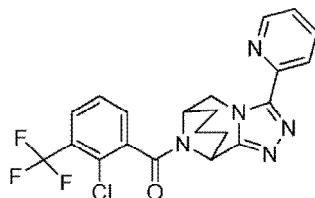
**[0310]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 28 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 60% de CO<sub>2</sub>, 40% de EtOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,59 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 481,07; m/z encontrado, 481,7 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 31:** 11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0311]**

45



50

**[0312]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 sustituyendo hidrazida 2-picolinilo para el Intermedio D. MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 447,11; m/z encontrado, 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

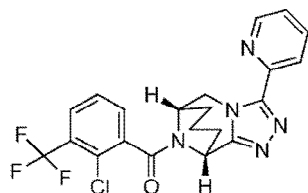
55

**Ejemplo 32:** (6S\*,10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

60

**[0313]**

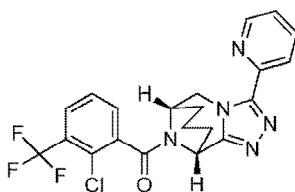
65



**[0314]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 31 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de EtOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de EtOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 4,05 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 447,11; m/z encontrado, 447,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,69 - 8,55 (m, 1H), 8,42 - 8,32 (m, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,60 - 7,27 (m, 3H), 6,45 - 5,43 (m, 1H), 5,06 - 3,98 (m, 3H), 2,23 - 1,96 (m, 3H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,47 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 33: (6S\*, 10R\*)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

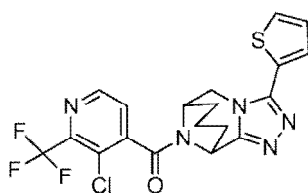
**[0315]**



**[0316]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 31 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de EtOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 75% de CO<sub>2</sub>, 25% de EtOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 99,2% solo enantiómero, 4,79 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 447,11; m/z encontrado, 447,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 34: 11-([3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo)-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0317]**

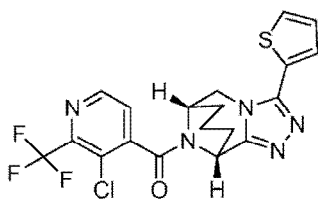


**[0318]** Ejemplo 34, Paso A: 3-(tiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-carboxilato de metilo. Se añadió a un matraz de fondo redondo de Intermedio C (305 mg, 0,766 mmol), hidrazida del ácido 2-tiofenocarboxílico (122 mg, 0,843 mmol) y EtOH (3 ml). Esta mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se añadió a esta suspensión K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (107 mg, 0,958 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 100°C durante 15 h. La mezcla se concentró a vacío y se cromatografió sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto deseado (204 mg, 77%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 346,15; m/z encontrado, 347,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,55-7,45 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,54 (m, 1H), 4,98 - 4,71 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,09 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30 - 1,18 (m, 1H).

**[0319]** Ejemplo 34, paso b: 3-(tiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina. A una solución del producto del Ejemplo 34, paso a (201 mg, 0,582 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con 2 M NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como una espuma

incolora (140 mg, 98%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S, 246,09; m/z encontrado, 247,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,53 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,10 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 1H).

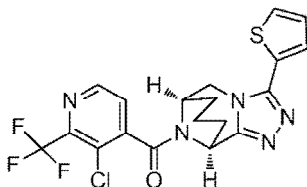
**[0320]** Ejemplo 34, paso c: 11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminof[1,2,4]triazolof[4,3-a]azocina. A una solución del producto del Ejemplo 34, Paso B (138 mg, 0,560 mmol) en DCM (6 ml) se añadió ácido 3-cloro-2-(trifluorometilo)-4-piridincarboxílico (139 mg, 0,616 mmol) seguido de HOBt (53 mg, 0,392 mmol), EDCI (161 mg, 0,840 mmol) y TEA (0,16 ml, 0,320 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se cargó directamente en una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (202 mg, 79%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 454,1 [M+H]<sup>+</sup>. Ejemplo 35: (6S\*,10R\*)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminof[1,2,4]triazolof[4,3-a]azocina.



**[0321]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 34 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,55 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 453,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 36: (6R\*,10S\*)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminof[1,2,4]triazolof[4,3-a]azocina.

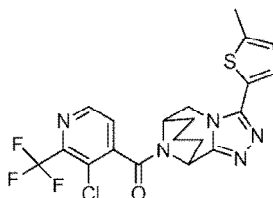
**[0322]**



**[0323]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 34 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de EtOH que contenía 0,3% iPrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 4,44 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 453,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,75 - 8,60 (m, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 3H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 5,53 - 5,46 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,31 - 3,98 (m, 1H), 2,24 - 1,77 (m, 5H), 1,44 - 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 37: 11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metilthiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminof[1,2,4]triazolof[4,3-a]azocina.

**[0324]**



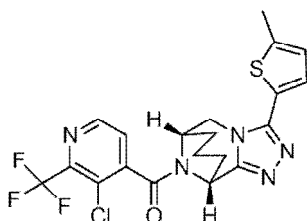
**[0325]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 34 sustituyendo la hidrazida del ácido 5-metilo-2-tiofenocarboxílico para hidrazida del ácido 2-tiofenocarboxílico. MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{17}ClF_3N_5OS$ , 467,08; m/z encontrado, 468,1  $[M+H]^+$ .

5 Ejemplo 38: (6S\*,10R\*)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0326]**

10

15



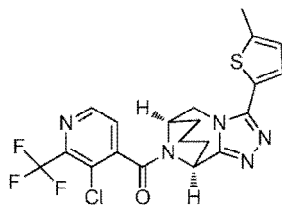
20 **[0327]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 37 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 65% de  $CO_2$ , 35% de EtOH que contenía 0,3%  $iPrNH_2$ . La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de  $CO_2$ , 30% de EtOH que contenía 0,3%  $iPrNH_2$  más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,41 min). MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{17}ClF_3N_5OS$ , 467,08; m/z encontrado, 467,7  $[M+H]^+$ .

25 Ejemplo 39: (6R\*,10S\*)-11-[[3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

30 **[0328]**

35

40



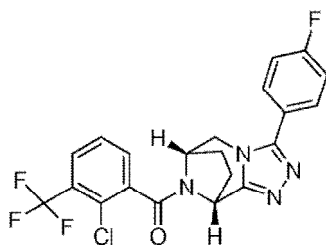
45 **[0329]** El compuesto del título, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Ejemplo 37 realizada usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 65% de  $CO_2$ , 35% de EtOH que contenía 0,3%  $iPrNH_2$ . La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de  $CO_2$ , 30% de EtOH que contenía 0,3%  $iPrNH_2$  más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 4,99 min). MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{17}ClF_3N_5OS$ , 467,08; m/z encontrado, 467,7  $[M+H]^+$ .

50 Ejemplo 40: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0330]**

55

60



65 **[0331]** Ejemplo 40. Paso A: (6S,9R)-terc-butilo-3-(4-fluorofenilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina-10-carboxilato de metilo. Se añadió a un matraz de fondo redondo de Intermedio I (120 mg, 0,494 mmol),

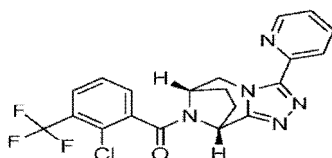
4-fluorobenzhidrazida (119 mg, 0,742 mmol) y n-BuOH (2 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 72 h y después se concentró a vacío y se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 344,16; m/z encontrado, 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **[0332]** Ejemplo 40, paso b: (6S,9R)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.  
A una solución del producto del Ejemplo 40, paso a (170 mg, 0,494 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se graficó cromatográfica sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con 2 M NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (114 mg, 94%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>, 244,11; m/z encontrado, 245,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 4,81 - 4,77 (m, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,9 - 4,4 (m, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 1H).

15 **[0333]** Ejemplo 40, paso c: (6S,9R)-10-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina. A una solución del producto del Ejemplo 40, se añadió el paso b (111 mg, 0,453 mmol) en DCM (3 ml) Intermedio E (116 mg, 0,476 mmol) seguido de TEA (0,08 ml, 0,544 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se cargó directamente en una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 91%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O, 450,09; m/z encontrado, 451,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,86 - 7,29 (m, 5H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 5,43 - 5,32 (m, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 1H), 4,07 - 3,79 (m, 1H), 2,60 - 2,18 (m, 3H), 1,92 - 1,77 (m, 1H).

Ejemplo 41: (6S,9R)-10-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

25 **[0334]**

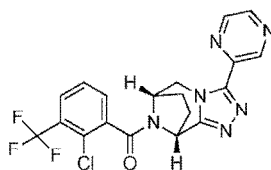


35 **[0335]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo hidrazida 2-picolinilo para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 433,09; m/z encontrado, 434,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,68 - 8,51 (m, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,27 (m, 3H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 5,03 - 4,49 (m, 3H), 2,60 - 2,19 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H).

Ejemplo 42: (6S,9R)-10-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

40

**[0336]**



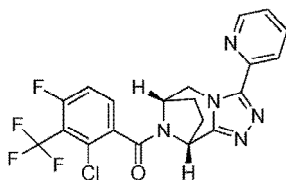
50

55 **[0337]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo 2-pirazinacarbohidrazida para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 434,09; m/z encontrado, 435,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,67 - 9,53 (m, 1H), 8,69 - 8,46 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,60 - 7,27 (m, 2H), 5,44 - 5,31 (m, 1H), 5,04 - 4,45 (m, 3H), 2,62 - 2,20 (m, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 1H).

Ejemplo 43: (6S,9R)-10-([2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

60 **[0338]**

65



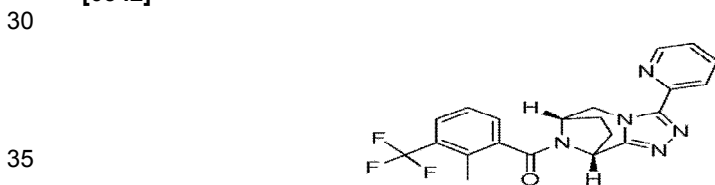
5 **[0339]** Ejemplo 43, paso A: (6S,9R)-terc-butilo 3-(piridina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina-10-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del ejemplo 40 paso a, sustituyendo hidrazida 2-picolinilo para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{17}H_{21}N_5O_2$ , 327,17; m/z encontrado, 328,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **[0340]** Ejemplo 43, paso b: (6S,9R)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 paso b, sustituyendo el producto del Ejemplo 43 paso a, para el producto del Ejemplo 40, paso a. MS (ESI): masa calculada.  $C_{12}H_{13}N_5$ , 227,12; m/z encontrado, 228,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 1H).

15 **[0341]** Ejemplo 43, paso c: (6S,9R)-10-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 34 paso c, sustituyendo el producto del Ejemplo 43 paso b, para el producto del Ejemplo 34 paso b, y 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzoico 3-cloro-2-(trifluorometilo)-4-piridincarboxílico. MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{14}ClF_4N_5O$ , 451,08; m/z encontrado, 452,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,67 - 8,52 (m, 1H), 8,39 - 8,29 (m, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,55 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 5,01 - 4,54 (m, 3H), 2,58 - 2,20 (m, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 1H).

20 Ejemplo 44: (6S,9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

25 **[0342]**



**[0343]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 43 sustituyendo ácido 2-metilo-3-(trifluorometilo)benzoico y ácido benzoico 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo). MS (ESI): masa calculada.  $C_{21}H_{18}F_3N_5O$ , 413,15; m/z encontrado, 414,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 8,68 - 8,53 (m, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 3H), 6,22 (s, 0,2H), 5,44 - 5,31 (m, 0,8H), 5,02 - 4,92 (m, 0,8H), 4,86 - 4,79 (m, 0,8H), 4,79 - 4,72 (m, 0,8H), 4,61 - 4,54 (m, 0,2H), 4,39 - 4,32 (m, 0,2H), 4,21 - 4,13 (m, 0,2H), 2,69 - 1,79 (m, 7H).

45 Ejemplo 45: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

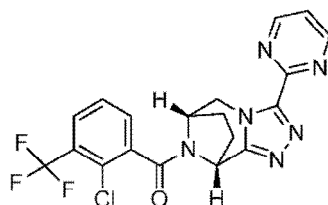
50 **[0344]**



**[0345]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo hidrazida de ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{14}ClF_4N_5O$ , 451,08; m/z encontrado, 452,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,56 - 8,31 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,60 - 7,28 (m, 3H), 6,24 - 6,18 (m, 0,25H), 5,43 - 5,31 (m, 0,75 H), 5,03 - 4,16 (m, 3H), 2,60 - 2,19 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H).

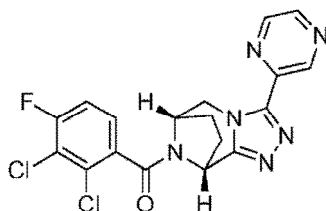
60 Ejemplo 46: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

65

**[0346]**

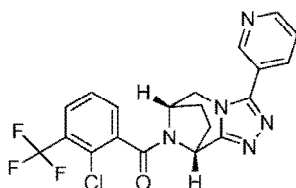
**[0347]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo el intermediario D para el ácido 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{14}ClF_3N_6O$ , 434,09; m/z encontrado, 435,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,93 - 8,83 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,27 (m, 3H), 6,28 - 6,20 (m, 0,2H), 5,45 - 5,32 (m, 0,8H), 5,01 - 4,18 (m, 3H), 2,60 - 2,22 (m, 3H), 2,01 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 47: (6S,9R)-10-[(2,3-dicloro-4-fluorofenilo)carbonilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0348]**

**[0349]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 43 sustituyendo 2-pirazinacarbohidrazida para hidrazida 2-picolinilo en el Ejemplo 43 paso a, y ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico para ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzoico en el Ejemplo 43 paso c. MS (ESI): masa calculada.  $C_{18}H_{13}Cl_2FN_6O$ , 418,05; m/z encontrado, 419,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,63 - 9,56 (m, 1H), 8,67 - 8,49 (m, 2H), 7,26 - 6,92 (m, 2H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 5,06 - 4,19 (m, 3H), 2,59 - 2,19 (m, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 1H).

Ejemplo 48: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0350]**

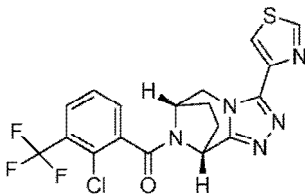
**[0351]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo la hidrazida del ácido nicotínico para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{20}H_{15}ClF_3N_5O$ , 433,09; m/z encontrado, 434,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,04 - 8,86 (m, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 3H), 5,49 - 5,31 (m, 1H), 5,06 - 3,86 (m, 3H), 2,65 - 2,20 (m, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 1H).

Ejemplo 49: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0352]**



5



10

**[0353]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo la hidrazida del ácido tiazol-4-carboxílico para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{18}H_{13}ClF_3N_5OS$ , 439,05; m/z encontrado, 440,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,96 - 8,80 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,55 - 7,27 (m, 2H), 5,42 - 5,31 (m, 1H), 4,99 - 4,16 (m, 3H), 2,59 - 2,19 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H).

15

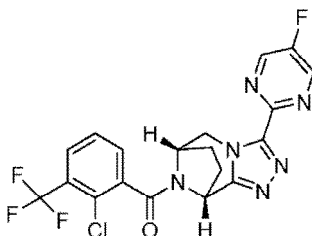
Ejemplo 50: (6S,9R)-10-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epiminof[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

20

20

**[0354]**

25



30

**[0355]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo el intermediario F para el ácido 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{13}ClF_4N_6O$ , 452,08; m/z encontrado, 453,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,81 - 8,69 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,57 - 7,27 (m, 2H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 5,02 - 4,18 (m, 3H), 2,63 - 2,21 (m, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 1H).

35

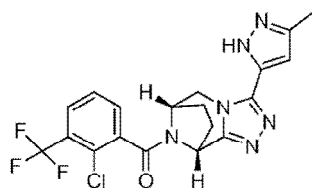
Ejemplo 51: (6S,9R)-10-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epiminof[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

40

40

**[0356]**

45



50

**[0357]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 40 sustituyendo carbohidrazida 3-metilo-1H-pirazol-5- para 4-fluorobenzhidrazida. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$ , 436,10; m/z encontrado, 437,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,56 - 7,27 (m, 2H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 5,44 - 5,32 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,75 - 4,08 (m, 2H), 2,59 - 2,18 (m, 6H), 2,01 - 1,83 (m, 1H).

55

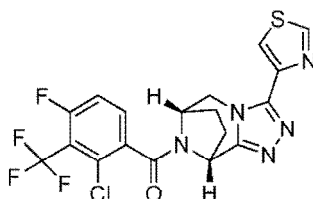
Ejemplo 52: (6S,9R)-10-([2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epiminof[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

60

60

**[0358]**

65

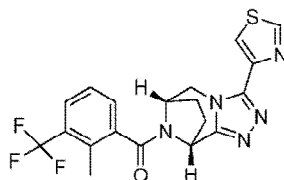


65

**[0359]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 43 sustituyendo la hidrazida del ácido tiazol-4-carboxílico para hidrazida 2-picolinilo en el Ejemplo 43. MS (ESI): masa calculada. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>OS, 457,04; m/z encontrado, 458,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,94 - 8,82 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 4,98 - 4,16 (m, 3H), 2,60 - 2,19 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 53: (6S,9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

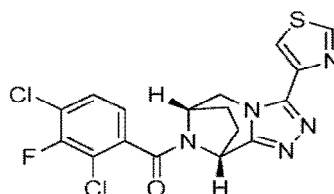
**[0360]**



**[0361]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 43 sustituyendo el ácido tiazol-4-carboxílico hidrazida para hidrazida 2-picolinilo en el Ejemplo 43 paso a, y el ácido benzoico 2-metilo-3-(trifluorometilo) para ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzoico en el Ejemplo 43, paso c. MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 419,10; m/z encontrado, 420,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,93 - 8,83 (m, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 2H), 5,42 - 5,32 (m, 1H), 5,00 - 4,11 (m, 3H), 2,64 - 1,84 (m, 7H).

Ejemplo 54: (6S,9R)-10-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

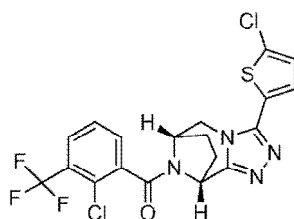
**[0362]**



**[0363]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 43 sustituyendo la hidrazida del ácido tiazol-4-carboxílico para hidrazida 2-picolinilo en el Ejemplo 43 paso a, y 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico para ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzoico en el Ejemplo 43, paso c. MS (ESI): masa calculada. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>OS, 423,01; m/z encontrado, 424,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,92 - 8,81 (m, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 1H), 7,13 - 6,89 (m, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 5,2 - 4,19 (m, 3H), 2,56 - 2,18 (m, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 1H).

Ejemplo 55: (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0364]**



**[0365]** Ejemplo 55, paso a: *terc*-butilo (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina-10-carboxilato de metilo. Se añadió a un matraz de fondo redondo Intermedio J (258 mg, 0,673 mmol), 5-cloro-hidrazida de ácido 2-tiofenocarboxílico (133 mg, 0,740 mmol) y n-BuOH (3 ml). Esta mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió a esta suspensión KOtBu (94 mg, 0,841 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 100°C durante 15 h. La mezcla se

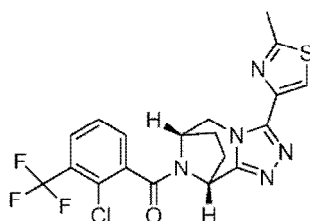
concentró a vacío y se cromatógrafió sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto deseado (218 mg, 88%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 366,09; m/z encontrado, 367,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

**[0366]** Ejemplo 55, paso b: (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina. A una solución del producto del Ejemplo 55 etapa a (215 mg, 0,586 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se graficó cromatográfica sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con 2 M NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (127 mg, 81%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>S, 266,04; m/z encontrado, 267,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 3H), 1,74 - 1,66 (m, 2H).

**[0367]** Ejemplo 55, paso c: (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina. A una solución del producto del Ejemplo 55 paso b (50 mg, 0,186 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Intermedio E (47 mg, 0,195 mmol) seguido de TEA (0,03 ml, 0,223 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se cargó directamente sobre una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con IPA/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (82 mg, 93%). MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS, 472,01; m/z encontrado, 473,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,58 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 5,00 - 3,90 (m, 3H), 2,64 - 2,19 (m, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 56: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

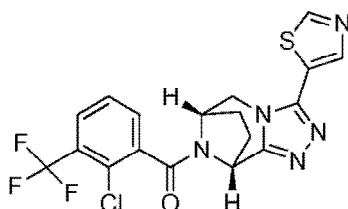
**[0368]**



**[0369]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 55 sustituyendo hidrazida de ácido 2-metilo-tiazol-4-carboxílico para hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofencarboxílico. MS (ESI): masa calculada. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 453,06; m/z encontrado, 454,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,56 - 7,27 (m, 2H), 5,40 - 4,15 (m, 4H), 2,81 - 2,67 (m, 3H), 2,59 - 2,17 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H).

Ejemplo 57: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0370]**

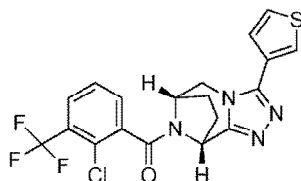


**[0371]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 55 sustituyendo la hidrazida del ácido tiazol-5-carboxílico para la hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofencarboxílico. MS (ESI): masa calculada. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 439,05; m/z encontrado, 439,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,99 - 8,90 (m, 1H), 8,31 - 8,13 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,57 - 7,28 (m, 2H), 5,47 - 3,95 (m, 4H), 2,65 - 2,21 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 58: (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0372]**

5

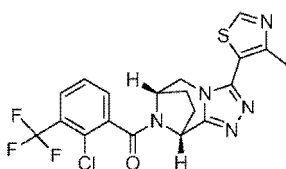


10 **[0373]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 55 sustituyendo hidrazida del ácido 3-tiofenocarboxílico para hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{14}ClF_3N_4OS$ , 438,05; m/z encontrado, 438,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,84 - 7,28 (m, 6H), 5,46 - 5,31 (m, 1H), 5,02 - 4,91 (m, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 1H), 4,26 - 3,87 (m, 1H), 2,61 - 2,19 (m, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H).

15 Ejemplo 59: (6S,9R)-10-((2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)carbonilo)-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0374]**

20



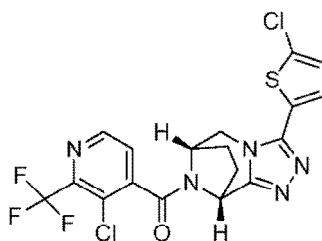
25

30 **[0375]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 55 sustituyendo hidrazida de ácido 3-metiltiazol-5-carboxílico para hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{15}ClF_3N_5OS$ , 453,06; m/z encontrado, 453,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,95 - 8,83 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,56 - 7,29 (m, 2H), 5,44 - 5,29 (m, 1H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 4,53 - 4,18 (m, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 1H), 2,70 (br s, 3H), 2,61 - 2,21 (m, 3H), 1,95 - 1,80 (m, 1H).

35 Ejemplo 60: (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-10-((3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)carbonilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

**[0376]**

40



45

50 **[0377]** A una solución de (6S,9R)-3-(5-clorotiofen-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina (Ejemplo 55, etapa b) se añadió (35 mg, 0,132 mmol) en DCM (2 ml) 3-cloro-2-(trifluorometilo)-4-piridina ácido carboxílico (30 mg, 0,132 mmol) seguido de HOBt (12 mg, 0,09 mmol), EDCI (38 mg, 0,197 mmol) y TEA (0,04 ml, 0,263 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se cargó directamente sobre una columna de  $SiO_2$  eluyendo con IPA/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 85%). MS (ESI): masa calculada.  $C_{18}H_{12}Cl_2F_3N_5OS$ , 473,01; m/z encontrado, 473,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,75 - 8,59 (m, 1H), 7,68 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 1H), 5,46 - 5,31 (m, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,25 - 3,94 (m, 1H), 2,63 - 2,23 (m, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 1H).

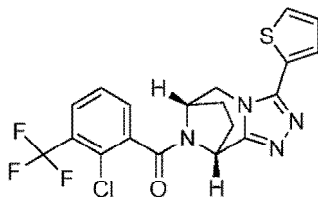
55 Ejemplo 61: (6S,9R)-10-((2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)carbonilo)-3-tiofen-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

60

**[0378]**

65

5

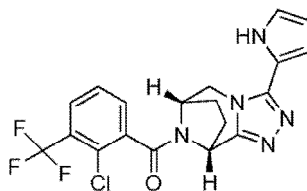


10 **[0379]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 55 sustituyendo la hidrazida del ácido 2-tiofenocarboxílico para hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{14}ClF_3N_4OS$ , 438,05; m/z encontrado, 438,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,28 (m, 4H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 5,46 - 5,34 (m, 1H), 5,00 - 3,94 (m, 3H), 2,63 - 2,19 (m, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 1H).

15 Ejemplo 62: (6S,9R)-10-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(1H-pirrol-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina.

20 **[0380]**

20



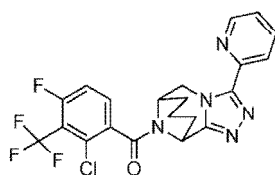
25

30 **[0381]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 55 sustituyendo hidrazida de ácido pirrol-2-carboxílico para la hidrazida del ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico. MS (ESI): masa calculada.  $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$ , 421,09; m/z encontrado, 422,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 11,05 - 10,57 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,59 - 7,27 (m, 2H), 7,8 - 7,2 (m, 1H), 6,57 - 6,13 (m, 2H), 5,47 - 3,80 (m, 4H), 2,62 - 2,14 (m, 3H), 2,00 - 1,81 (m, 1H).

35 **[0382]** Ejemplos 63 a 192 se realizan de acuerdo con los esquemas sintéticos, y en vista de los ejemplos específicos, proporcionados anteriormente.

40 Ejemplo 63: (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

45 **[0383]**

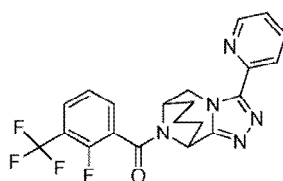


45

50 Ejemplo 64: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

55 **[0384]**

55

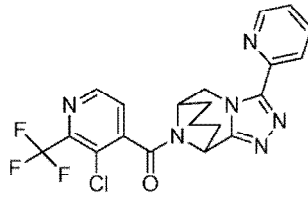


60

65 Ejemplo 65: 5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino (3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

**[0385]**

5

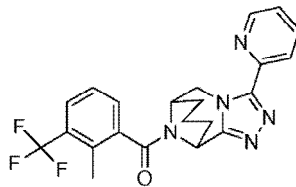


10

Ejemplo 66: ((2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

15 **[0386]**

20

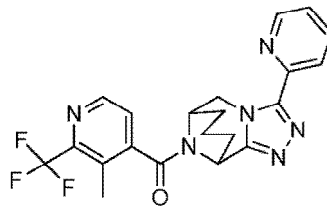


25

Ejemplo 67: (3-metilo-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

30 **[0387]**

35

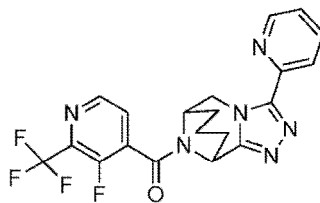


40

Ejemplo 68: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

45 **[0388]**

50



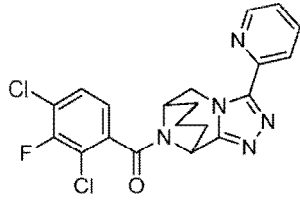
55

Ejemplo 69: (2,4-dicloro-3-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

60 **[0389]**

65

5

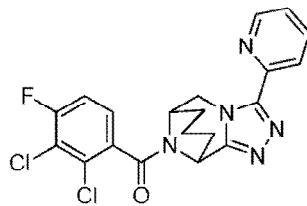


10

Ejemplo 70: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

15 **[0390]**

20

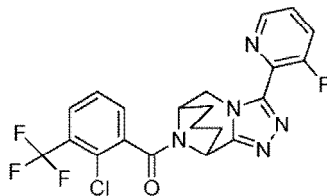


25

Ejemplo 71: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

30 **[0391]**

35

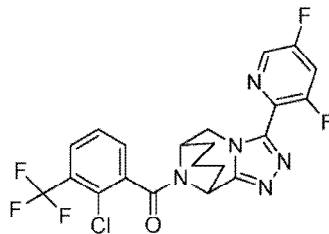


40

Ejemplo 72: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3,5-difluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

45 **[0392]**

50



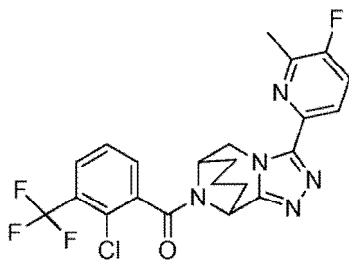
55

Ejemplo 73: ((2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

60 **[0393]**

65

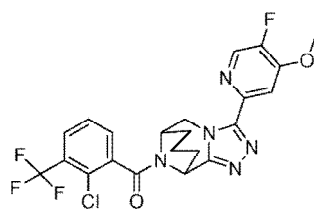
5



10 Ejemplo 74: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0394]

15

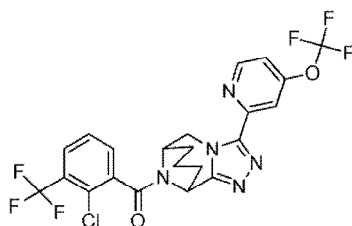


20

25 Ejemplo 75: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0395]

30

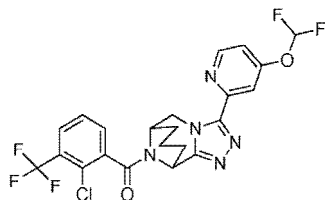


35

40 Ejemplo 76: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0396]

45

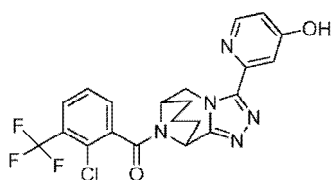


50

55 Ejemplo 77: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-hidroxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0397]

60

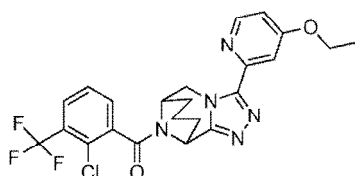


65



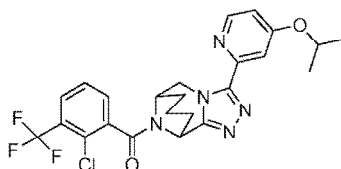
Ejemplo 78: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-etoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0398]



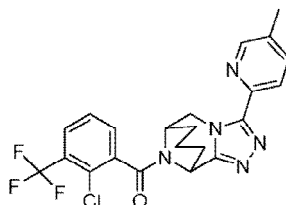
Ejemplo 79: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-isopropoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0399]



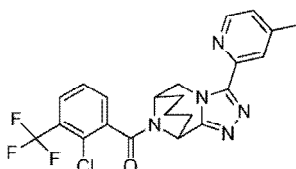
Ejemplo 80: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0400]



Ejemplo 81: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

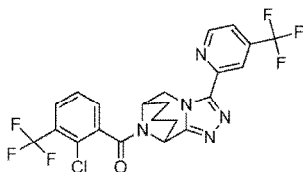
[0401]



Ejemplo 82: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0402]

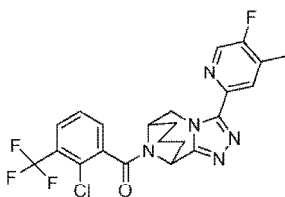
5



10 Ejemplo 83: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0403]

15

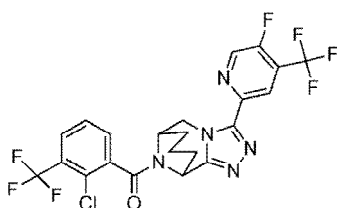


20

25 Ejemplo 84: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona.

[0404]

30

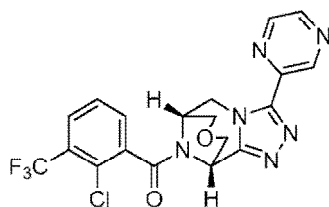


35

40 Ejemplo 85: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0405]

45

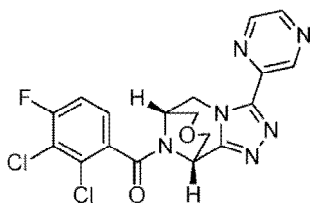


50

55 Ejemplo 86: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0406]

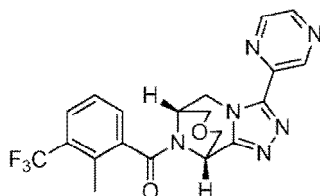
60



65

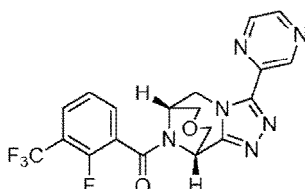
Ejemplo 87: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0407]



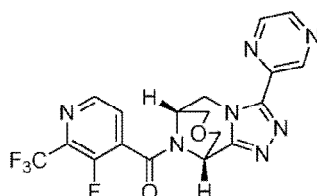
Ejemplo 88: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0408]



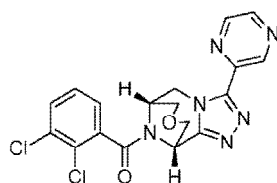
Ejemplo 89: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0409]



Ejemplo 90: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

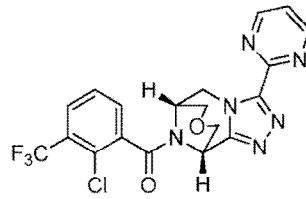
[0410]



Ejemplo 91: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0411]

5



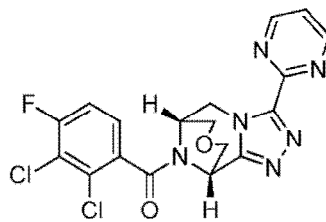
10

Ejemplo 92: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15

[0412]

20

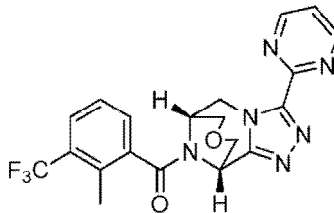


25

Ejemplo 93: (2-metilo-3-trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30 [0413]

35

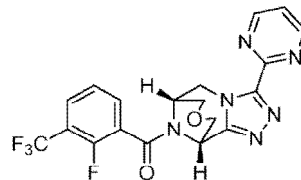


40

Ejemplo 94: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45 [0414]

50



55

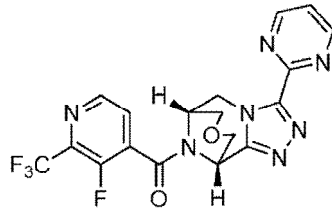
Ejemplo 95: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

60 [0415]

60

65

5



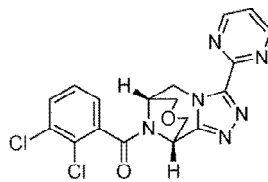
10

Ejemplo 96: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15

[0416]

20



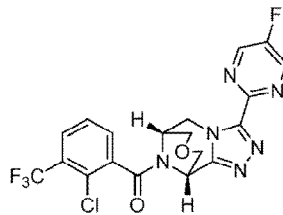
25

Ejemplo 97: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0417]

35



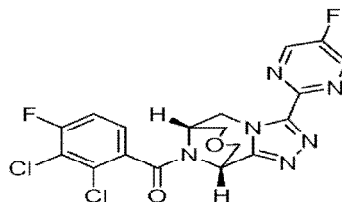
40

Ejemplo 98: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45

[0418]

50



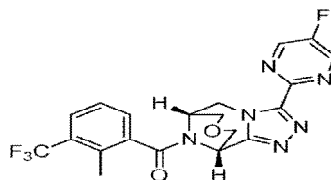
55

Ejemplo 99: (6R,10S)-3-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

60

[0419]

65

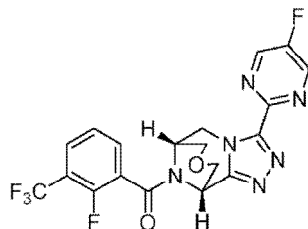


Ejemplo 100: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0420]

5

10



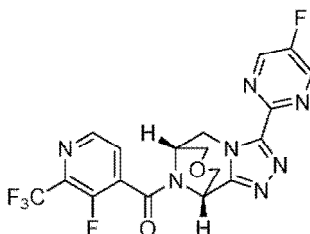
15

Ejemplo 101: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0421]

20

25



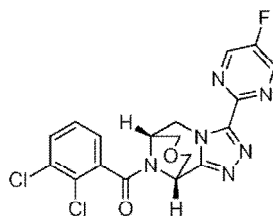
30

Ejemplo 102: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

35

[0422]

40



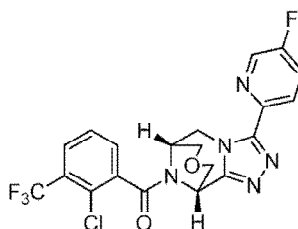
45

Ejemplo 103: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

50

[0423]

55



60

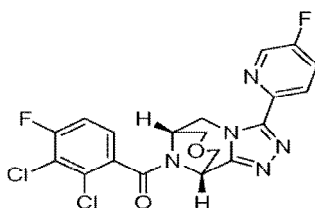
Ejemplo 104: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

65

[0424]

5

10



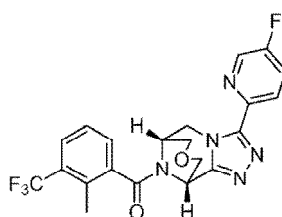
Ejemplo 105: (6R,10S)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

15

[0425]

20

25



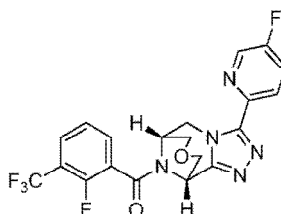
Ejemplo 106: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0426]

35

40



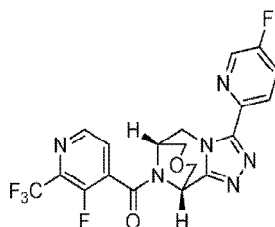
Ejemplo 107: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45

[0427]

50

55

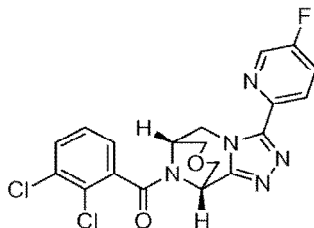


Ejemplo 108: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

60

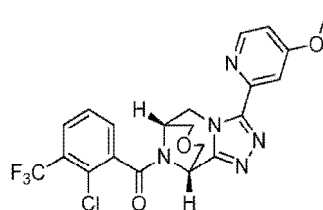
65

[0428]



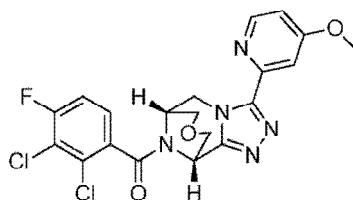
Ejemplo 109: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0429]



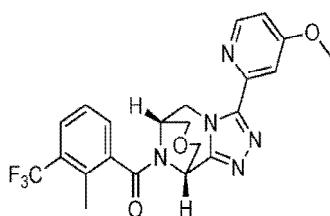
Ejemplo 110: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0430]



Ejemplo 111: (6R,10S)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

[0431]

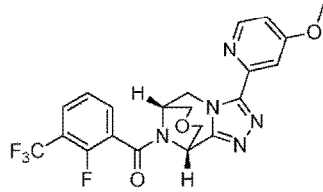


Ejemplo 112: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.



[0432]

5

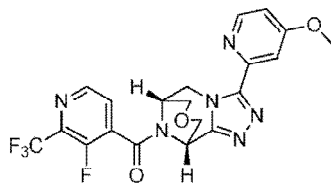


10

Ejemplo 113: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15 [0433]

20

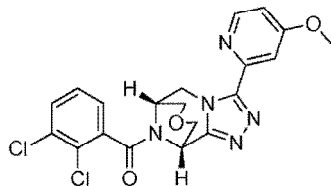


25

Ejemplo 114: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30 [0434]

35

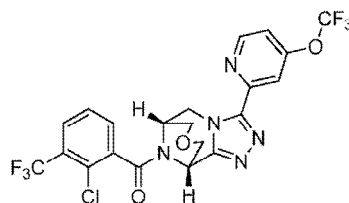


40

Ejemplo 115: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45 [0435]

50



55

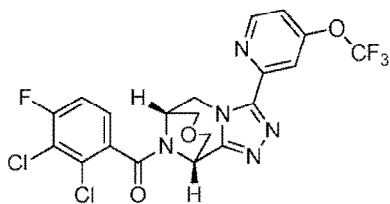
Ejemplo 116: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

60

65

[0436]

5

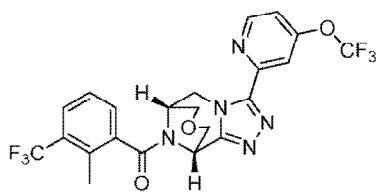


10

Ejemplo 117: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15 [0437]

20

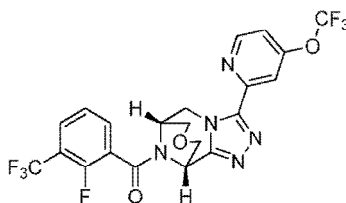


25

Ejemplo 118: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30 [0438]

35

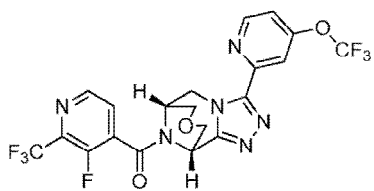


40

Ejemplo 119: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45 [0439]

50



55

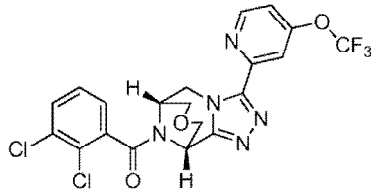
Ejemplo 120: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

60

65

[0440]

5

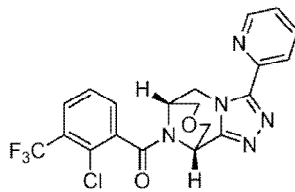


10

Ejemplo 121: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0441]

20

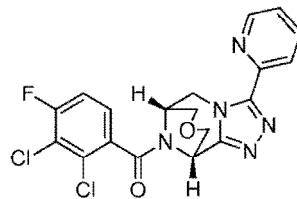


25

Ejemplo 122: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0442]

30

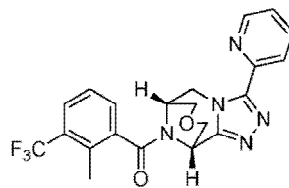


35

40

Ejemplo 123: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45



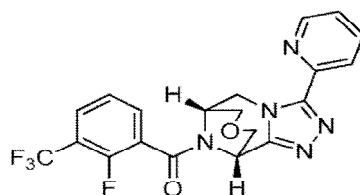
50

55

Ejemplo 124: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0443]

60



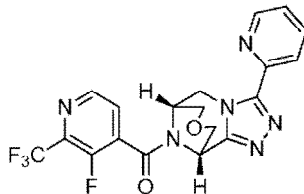
65

Ejemplo 125: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0444]

5

10

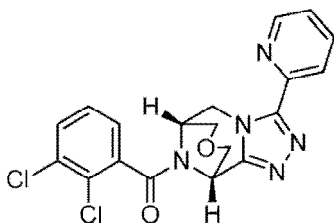


15 Ejemplo 126: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0445]

20

25



30

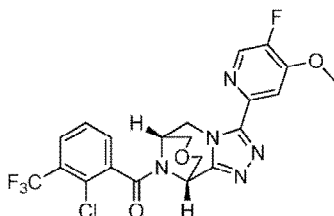
Ejemplo 127: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0446]

35

40

45

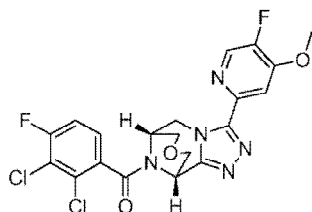


50 Ejemplo 128: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0447]

55

60

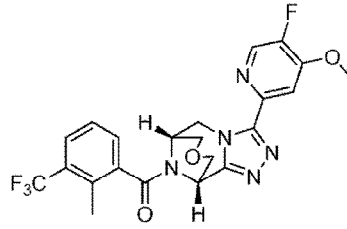


Ejemplo 129: (6R,10S)-3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)-3-(2-metilo(trifluorometilo)fenilo)metanona.

65

[0448]

5



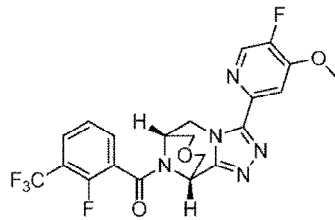
10

Ejemplo 130: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15

[0449]

20



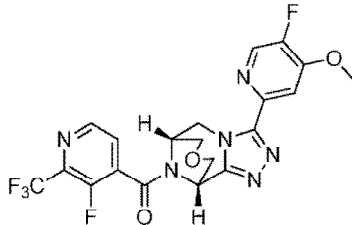
25

Ejemplo 131: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0450]

35



40

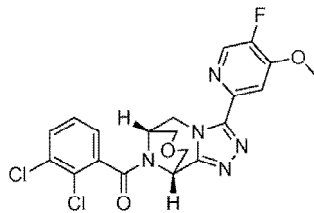
45

Ejemplo 132: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

50

[0451]

55



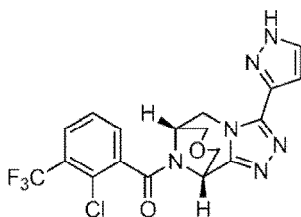
60

Ejemplo 133: (6R,10S)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-cloro-3-(trifluorometilo))metanona fenilo.

65

[0452]

5

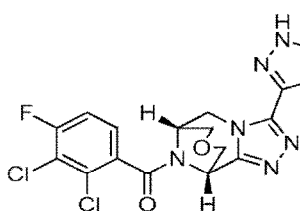


10

Ejemplo 134: (6R,10S)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2,3-dicloro-4-fluorofenilo)metanona.

15 [0453]

20

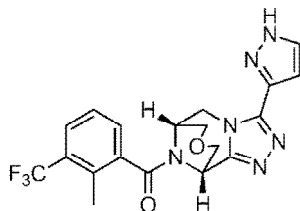


25

Ejemplo 135: (6R,10S)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

30 [0454]

35

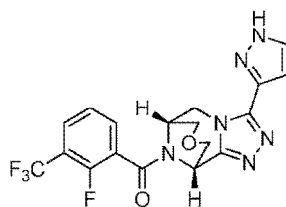


40

Ejemplo 136: (6R,10S)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

45 [0455]

50



55

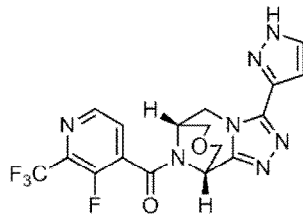
Ejemplo 137: (6R,10S)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)metanona.

60

65

[0456]

5



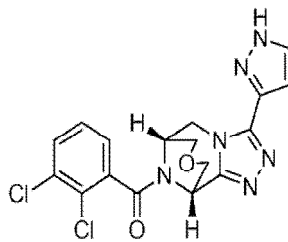
10

Ejemplo 138: (6R,10S)-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2,3-diclorofenilo)metanona.

15

[0457]

20



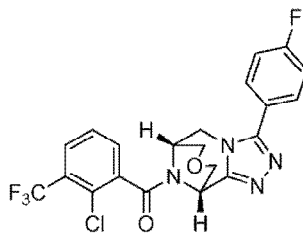
25

Ejemplo 139: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0458]

35



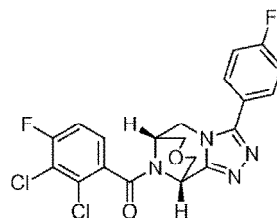
40

45

Ejemplo 140: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0459]

50



55

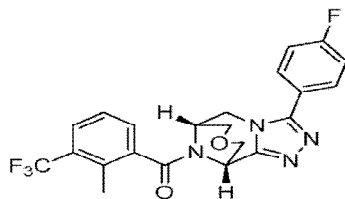
60

Ejemplo 141: (6R,10S)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

65

[0460]

5



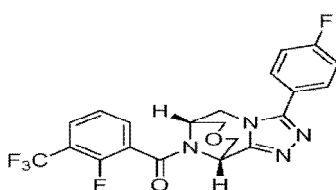
10

Ejemplo 142: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15

[0461]

20



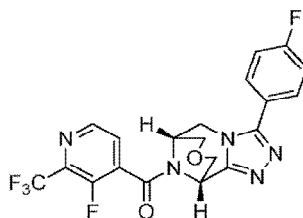
25

Ejemplo 143: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0462]

35



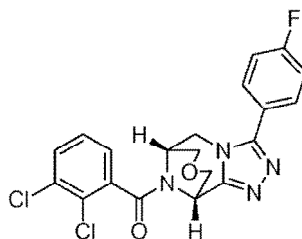
40

Ejemplo 144: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(4-fluorofenilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45

[0463]

50



55

Ejemplo 145: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

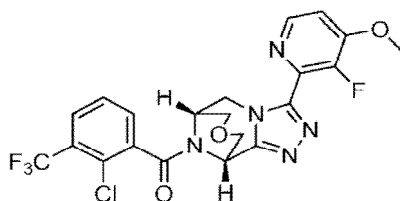
60

65



[0464]

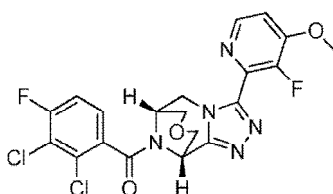
5



10 Ejemplo 146: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0465]

15

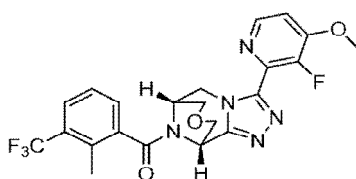


20

25 Ejemplo 147: (6R,10S)-3-(3-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

[0466]

30

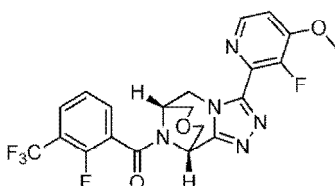


35

40 Ejemplo 148: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0467]

45

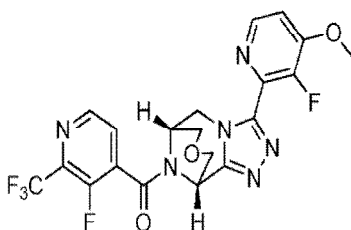


50

55 Ejemplo 149: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(3-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0468]

60



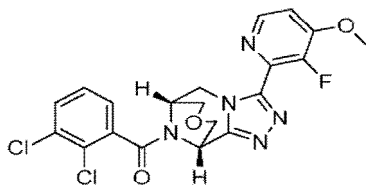
65

Ejemplo 150: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0469]

5

10



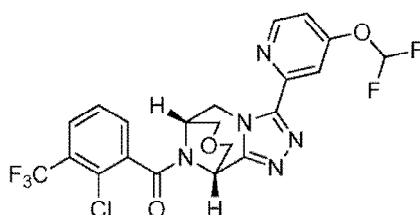
Ejemplo 151: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15

[0470]

20

25



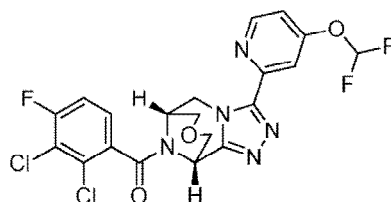
Ejemplo 152: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0471]

35

40

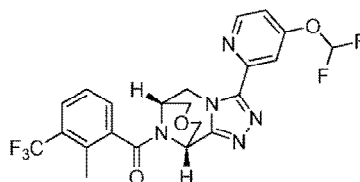


Ejemplo 153: (6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

[0472]

45

50



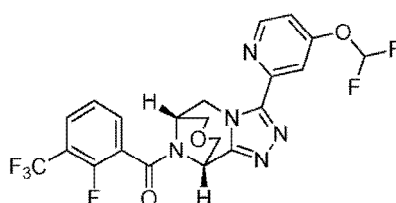
Ejemplo 154: (6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

55

[0473]

60

65

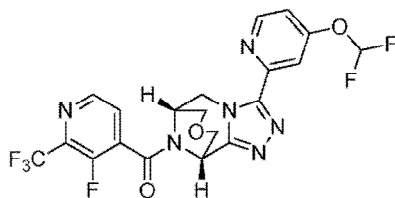


Ejemplo 155: (6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)metanona.

[0474]

5

10

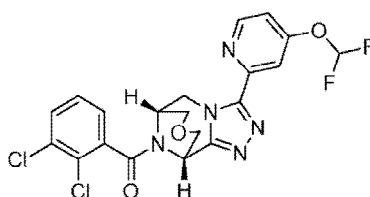


Ejemplo 156: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0475]

20

25

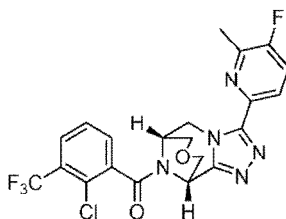


Ejemplo 157: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0476]

30

35



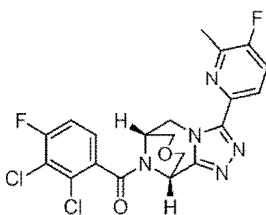
40

Ejemplo 158: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0477]

45

50



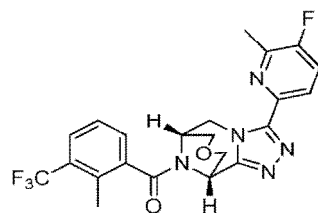
55

Ejemplo 159: (6R,10S)-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

[0478]

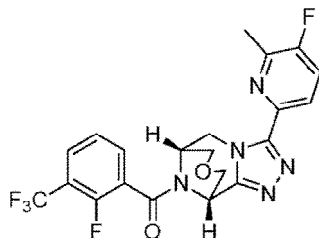
60

65



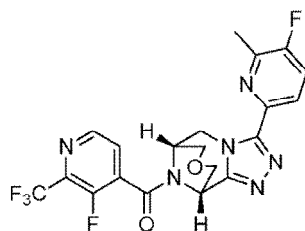
Ejemplo 160: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0479]



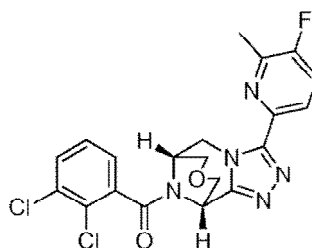
Ejemplo 161: (6R,10S)-3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)metanona.

[0480]



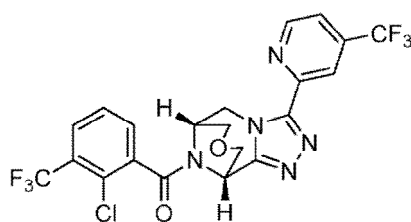
Ejemplo 162: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0481]



Ejemplo 163: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

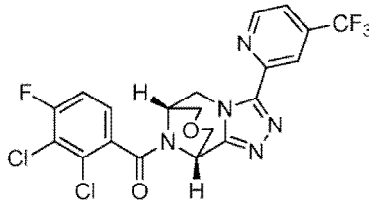
[0482]



Ejemplo 164: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0483]

5



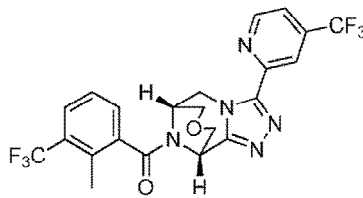
10

Ejemplo 165: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

15

[0484]

20



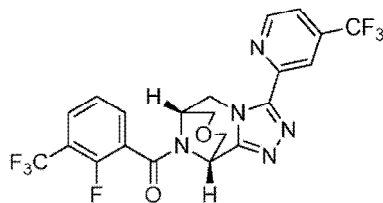
25

Ejemplo 166: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30

[0485]

35



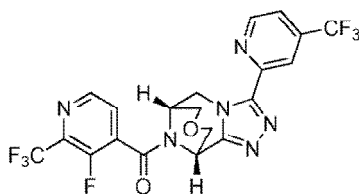
40

Ejemplo 167: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

45

[0486]

50



55

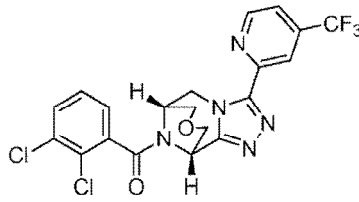
Ejemplo 168: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

60

65

[0487]

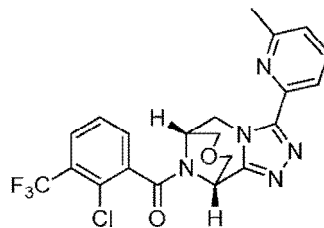
5



10 Ejemplo 169: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0488]

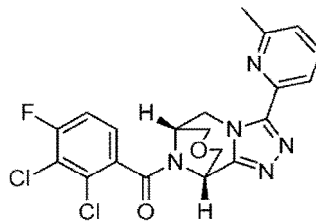
15



20 Ejemplo 170: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0489]

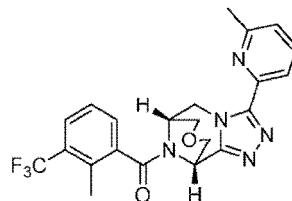
30



35 Ejemplo 171: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0490]

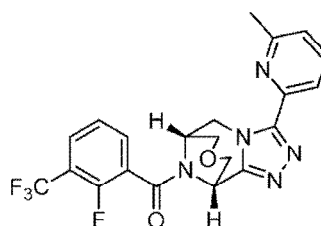
45



50 Ejemplo 172: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0491]

60



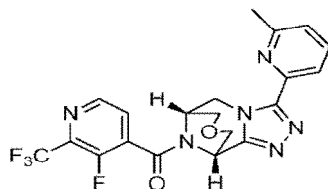
65

Ejemplo 173: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0492]

5

10

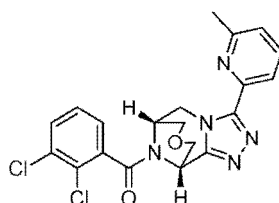


15 Ejemplo 174: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0493]

20

25



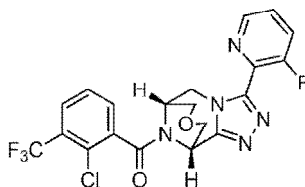
30

Ejemplo 175: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0494]

35

40

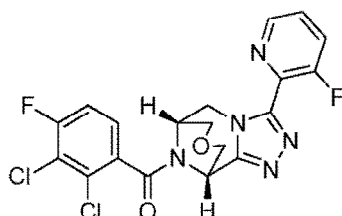


45 Ejemplo 176: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0495]

50

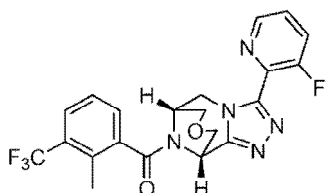
55



60 Ejemplo 177: (6R,10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)metanona.

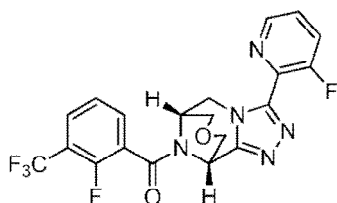
[0496]

65



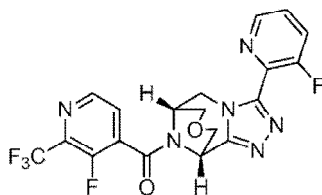
5 Ejemplo 178: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

10 **[0497]**



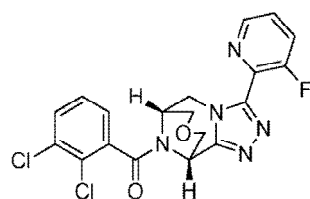
15 Ejemplo 179: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

20 **[0498]**



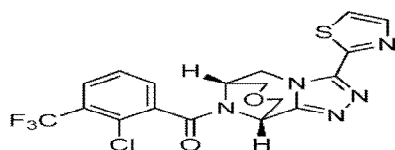
25 Ejemplo 180: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

30 **[0499]**



35 Ejemplo 181: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

40 **[0500]**

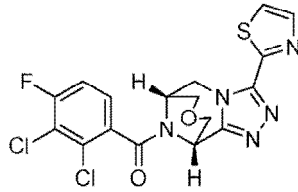


45 Ejemplo 182: (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

50 **[0501]**



5

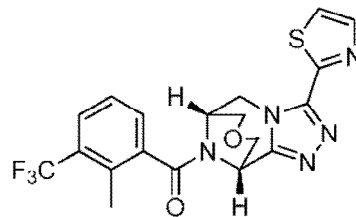


10

Ejemplo 183: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

**[0502]**

15



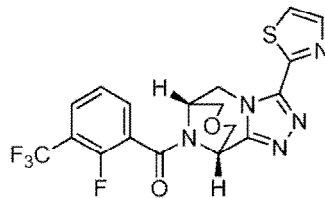
20

25

Ejemplo 184: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

**[0503]**

30



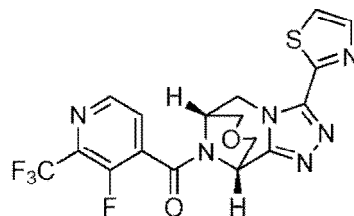
35

40

Ejemplo 185: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

**[0504]**

45



50

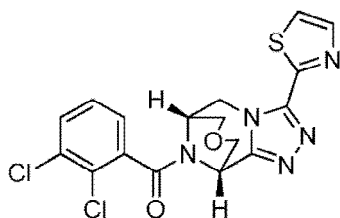
55

Ejemplo 186: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

**[0505]**

60

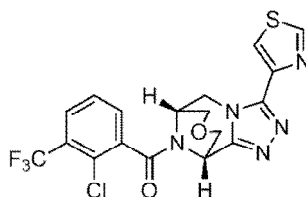
65



5

Ejemplo 187: (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

10 [0506]

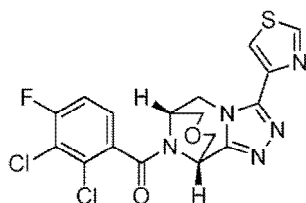


15

20

Ejemplo 188: (2,3-dicloro-4-fluororphenyl)(6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

25 [0507]



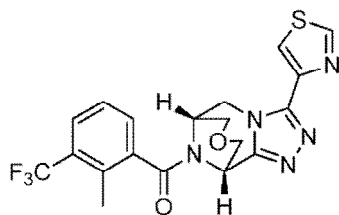
30

35

Ejemplo 189: (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

40

45



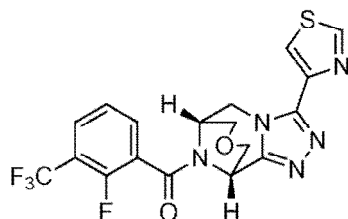
50

Ejemplo 190: (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

55 [0508]

55

60



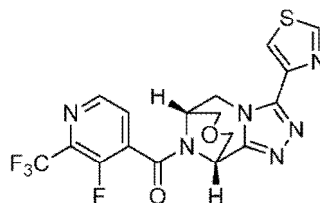
Ejemplo 191: (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

65

[0509]

5

10

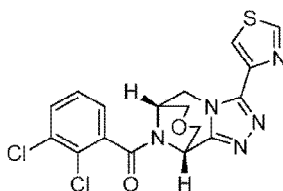


15 Ejemplo 192: (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(tiazol-4-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona.

[0510]

20

25

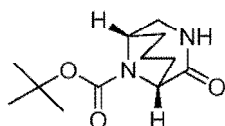


30

Intermedio K: *tert*-butilo (1S, 5R)-2-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo.

[0511]

35



40 **[0512]** *tert*-butilo (1S, 5R)-2-oxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo, configuración absoluta desconocida, se obtuvo como un enantiómero individual mediante purificación quiral SFC del Intermedio A realiza usando una columna CHIRALPAK AD-H (250x20mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de MeOH. La pureza enantiomérica fue confirmada por SFC analítica usando un AD-H CHIRALPAK columna (250x4,6mm) y una fase móvil de 70% de CO<sub>2</sub>, 30% de MeOH que contenía 0,3% *i*PrNH<sub>2</sub> más de 7 minutos. (Tiempo de retención 100% solo enantiómero, 3,14 min). MS (ESI): masa calculada. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 240,15; m/z encontrado, 241,1 [M+H]<sup>+</sup>.

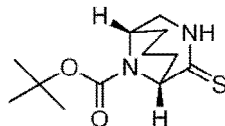
45

Intermedio L: *tert*-butilo (1S, 5R)-2-tioxo-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo.

[0513]

50

55



60 **[0514]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio B sustituyendo el intermediario K para el Intermedio A. MS (ESI): masa calculada. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 256,12; m/z encontrado, 257,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,53 - 8,25 (m, 1H), 5,22 - 4,97 (m, 1H), 4,63 - 4,35 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 3,81 - 3,65 (m, 1H).

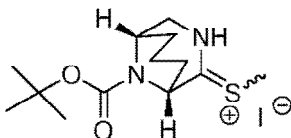
60

Intermedio M: (E/Z) (1S, 5R)-(9-(*tert*-butoxicarbonilo)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-ilideno)(metilo)yoduro de sulfonio.

65

[0515]

5

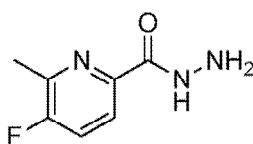


10 **[0516]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio C sustituyendo el intermediario L con el intermediario B. MS (ESI): masa calculada.  $C_{12}H_{20}N_2O_2S$ , 256,12; m/z encontrado, 257,0  $[M+H]^+$ .

Intermedio N: 5-fluoro-6-metilpicolinohidrazida.

15 **[0517]**

20

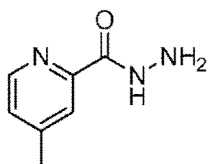


25 **[0518]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio F sustituyendo el 5-fluoro-6-metilpicolinonitrilo para 5-fluoropirimidina-2-carbonitrilo. MS (ESI): masa calculada.  $C_7H_8FN_3O$ , 169,07; m/z encontrado, 170,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,86 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 8,5, 4,0$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,17 - 3,92 (m, 2H), 2,53 (d,  $J = 2,9$  Hz,  $^3H$ ).

30 Intermedio O: 4-metilpicolinohidrazida.

**[0519]**

35



40

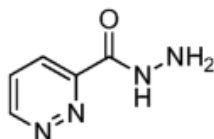
45 **[0520]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio D sustituyendo metilo 4-metilpicolinato para pirimidina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada.  $C_7H_9N_3O$ , 151,07; m/z encontrado, 152,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,97 (s, 1H), 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

Intermedio P: piridazina-3-carbohidrazida.

50

**[0521]**

55



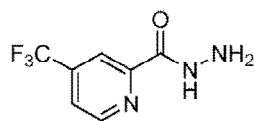
60

**[0522]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio D sustituyendo metilo piridazina-3- carboxilato de metilo pirimidina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada. para  $C_5H_6N_4O$ , 138,1; m/z encontrado, 139,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10,45 (s, 1H), 9,39 (dd,  $J = 5,0, 1,7$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 8,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,4, 5,0$  Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).

65

Intermedio Q: 4-(trifluorometilo)picolinohidrazida.

[0523]



5

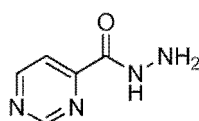
[0524] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio D sustituyendo 4-(trifluorometilo)picolinato de metilo para pirimidina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada. para  $C_7H_6F_3N_3O$ , 205,04; m/z encontrado, 206,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,96 (s, 1H), 8,79 - 8,73 (m, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 4,12 (d,  $J = 4,6$  Hz, 2H).

10

Intermedio R: pirimidina-4-carbohidrazida.

[0525]

15



20

[0526] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al intermedio D, sustituyendo pirimidina-4-carboxilato de etilo para pirimidina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada. para  $C_5H_6N_4O$ , 138,1; m/z encontrado, 139,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 10,31 (s, 1H), 9,27 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 9,03 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,97 (dd,  $J = 5,1, 1,4$  Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

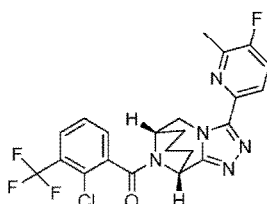
25

Ejemplo 193: (6R,10S)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminof[1,2,4]triazolof[4,3-a]azocina

30

[0527]

35



40

[0528] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el Intermedio M por el Intermedio C y el Intermedio N por el Intermedio D en el paso a. MS (ESI): masa calc.  $C_{22}H_{18}ClF_4N_5O$ , 479,1; m/z encontrado, 479,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,27 - 8,18 (m, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 1 H), 7,60 - 7,27 (m, 3 H), 6,44 - 5,44 (m, 1 H), 5,04 - 4,01 (m, 3H), 2,63 - 2,48 (m, 3H), 2,23 - 1,73 (m, 5H), 1,45 - 1,31 (m, 1H).

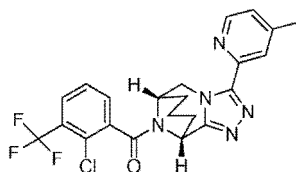
45

Ejemplo 194: (6R,10S)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminof[1,2,4]triazolof[4,3-a]azocina

50

[0529]

55



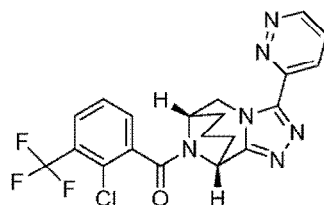
60

[0530] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el Intermedio M por el Intermedio C y el Intermedio O por el Intermedio D en el paso a. MS (ESI): masa calc.  $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$ , 461,12; m/z encontrado, 461,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,55 - 8,39 (m, 1 H), 8,25 - 8,16 (m, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 1 H), 7,60 - 7,27 (m, 2 H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 6,46 - 5,41 (m, 1 H), 5,07 - 3,95 (m, 3 H), 2,48 - 2,40 (m, 3 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 2,03 - 1,72 (m, 3 H), 1,46 - 1,33 (m, 1 H).

65

Ejemplo 195: (6R,10S)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridazina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

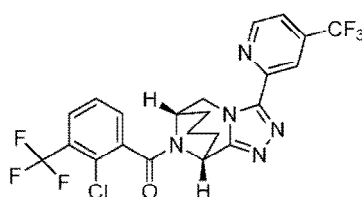
[0531]



[0532] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el Intermedio M por el Intermedio C y el Intermedio P por el Intermedio D en el paso a. MS (ESI): masa calc.  $C_{20}H_{16}ClF_3N_6O$ , 448,10; m/z encontrado, 448,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,29 - 9,19 (m, 1 H), 8,61 - 8,50 (m, 1 H), 7,86 - 7,77 (m, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 1 H), 7,61 - 7,27 (m, 2H), 6,49 - 5,47 (m, 1 H), 5,13 - 3,99 (m, 3 H), 2,28 - 2,06 (m, 2 H), 2,04 - 1,76 (m, 3 H), 1,47 - 1,28 (m, 1 H).

Ejemplo 196: (6R,10S)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-[4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

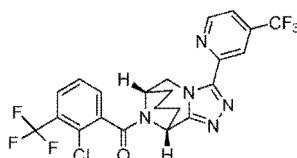
[0533]



[0534] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el Intermedio M por el Intermedio C y el Intermedio Q por el Intermedio D en el paso a. MS (ESI): masa calc.  $C_{22}H_{16}ClF_6N_6O$ , 515,09; m/z encontrado, 515,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,88 - 8,73 (m, 1 H), 8,69 - 8,61 (m, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 1 H), 7,62 - 7,27 (m, 3 H), 6,48 - 5,44 (m, 1H), 5,08 - 4,00 (m, 3H), 2,26 - 1,76 (m, 5H), 1,45 - 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 197: (6R,10S)-11-([2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-pirimidina-4-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

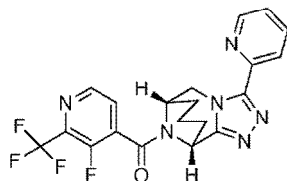
[0535]



[0536] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el Intermedio M por el Intermedio C y el Intermedio R por el Intermedio D en el paso a. MS (ESI): masa calc.  $C_{20}H_{16}ClF_3N_6O$ , 448,10; m/z encontrado, 448,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,34 - 9,19 (m, 1 H), 8,94 - 8,86 (m, 1 H), 8,38 - 8,29 (m, 1 H), 7,85 - 7,78 (m, 1 H), 7,61 - 7,27 (m, 2H), 6,48 - 5,45 (m, 1 H), 5,09 - 4,00 (m, 3 H), 2,26 - 1,76 (m, 5 H), 1,43 - 1,28 (m, 1 H).

Ejemplo 198: (6R,10S)-11-([3-Fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

[0537]



5

**[0538]** Ejemplo 198, paso a: (6R,10S)-tert-butilo 3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-carboxilato. A un matraz de fondo redondo se le añadió el Intermedio M (1,50 g, 3,766 mmol), 2-picolinilhidrazida (579 mg, 4,143 mmol) y n-BuOH (15 ml). A esta suspensión se añadió KOtBu (465 mg, 4.143 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 120°C durante 40 h. La mezcla se concentró a vacío y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

**[0539]** Ejemplo 198, paso b: (6R,10S)-3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina. A una solución del producto del Ejemplo 198, la etapa a (1,29 g, 3,766 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió 4 M HCl en dioxano (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en SiO<sub>2</sub> eluyendo con 2 M NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (733 mg, 81%). MS (ESI): masa calc. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>, 241.13; m/z encontrado, 242,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,65 - 8,60 (m, 1 H), 8,38 - 8,31 (m, 1 H), 7,85 - 7,79 (m, 1 H), 7,35 - 7,29 (m, 1 H), 4,69 - 4,51 (m, 3H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 4H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H).

15

20

**[0540]** Ejemplo 198, paso c: (6R,10S)-11-([3-Fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina. A una solución del producto del Ejemplo 198, paso b (135 mg, 0,560 mmol) en DCM (6 ml) se añadió EDCI (161 mg, 0,839 mmol), HOBt (53 mg, 0,392 mmol), ácido 3-fluoro-2-trifluorometilo-isonicotínico (129 mg, 0,615 mmol) seguido de TEA (0,156 ml, 1,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, el volumen se redujo a la mitad *en vacío* y luego se cargó directamente en una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con IPA/EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título (219 mg, 91%). MS (ESI): masa calc. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O, 432.13; m/z encontrado, 432,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,70 - 8,56 (m, 2 H), 8,42 - 8,32 (m, 1 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,67 - 7,45 (m, 1 H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 6,41 - 5,37 (m, 1 H), 5,11 - 4,04 (m, 3 H), 2,24 - 1,77 (m, 5 H), 1,50 - 1,35 (m, 1 H).

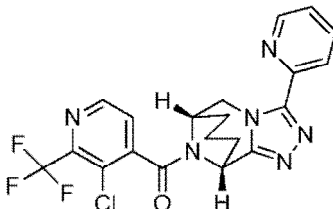
25

30

Ejemplo 199: (6R,10S)-11-([3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

35 **[0541]**

40



45

**[0542]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 198 sustituyendo ácido 3-cloro-2-(trifluorometilo) isonicotínico por ácido 3-fluoro-2-trifluorometilo-isonicotínico en el paso c. MS (ESI): masa calc. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 448,10; m/z encontrado, 448,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,75 - 8,55 (m, 2 H), 8,41 - 8,33 (m, 1 H), 7,89 - 7,83 (m, 1 H), 7,55 - 7,23 (m, 2 H), 6,43 - 5,40 (m, 1H), 5,01 - 3,92 (m, 3H), 2,26 - 2,00 (m, 3H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 1H).

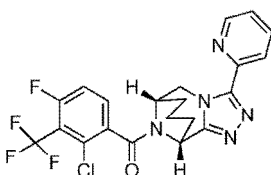
50

Ejemplo 200: (6R,10S)-11-([2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo)-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

55

**[0543]**

60

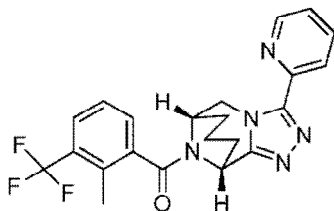


65

**[0544]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 198, sustituyendo el ácido 3-fluoro-2-trifluorometilo-isonicotínico por ácido 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzoico en el paso c. MS (ESI): masa calc.  $C_{21}H_{16}ClF_4N_5O$ , 465,09; m/z encontrado, 465,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,69 - 8,55 (m, 1 H), 8,41 - 8,33 (m, 1 H), 7,89 - 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,27 (m, 2 H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 6,43 - 5,41 (m, 1 H), 5,05 - 3,98 (m, 3 H), 2,23 - 1,97 (m, 3 H), 1,90 - 1,74 (m, 2 H), 1,48 - 1,32 (m, 1 H).

Ejemplo 201: (6R,10S)-11-[(2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

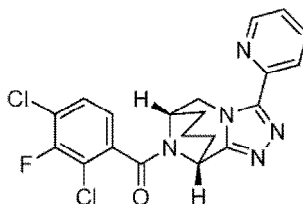
**[0545]**



**[0546]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 198 sustituyendo ácido 3-fluoro-2-trifluorometilo-isonicotínico 2-metilo-3-(trifluorometilo)benzoico en el paso c. MS (ESI): masa calc.  $C_{22}H_{20}F_3N_5O$ , 427,2; m/z encontrado, 428,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,70 - 8,56 (m, 1 H), 8,42 - 8,34 (m, 1 H), 7,90 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 - 7,27 (m, 3 H), 6,48 - 5,45 (m, 1H), 5,13 - 4,00 (m, 3H), 2,71 - 1,83 (m, 8H), 1,47 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 202: (6R,10S)-11-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenilo)carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

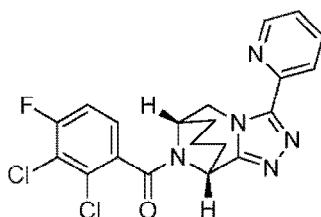
**[0547]**



**[0548]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 198, sustituyendo ácido 3,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 3-fluoro-2-trifluorometilo-isonicotínico en el paso c. MS (ESI): masa calc.  $C_{20}H_{16}Cl_2FN_5O$ , 431,07; m/z encontrado, 431,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ) d 8,69 - 8,55 (m, 1 H), 8,41 - 8,32 (m, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 1 H), 7,48 - 7,31 (m, 2 H), 7,18 - 6,84 (m, 1H), 6,41 - 5,40 (m, 1 H), 5,09 - 3,99 (m, 3 H), 2,21 - 1,73 (m, 5 H), 1,46 - 1,32 (m, 1 H).

Ejemplo 203: (6R,10S)-11-[(2,3-dicloro-4-fluorofenilo)carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

**[0549]**



**[0550]** El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 198 sustituyendo ácido 3,3-dicloro-4-fluorobenzoico por ácido 3-fluoro-2-trifluorometilo-isonicotínico en el paso c. MS (ESI): masa calc.  $C_{20}H_{16}Cl_2FN_5O$ , 431,07; m/z encontrado, 431,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,69 - 8,56 (m, 1 H), 8,42 - 8,32 (m, 1 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,40 - 6,99 (m, 3 H), 6,42 - 5,39 (m, 1H), 5,09 - 4,00 (m, 3H), 2,23 - 1,74 (m, 5H), 1,44 - 1,31 (m, 1H).



Ejemplos farmacológicos

**[0551]** La afinidad in vitro de los compuestos de la invención por el receptor P2X7 de rata y humano se determinó usando uno o más de los siguientes ensayos: células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC), un ensayo de sangre completa humana, un flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  y ensayo de unión de radioligando en células P2X7 humanas recombinantes y células P2X7 de rata recombinante. En las Tablas 1 y 2, cuando la celda de datos tiene el término NT o se ha dejado en blanco, se pretende que signifique que el compuesto no se examinó en ese ensayo. Los datos representados en las Tablas 1 y 2 pueden representar un valor de una sola determinación o cuando el experimento se ejecutó más de una vez, los datos representan promedios de entre 2 y 12 ejecuciones.

Antagonismo de P2X7 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) y sangre entera humana.

**[0552]** Se recogió sangre humana usando un programa de donantes de sangre. Las PBMC se aislaron de la sangre usando una técnica de gradiente de densidad de Ficoll. Brevemente, se colocó sangre en solución de Ficoll y se centrifugó a TA durante 20 minutos a 2000 rpm. La capa leucocitaria (entre los glóbulos rojos y el plasma) se recogió cuidadosamente mediante aspiración, se lavó con PBS y se centrifugó de nuevo a 1500 rpm durante 15 minutos. El sedimento celular resultante se lavó y plaqueó en placas de 96 pocillos para experimentos. Para los experimentos con la sangre humana entera, se hicieron platillos de 150 ml de sangre humana en placas de 96 pocillos. Se añadió lipopolisacárido (LPS) (30 ng/ml) a cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Los compuestos de ensayo se añadieron luego y se incubaron durante 30 minutos. Después se añadió el agonista de P2X7, 2 '(3')-O-(4-benzoilbenzoilo) adenosina 5'-trifosfato (Bz-ATP) a una concentración final de 0,5 mM (PBMC) o 1 mM (sangre). Las células se incubaron durante 1,5 horas adicionales. En ese punto, se recogió el sobrenadante y se almacenó para el ensayo de ILO-1 $\beta$  usando el protocolo del fabricante para ensayo de inmunosorbente unido a enzimas (ELISA). Los datos se expresaron como porcentaje de control, donde el control se define como la diferencia en la liberación de ILO-1 $\beta$  en muestras de LPS + Bz-ATP y muestras solo de LPS. Los datos se trazaron como respuesta (% de control) frente a concentración para generar valores de  $\text{IC}_{50}$ . En las Tablas 1 y 2, estos datos están representados por PBMC 10 mM (% de control) y sangre humana entera  $\text{IC}_{50}$  (mM). Los datos se analizan y grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se trazan en Graphpad Prism.

Antagonismo de P2X7 en células P2X7 humanas recombinantes o células P2X7 de rata recombinantes: (a) flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  y (b) unión de radioligando**[0553]**

(a) Flujo de  $\text{Ca}^{2+}$ : se cultivaron células 1321N1 que expresan el canal de P2X7 humano o de rata recombinante en HyQ DME/(Hyclone/Dulbecco's Eagle Modified Medium) con alto contenido de glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) y marcador de selección apropiado. Las células se sembraron a una densidad de 25.000 células/pocillo (placas de paredes negras de 96 pocillos transparentes) en 100 ml de volumen/pocillo. El día del experimento, las placas celulares se lavaron con tampón de ensayo que contenía (en mM): 130 NaCl, 2 KCl, 1  $\text{CaCl}_2$ , 1  $\text{MgCl}_2$ , 10 HEPES, 5 glucosa; pH 7,40 y 300 mOs. Después del lavado, las células se cargaron con el colorante Calcio-4 (Dispositivo Molecular) y se incubaron en la oscuridad durante 60 minutos. Los compuestos de prueba se prepararon a 250X la concentración de prueba en DMSO puro. Se prepararon placas de compuesto intermedias de 96 pocillos transfiriendo 1,2 ml del compuesto a 300 ml de tampón de ensayo. Se produjo una dilución 3X adicional cuando se transfirieron 50 ml/pocillo de la placa de compuesto a 100 ml/pocillo en la placa de la célula. Las células se incubaron con compuestos de prueba y colorante durante 30 minutos. La fluorescencia del colorante de calcio se controló en FLIPR ya que las células se expusieron mediante la adición de 50 ml/pocillo de BzATP (la concentración final es BzATP 250 mM (humano y de rata)). El cambio de fluorescencia se midió 180 segundos después de agregar el agonista. La mayor fluorescencia se representó en función de la concentración de BzATP usando el software Origin 7 y la  $\text{IC}_{50}$  resultante se muestra en las Tablas 1 y 2 bajo los títulos de las columnas FLIPR (humano)  $\text{IC}_{50}$  (mM) y FLIPR (rata)  $\text{IC}_{50}$  (mM).

(b) Unión a radioligando: se recogieron células P1X7-1321 N1 humanas o de rata y se congelaron a  $-80^\circ\text{C}$ . El día del experimento, las preparaciones de membrana celular se realizaron de acuerdo con los métodos estándar publicados. El volumen total del ensayo fue de 100 ml: 10 ml de compuesto (10x) + (b) 40 ml de marcador (2,5x) + 50 ml de membrana (2x). El trazador utilizado para el ensayo fue tritio A-804598. El compuesto se puede preparar como se describe en la literatura. (Donnelly-Roberts, D. Neuropharmacology 2008, 56 (1), 223-229). Los compuestos, el marcador y las membranas se incubaron durante 1 hora a  $4^\circ\text{C}$ . El ensayo se terminó por filtración (filtros GF/B previamente impregnados con 0,3% de PEI) y se lavó con tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM). La  $\text{IC}_{50}$  generada en el ensayo de unión se corrigió en cuanto a la concentración del marcador y la afinidad del marcador por derivar a la afinidad ( $K_i$ ) de los compuestos de ensayo. Los datos se presentan en las Tablas 1 y 2 bajo los títulos:  $K_i$  humano P2X7 (mM) y  $K_i$  de rata P2X7 (mM). Los datos se analizan y grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se trazan en Graphpad Prism.

Tabla 1 Actividad de P2X7 de compuestos de Fórmula (I) en un panel de ensayos in vitro

Ejemplo N°	PBMC 10 mM (% control)	P2X7 humano Ki (µM)	P2X7 rata Ki (µM)	FLIPR (humano) CI <sub>50</sub> (µM)	FLIPR (rata) CI <sub>50</sub> (µM)	Sangre entera humana CI <sub>50</sub> (µM)	
5	1	11,0	0,0501	NT	0,0038	0,0045	NT
	2	45,7	NT	NT	>10	>10	NT
	3	8,9	0,0398	0,0040	0,0096	0,0081	NT
	4	6,1	0,0200	NT	0,0953	0,1327	NT
10	5	-4,4	0,0126	NT	0,0634	0,0147	NT
	6	5,8	NT	NT	2,2962	2,3227	NT
	7	9,9	0,0126	NT	0,0077	0,0157	NT
	8	7,3	0,0100	0,0013	0,0097	0,0025	NT
15	9	7,3	0,3981	NT	0,4819	0,1803	NT
	11	38,9	NT	NT	5,6885	14,8252	NT
	12	-0,8	0,0126	0,0034	0,0133	0,0366	0,1259
	14	2,4	0,0174	NT	0,0100	0,0082	NT
20	15	89,8	NT	NT	NT	NT	NT
	17	84,2	NT	NT	NT	NT	NT
	18	-9,0	0,0138	NT	0,0011	0,0044	NT
	20	104,2	NT	NT	NT	NT	NT
25	21	-2,1	0,0501	NT	0,0948	3,3497	NT
	23	8,0	0,0240	0,0050	0,0404	0,0560	NT
	24	32,7	NT	NT	3,6983	>10	NT
	26	9,2	0,0304	0,0040	0,0100	0,0014	0,0398
30	27	4,8	NT	NT	1,9055	1,5417	NT
	29	91,4	NT	NT	NT	NT	NT
	30	1,4	0,0355	NT	0,1183	2,7733	NT
	32	94,5	NT	NT	NT	NT	NT
35	33	-1,0	0,0105	0,0032	0,0134	0,0113	0,0437
	35	82,2	NT	NT	NT	NT	NT
	36	-1,2	0,0107	NT	0,0365	0,3381	NT
	38	101,0	NT	NT	NT	NT	NT
40	39	5,8	0,0251	NT	0,0511	0,0798	NT
	40	-1,3	0,0219	0,0355	0,0126	10,0000	NT
	41	-20,0	0,0126	0,0079	0,0063	1,5849	NT
	42	-21,3	0,0126	0,0079	0,0200	0,2512	NT
45	43	-18,6	0,0129	0,0138	0,0200	3,9811	NT
	44	7,9	0,0126	0,0126	0,0077	8,4918	NT
	45	6,5	0,0126	0,0316	0,0131	15,8125	NT
	46	10,0	0,0158	0,0063	0,0152	0,2529	NT
	47	0,0	0,0100	0,0063	0,0203	1,9231	NT
50	48	-0,6	0,0398	0,0158	0,0132	2,9174	NT
	49	1,1	0,0200	0,0040	0,0050	0,0135	NT
	50	10,4	0,0158	0,0100	0,0104	6,7764	NT
	51	-0,8	0,0398	0,0079	0,0144	4,1020	NT
55	52	7,7	0,0316	0,0063	0,0102	0,1312	NT
	53	4,0	0,0126	0,0079	0,0031	3,8637	NT
	54	9,7	0,0251	0,0079	0,0061	8,9125	NT
	55	15,3	0,0251	0,0158	0,0171	1,9724	NT
60	56	25,9	0,0398	NT	0,0308	5,9704	NT
	57	0,5	0,0355	NT	0,0977	>10	NT
	58	-2,0	0,0100	NT	0,0017	0,7129	NT
	59	0,6	0,1259	NT	0,1005	>10	NT
65	60	0,8	0,0219	NT	0,0149	2,3442	NT
	61	11,2	0,0040	NT	0,0026	10,0000	NT
	62	14,1	0,0063	NT	0,0196	>10	NT

**[0554]** Los siguientes compuestos se examinaron en ensayos adicionales para los ensayos descritos anteriormente y los datos se proporcionan en la Tabla 2.

**Tabla 2 Actividad de P2X7 de los compuestos de Fórmula (I) en un panel de ensayos in vitro**

Ejemplo N°	PBMC 10 mM (% control)	P2X7 humano Ki (µM)	P2X7 rata Ki (µM)	FLIPR (humano) Cl <sub>50</sub> (µM)	FLIPR (rata) Cl <sub>50</sub> (µM)	Sangre entera humana Cl <sub>50</sub> (µM)
1	11,0	0,0501		0,0038	0,0045	
2	45,7			>10	>10	
3	8,9	0,0398	0,0040	0,0096	0,0081	
4	6,1	0,0200		0,0953	0,1327	
5	-4,4	0,0126		0,0634	0,0147	
6	5,8			2,2962	2,3227	
7	9,9	0,0126		0,0077	0,0157	
8	7,3	0,0100	0,0013	0,0097	0,0025	
9	7,3	0,3981		0,4819	0,1803	
11	38,9			6,1165	14,8252	
12	3,6	0,0126	0,0034	0,0131	0,0356	0,126
14	2,4	0,0174		0,0100	0,0082	
15	89,8					
17	84,2					
18	-9,0	0,0138		0,0011	0,0044	
20	104,2					
21	-2,1	0,0501		0,0948	3,3497	
23	8,0	0,0240	0,0050	0,0404	0,0560	
24	32,7			3,6983	>10	
26	9,2	0,0304	0,0040	0,0100	0,0014	0,040
27	4,8			1,9055	1,5417	
29	91,4					
30	1,4	0,0355		0,1183	2,7733	
32	94,5			1,5136	2,1086	
33	-1,0	0,0113	0,0025	0,0115	0,0078	0,044
35	82,2					
36	-1,2	0,0107		0,0365	0,3381	
38	101,0					
39	5,8	0,0251		0,0511	0,0798	
40	-1,3	0,0219	0,0355	0,0126	10,0000	
41	-20,0	0,0126	0,0079	0,0063	1,5849	
42	-21,3	0,0126	0,0079	0,0200	0,2512	
43	-18,6	0,0129	0,0138	0,0200	3,9811	
44	7,9	0,0126	0,0126	0,0077	8,4918	
45	6,5	0,0126	0,0316	0,0131	15,8125	
46	10,0	0,0158	0,0063	0,0152	0,2529	
47	0,0	0,0100	0,0063	0,0203	1,9231	
48	-0,6	0,0398	0,0158	0,0132	2,9174	
49	1,1	0,0200	0,0040	0,0050	0,0135	
50	10,4	0,0158	0,0100	0,0104	6,7764	
51	-0,8	0,0398	0,0079	0,0144	4,1020	
52	7,7	0,0316	0,0063	0,0102	0,1312	
53	4,0	0,0126	0,0079	0,0031	3,8637	
54	9,7	0,0251	0,0079	0,0061	8,9125	
55	15,3	0,0251	0,0158	0,0171	1,9724	
56	25,9	0,0398		0,0308	5,9704	
57	0,5	0,0355		0,0977	>10	
58	-2,0	0,0100		0,0017	0,7129	
59	0,6	0,1259		0,1005	>10	

ES 2 652 648 T3

(continuación)

Ejemplo N°	PBMC 10 mM (% control)	P2X7 humano Ki (μM)	P2X7 rata Ki (μM)	FLIPR (humano) Cl <sub>50</sub> (μM)	FLIPR (rata) Cl <sub>50</sub> (μM)	Sangre entera humana Cl <sub>50</sub> (μM)
60	0,8	0,0219		0,0149	2,3442	
61	11,2	0,0040		0,0026	10,0000	
62	14,1	0,0063		0,0196	>10	
193	-13,8	0,0708	0,0049	0,0307	0,0411	
194	-13,0	0,0141	0,0031	0,0173	0,0074	
195	11,2	0,0209		0,0400	>10	
196	-0,2	0,0219	0,0058	0,0016	0,0017	
197	1,8	0,0191	0,0631	0,0107	1,4928	
198	4,1	0,0098	0,0062	0,0209	0,3266	
199	-3,2	0,0251	0,0050	0,0295	0,0127	
200	7,7	0,0107	0,0032	0,0134	0,0102	
201	-4,0	0,0115	0,0032	0,0140	0,7261	
202	-2,3	0,0039	0,0058	0,0176	0,4618	
203	-5,0	0,0053	0,0022	0,0253	0,0200	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

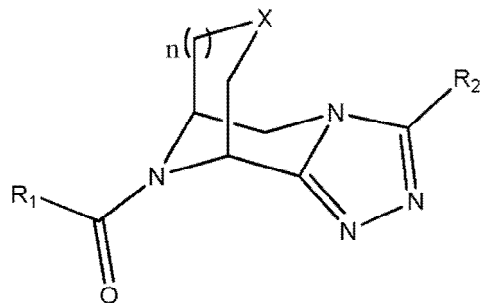
55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de fórmula I



o un enantiómero o diastereómero del mismo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
donde:

n es un número entero de 0 a 1;

X es CH<sub>2</sub> cuando n es 0, o X es CH<sub>2</sub> u oxígeno cuando n es 1;

R<sub>1</sub> es fenilo o piridinilo, en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo; y

R<sub>2</sub> es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo, en donde el fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes. independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxilo,

en donde "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituido con átomos de halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 0.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es CH<sub>2</sub>.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en donde X es oxígeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo, preferiblemente donde R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con un sustituyente halógeno y un sustituyente alquilo o en donde R<sub>1</sub> es fenilo sustituido con tres sustituyentes halógeno.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sub>1</sub> es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo, preferiblemente en donde R<sub>1</sub> es 4-piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo, preferiblemente donde R<sub>1</sub> es 4-piridinilo sustituido con un sustituyente flúor y un sustituyente trifluorometilo o en donde R<sub>1</sub> es 4-piridinilo sustituido con un sustituyente cloro y un sustituyente trifluorometilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con un sustituyente halógeno, o en el que R<sub>2</sub> es fenilo sustituido con un sustituyente flúor.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>2</sub> es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxilo, preferiblemente en donde R<sub>2</sub> es 2-piridinilo opcionalmente sustituido con desde 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y alcoxilo, preferiblemente en donde R<sub>2</sub> es 2-piridinilo no sustituido, o en donde R<sub>2</sub> es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro, o en donde R<sub>2</sub> es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo o trifluorometilo, o en donde R<sub>2</sub> es pirimidinilo no sustituido, o

donde R<sub>2</sub> es pirimidinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno, preferiblemente donde R<sub>2</sub> es pirimidinilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro, o

en donde R<sub>2</sub> es pirrolilo no sustituido, o  
 en el que R<sub>2</sub> es pirazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo, preferiblemente en el que R<sub>2</sub> es  
 pirazolilo sustituido con un sustituyente metilo.

5 **10.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>2</sub> es tiazolilo opcionalmente sustituido  
 con un sustituyente alquilo, preferiblemente  
 en el que R<sub>2</sub> es tiazolilo sustituido con un sustituyente metilo, o en el que R<sub>2</sub> es tiofenilo opcionalmente sustituido con  
 un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo, preferiblemente  
 donde R<sub>2</sub> es tiofenilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en  
 10 flúor y cloro o en donde R<sub>2</sub> es tiofenilo sustituido con un sustituyente metilo.

**11.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

15 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epiminona[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 20 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epiminona[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 25 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 30 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 35 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 40 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 45 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 50 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[(2,4-diclorofenilo)carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 55 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 60 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 65 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;

epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 3-(5-Chloropyridina-2-yl)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-3-(5-Cloropiridina-2-ilo)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 5 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-3-(5-Cloropiridina-2-ilo)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 10 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 15 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 20 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,10R)-11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hex-a-hidro-  
 6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-(5-metiltiofen-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hex-a-hidro-  
 25 6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 30 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 35 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2,3-dicloro-4-fluorofenilo]carbonilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 40 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 45 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 50 (6S,9R)-10-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 55 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-3-(5-Clorotiofen-2-ilo)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 60 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-3-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 65 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-3-(5-Clorotiofen-2-ilo)-10-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-

- epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-tiofen-2-ilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (6S,9R)-10-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(1H-pirrol-2-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-  
 5 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;  
 (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 10 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (3-cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 15 (3-metilo-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2,4-dicloro-3-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-  
 20 ilo)metanona;  
 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(3-(piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-  
 ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3-fluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 25 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(3,5-difluoropiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 30 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(difluorometoxi)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 35 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-hidroxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-etoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-isopropoxipiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 40 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]azocina-11-ilo)metanona;  
 45 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(3-(5-fluoro-4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-  
 50 epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-  
 d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-  
 d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 55 (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-  
 d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-  
 d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (3-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 60 (2,3-diclorofenilo)(6R,10S)-3-(pirazina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-  
 d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-  
 epimino[1,2,4]triazolo[3,4-d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2,3-dicloro-4-fluorofenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[3,4-  
 65 d][1,5]oxazocina-11-ilo)metanona;  
 (2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo)(6R,10S)-3-(pirimidina-2-ilo)-6,7,9,10-tetrahidro-5H-6,10-









11-ilo)metanona;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(5-fluoro-6-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-(4-metilpiridina-2-ilo)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridazina-3-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-[4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-pirimidina-4-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[3-Fluoro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[3-Cloro-2-(trifluorometilo)piridina-4-ilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2-metilo-3-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina;  
 (6R,10S)-11-[[2,4-dicloro-3-fluorofenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina; y  
 ((6R,10S)-11-[[2,3-dicloro-4-fluorofenilo]carbonilo]-3-piridina-2-ilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epimino[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de o diagnosticados con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la enfermedad, trastorno, o afección médica se selecciona de la lista que consiste en: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, asma leve a severa, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; de las vías respiratorias de hiperrespuesta, enfermedades de los sistemas nervioso y neuro-inmune, estados de dolor agudos y crónicos de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, inducido por dolor opiáceo, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor de espalda baja, dolor neuropático inducido por la quimioterapia, fibromialgia, enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central, trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, el trastorno bipolar, depresión ansiosa, la ansiedad, la cognición, trastornos del sueño, la esclerosis múltiple, ataques de epilepsia, el Parkinson la enfermedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal y la isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés, las enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólica, gastrointestinal y urogenital tales como la diabetes, la diabetes mellitus, la trombosis, del intestino irritable síndrome, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad isquémica del corazón, isc haemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como la incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, trastornos del esqueleto, osteoporosis, osteopetrosis, y glaucoma, cistitis intersticial ina-, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, Tuberculosis, y la migraña.

14. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad, trastorno, o condición médica es la depresión resistente al tratamiento.

55

60

65