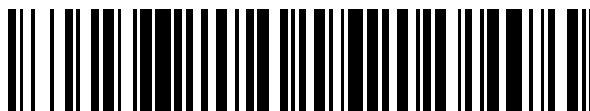


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 222**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/024322**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14159591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14717297 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 2970313**

54 Título: **7-azabicíclicos sustituidos y su uso para moduladores de receptores de orexina**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361780428 P

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

14.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

COATE, HEATHER R.;
DVORAK, CURT A.;
FITZGERALD, ANNE E.;
LEBOLD, TERRY P.;
PREVILLE, CATHY y
SHIREMAN, BROCK T.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 659 222 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).

7-azabibiclicos sustituidos y su uso para moduladores de receptores de orexina**Descripción**

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se dirige a compuestos de 7-azabibiclicos sustituidos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso para la modulación del receptor de orexina para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por la actividad del receptor de orexina.

10 FONDO

[0002] La señalización de orexina/hipocretina está mediada por dos receptores y dos agonistas peptídicos. Los péptidos (orexina-A y orexina-B) son productos de escisión del mismo gen, pre-pro-orexina. En el sistema nervioso central, las neuronas que producen pre-pro-orexina se encuentran únicamente en el núcleo perifornical, el hipotálamo dorsal y el hipotálamo lateral (Peyron et al., 1998, J. Neurosci. 18: 9996-10015). Las células orexigénicas en estas regiones se proyectan a muchas áreas del cerebro, extendiéndose rostralmente a los bulbos olfatorios y caudalmente a la médula espinal (Van den Pol, 1999, J. Neurosci. 19: 3171-3182).

[0003] Las orexinas se unen a dos receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina-1 y orexina-2. Los receptores de orexina-1 y orexina-2 son acoplados a proteína G, siete receptores de transmembrana que comparten más del 64% de identidad de secuencia de aminoácidos entre sí. Ambos receptores son generalmente excitatorios, la respuesta celular común a la activación del receptor inducida por orexina es un aumento en el calcio intracelular. La homología entre los ortólogos de la especie es alta y no se conocen diferencias farmacológicas. orexina-A y B generalmente se consideran ligandos iguales para el receptor de orexina-2 pero se piensa que orexina-B es ligando de 5 a 100 veces más débil que orexina-A en el receptor de orexina-1 (Sakurai et al., 1998, Cell 92: 573 - 585; Ammoun et al., 2003, J. Pharmacol. Exp. Ther. 305: 507 - 514).

[0004] Muchas regiones del cerebro tienen una expresión bastante selectiva de los receptores de orexina-1 u orexina-2 (Marcus et al., 2001, J. Comp Neurology 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, FEBS Letters, 438, 71-75). Los receptores de orexina-1 son selectivos para el sistema límbico (núcleo de la estría terminal y la amígdala), la corteza cingulada y las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus. Por el contrario, el receptor de orexina-2 es casi el receptor de orexina exclusivo en las neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomammilar que desempeñan un papel crítico en la promoción de la estela; en las neuronas paraventriculares y el núcleo parabraquial. En otras regiones cerebrales como el rafe dorsal, el área tegmental ventral o la corteza prefrontal, ambos receptores se expresan conjuntamente.

[0005] La amplia distribución del SNC de las células que producen orexina, así como las células que expresan los receptores de orexina, sugiere la participación de orexina en varias funciones fisiológicas, incluyendo alimentación y metabolismo, regulación de la vigilia y el sueño, activación simpática y respuesta al estrés (de Lecea, 2012, Progress in Brain Research, 198, 15 - 24; Kukkonen, 2013, Am J. Physiol. Cell Physiol., 304, C2 - C32). Orexina también desempeña un papel clave en la regulación de la motivación y la recompensa asociada con la ingesta de alimentos y con las drogas de abuso (Mahler et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 79-121).

[0006] Varias líneas de evidencia indican que el sistema de orexina es un modulador importante de la excitación. Los roedores administrados por orexina intracerebroventricularmente pasan más tiempo despiertos (Piper et al., 2000, J. Neurosci. 12: 726-730). Los efectos mediados por la oxigexina en la excitación se han relacionado con proyecciones neuronales de orexina a las neuronas histaminérgicas en el núcleo de tuberomammilar (Yamanaka et al., 2002, Biochem. Biophys. Res. Comm. 290: 1237-1245). Los roedores cuyo gen pre-pro-orexina ha sido anulado, o cuyas neuronas orexigénicas han sido destruidas, muestran ciclos alterados de sueño/vigilia similares a la narcolepsia (Chemelli et al., 1999, Cell 98: 437-451; Hara et al., 2001, Neuron 30: 345-354). Se ha demostrado que los modelos de narcolepsia en perros tienen receptores de orexina-2 mutantes o no funcionales (Lin y col., 1999, Cell 98: 365-376). La señalización de la orexina como objetivo para las terapias promotoras del sueño se validó adicionalmente clínicamente mediante hallazgos de niveles de orexina atenuados y pérdida de neuronas orexinérgicas en pacientes narcolépticos humanos (Mignot et al., 2001, Am. J. Hum. Genet. 68: 686 - 699; Minot & Thorsby, 2001, New England J. Med. 344: 692) o, en casos raros, a mutaciones en el gen de orexina-2 (Peyron et al., 2000, Nature Med. 6: 991-997). Por lo tanto, los trastornos del ciclo sueño-vigilia son objetivos para la actividad del modulador del receptor de orexina-2. Los ejemplos de trastornos sueño-vigilia que pueden tratarse mediante agonistas u otros moduladores que regulan positivamente los procesos mediados por el receptor de orexina-2 incluyen narcolepsia, desfase horaria (somnolencia) y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos tales como la depresión. Los ejemplos de trastornos que pueden tratarse con antagonistas u otros moduladores que regulan por disminución los procesos mediados por el receptor de orexina-2 incluyen insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horaria (vigilia) y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos como manía, esquizofrenia, síndromes de dolor y similares.

[0007] Se han acumulado pruebas para demostrar una implicación clara de la señalización de orexina en las rutas

de recompensa asociadas con la dependencia a las drogas (Mahler et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 79-121). Las neuronas orexinérgicas envían proyecciones al área tegmental ventral y a otras regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de la recompensa. Los ligandos de orexina median el comportamiento de recompensa, y antagonizan estos efectos con un antagonista selectivo del receptor de orexina-1 en varios modelos preclínicos de adicción ha sugerido que estas acciones están mediadas a través del receptor de orexina-1. Específicamente, un antagonista de orexina-1 selectivo atenúa la preferencia de lugar condicionada por la morfina y el restablecimiento (Harris et al., 2005, Nature, 437, 556-559; Narita et al., 2006, J Neurosci., 26, 398-405; Harris et al., 2007, Behav Brain Res, 183, 43-51), restablecimiento de cocaína inducido por estrés, conductividad inducida por cocaína y plasticidad sináptica (Borgland et al., 2006, Neuron, 49, 589-601), e ingesta y estímulo inducido por estrés e inducción del etanol (Lawrence et al., 2006, Br J Pharmacol, 148, 752-759), además de atenuar la retirada precipitada de morfina (Sharf et al., 2008, Biol Psychiatry, 64, 175-183) y la autoadministración de nicotina (Hollander et al., 2008, Proc Natl Acad Sci EE.UU., 105, 19480-19485). Otro estudio reciente también sugirió un rol para OX2R (Shoblock et al., 2011, Psychopharmacology, 215, 191-203).

[0008] El papel de la orexina en el comportamiento emocional más complejo también está emergiendo (Johnson et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 133-161). Se han observado cambios en los niveles de orexina en pacientes con trastornos de pánico y estrés postraumático, así como cambios en la prevalencia de comportamientos de ansiedad en pacientes con narcolépticos (Johnson et al., 2010, Nature Medicine, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, General Hospital Psychiatry, 32, 49-56; Strawn et al., 2010, Psychoneuroendocrinology, 35, 1001-1007). La infusión de lactato o hipercapnia aguda, que causa pánico en los humanos, y se utiliza como modelo animal de pánico, activa las neuronas de orexina en el hipotálamo perifornical. Esta activación se correlaciona con la ansiedad en la prueba de interacción social o prueba de campo abierto. El bloqueo de la señalización de orexina con siARN o antagonistas selectivos del receptor de orexina-1 atenúa las respuestas de tipo pánico al lactato (Johnson et al., 2010, Nature Medicine, 16, 111 - 115; Johnson et al., 2012, Neuropsychopharmacology, 37, 1911, 1922).

[0009] Los niveles de orexina en el fluido espinal cerebral (FEC) son menores en pacientes deprimidos o suicidas, y el nivel de orexina se correlaciona inversamente con la gravedad de la enfermedad (Brundin et al., 2007, European Neuropsychopharmacology, 17, 573-579; Salomón. et al., 2003, Biol Psychiatry, 54, 96 - 104). Se ha informado una correlación positiva entre el ARNm del receptor de orexina-1 en la amígdala y el comportamiento depresivo en la prueba de natación forzada en ratones (Arendt, 2013, Behavioral Neuroscience, 127, 86-94).

[0010] El sistema de orexina también interactúa con los sistemas de dopamina del cerebro. Las inyecciones intracerebroventriculares de orexina en ratones aumentan la actividad locomotora, el aseo y la estereotipia; estos efectos de comportamiento se revierten mediante la administración de antagonistas del receptor de dopamina D2 (Nakamura et al., 2000, Brain Res. 873: 181-187). Por lo tanto, los moduladores del receptor de orexina pueden ser útiles para tratar diversos trastornos neurológicos; por ejemplo, agonistas o reguladores al alza para tratar la catatonía, los antagonistas o los reguladores de inactividad para tratar la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la ansiedad, el delirium y las demencias.

[0011] Se han encontrado orexinas y sus receptores tanto en el plexo mioentérico como en el submucoso del sistema nervioso entérico, donde se ha demostrado que las orexinas aumentan la motilidad *in vitro* (Kirchgessner y Liu, 1999, Neuron 24: 941-951) y estimulan la secreción de ácido gástrico *in vitro* (Takahashi et al., 1999, Biochem. Biophys. Res. Comm. 254: 623 - 627). Los efectos de la orexina en el intestino pueden ser impulsados por una proyección a través del nervio vago (van den Pol, 1999, supra), ya que la vagotomía o atropina previene el efecto de una inyección intracerebroventricular de orexina sobre la secreción de ácido gástrico (Takahashi et al. 1999, supra). Los antagonistas de receptores de orexina u otros reguladores de receptores de receptores de orexina son por lo tanto tratamientos potenciales para úlceras, síndrome de intestino irritable, diarrea y reflujo gastroesofágico.

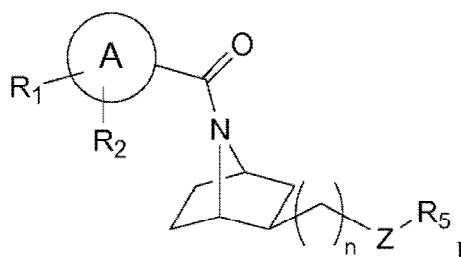
[0012] El peso corporal también puede verse afectado por la regulación mediada por la orexina del apetito y el metabolismo. Algunos efectos de la orexina sobre el metabolismo y el apetito pueden estar mediados en el intestino, donde, como se mencionó, las orexinas alteran la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, los antagonistas de la orexina son útiles en el tratamiento del sobrepeso u obesidad y las afecciones relacionadas con el sobrepeso u obesidad, como resistencia a la insulina/diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, espalda y dolor en las articulaciones, varices y osteoartritis. Por el contrario, es probable que los agonistas de orexina sean útiles en el tratamiento del bajo peso y las afecciones relacionadas, como la hipotensión, la bradicardia, la amenorrea y la infertilidad relacionada, y los trastornos alimentarios, como la anorexia y la bulimia.

[0013] Se ha demostrado que las orexinas administradas intracerebroventricularmente aumentan la presión arterial media y la frecuencia cardíaca en animales que se mueven libremente (Samson et al., 1999, Brain Res. 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, Am. J. Physiol. 277: R1780-R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen et al., 2000, Am. J. Physiol. 278: R692-R697), con resultados similares. Los agonistas del receptor de orexina pueden por lo tanto ser candidatos para el tratamiento de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca relacionadas con ellos, mientras que los antagonistas del receptor de orexina pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, taquicardia y otras arritmias, angina de pecho e insuficiencia cardíaca aguda.

[0014] A partir de la discusión anterior, se puede ver que la identificación de moduladores del receptor de orexina será de gran ventaja en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que están mediados a través de estos sistemas de receptores.

5 RESUMEN

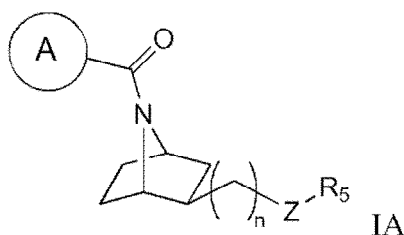
[0015] La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



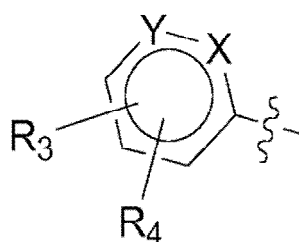
en donde el anillo A es fenilo, naftalenilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, furanilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazotiazolilo, bencimidazolilo o indazolilo; R₁ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinil, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo o dialquilamino, en donde fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinil, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo o morfolinilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo; R₂ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo o halo; Z es NH, N-alquilo u O; R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, alquilcarboxilato, alcoxi y halo y n es 0 o 1; donde "alquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena o un grupo hidrocarburo no aromático monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. También se describen enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y variantes isotópicas de los compuestos de Fórmula I, así como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0016] Se describen también métodos para preparar los compuestos de Fórmula I. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de Fórmula I.

[0017] La invención también se refiere a compuestos de Fórmula IA:



o un enantiómero o diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el anillo A es



en donde X es CR₆, N o NR₆; Y es CR₇, N o NR₇; R₆ es H, alquilo, alcoxi, OH, halo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiofenilo, en donde triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo,

pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiofenilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo; R₇ es H, alquilo, alcoxi o halo; R₃ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo o dialquilamino, en donde fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo o morfolinilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo; R₄ es H, alquilo, alcoxi o halo;

o

R₆ y R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo; o

R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros; o R₇ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros; Z es NH, N-alquilo u O; R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo o triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, alquilo carboxilato, alcoxi, y halo; y n es 0 o 1; donde "alquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena o un grupo hidrocarburo no aromático monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0018] Los compuestos de la invención para uso en métodos de tratamiento también están dentro del alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019]

Figura 1 representa un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) para una realización de la invención, Ejemplo 238, Forma 1.

Figura 2 representa un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) para una realización de la invención, Ejemplo 238, Forma 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0020] La invención se puede apreciar más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

[0021] El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₄. Los ejemplos de grupos de 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 normal en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. Los grupos de alquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más átomos de halógeno. Un sustituyente ejemplar es fluoro. Ciertos grupos de alquilo sustituidos de la invención incluyen grupos de alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo.

[0022] Los grupos de alquilo de la invención también se pueden referir a restos de "cicloalquilo". Cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo no aromáticos monocíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo y similares.

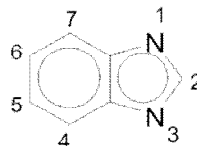
[0023] El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁-C₄. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc. Los grupos alcoxi de las invenciones pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más átomos de halógeno (haloalcoxi). Un sustituyente ejemplar es fluoro. Los grupos alcoxi sustituidos preferidos de la invención se sustituyen con uno, dos o tres átomos de halógeno, por ejemplo, -OCHCF₂.

[0024] El término "carboxilato de alquilo" se refiere al grupo -(C=O)O-alquilo, donde el alquilo es como se definió anteriormente.

[0025] El término "amino" representa NH₂. El término "dialquilamino" representa el resto en el que cada H del amino grupo es reemplazado por un grupo alquilo. Estos grupos de alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos de alquilo preferidos son los grupos de alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos dialquilo amino incluyen dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino y similares. Otros ejemplos incluyen metiletilamino, metilisopropilamino y similares.

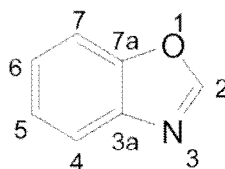
[0026] El término "anillo de arilo" representa "una estructura de anillo de hidrocarburo aromático mono o bi-cíclico. Los anillos de arilo pueden tener 6 o 10 átomos de carbono en el anillo.

[0027] El término "bencimidazolilo" representa el siguiente resto:



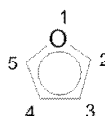
[0028] El resto bencimidazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 posiciones y está opcionalmente sustituido con grupos de alquilo o halo o alcoxi.

[0029] El término "benzoxazolilo" representa el siguiente resto:



[0030] El resto benoxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 4, 5, 6 o 7 y está opcionalmente sustituido con grupos de alquilo o halo o alcoxi.

[0031] El término "furanilo" representa el siguiente resto:

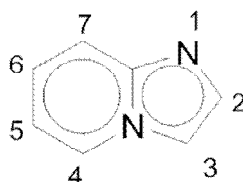


[0032] El resto de furanilo se puede unir a través de cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 3, 4, o 5. El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

[0033] El término "anillo de heteroarilo" representa una estructura de anillo aromático mono o bicíclico que incluye átomos de carbono así como hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de heteroarilo pueden incluir un total de 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo.

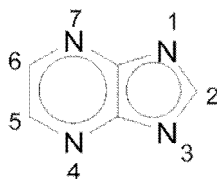
[0034] El término "hidroxialquileo" representa un grupo alquilo, sustituido terminalmente con OH. Los ejemplos de restos hidroxialquileo incluyen $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, y similares.

[0035] El término "imidazopiridilo" representa el siguiente resto:



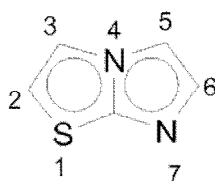
El resto imidazopiridilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 3, 4, 5, 6 o 7 y está opcionalmente sustituido con grupos de alquilo o halo o alcoxi.

[0036] El término "imidazopirazinilo" representa el siguiente resto:



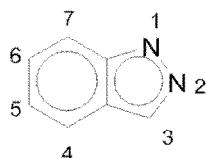
El resto imidazopirazinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 5 o 6 posiciones.

[0037] El término "imidazotiazolilo" representa el siguiente resto:



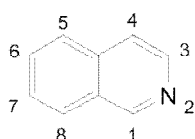
El resto imidazotiazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0038] El término "indazolilo" representa el siguiente resto:



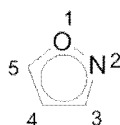
El resto indazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de la posición 1, 3, 4, 5, 6 o 7 y está opcionalmente sustituido con grupos de alquilo o halo o alcoxi.

[0039] El término "isoquinolinilo" representa el siguiente resto:



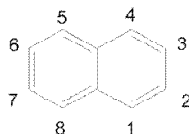
[0040] El resto isoquinolinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 posiciones y está opcionalmente sustituido con grupos de alquilo o halo o alcoxi.

[0041] El término "isoxazolilo" representa el siguiente resto:



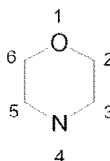
[0042] El resto isoxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 3, 4 o 5. Los grupos isoxazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

[0043] El término "naftalenilo" representa el siguiente resto:



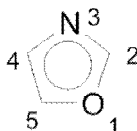
[0044] El resto naftalenilo se puede unir a través de cualquiera de los carbonos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 posiciones átomos y está opcionalmente sustituido con grupos de alquilo o halo o alcoxi.

[0045] El término "morfolinilo" representa el siguiente resto:



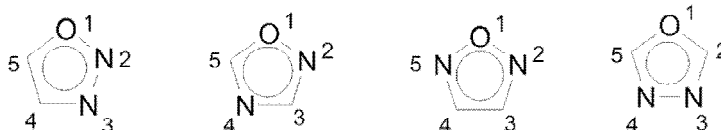
[0046] El átomo de nitrógeno de 4 posiciones puede estar sustituido con H o alquilo, por ejemplo metilo. El nitrógeno de 4 posiciones también se puede proteger con un grupo protector de nitrógeno tal como un butiloxycarbonilo (-Boc). El resto morfolinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de la posición 1, 2, 3, 4, 5 o 6. El anillo morfolinilo está opcionalmente sustituido con grupos halo o alquilo.

[0047] El término "oxazolilo" representa el siguiente resto:



El resto oxazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono. Los grupos oxazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

[0048] El término "oxadiazolilo" representa un resto 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol o 1,3,4-oxadiazol:



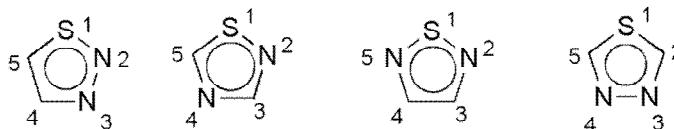
Los restos de oxadiazolilo se pueden unir a través de cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno. Dentro del alcance de la invención, los grupos "oxadiazolilo" pueden estar sustituidos con un grupo alquilo, preferiblemente un grupo metilo.

[0049] El término "tiazolilo" representa el siguiente resto:



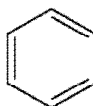
[0050] El resto tiazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono. Grupos tiazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

[0051] El término "tiadiazolilo" representa un resto 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol o 1,3,4-tiadiazol:



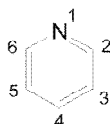
[0052] Los restos tiadiazolilo se pueden unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno. Dentro del alcance de la invención, los grupos "tiadiazolilo" pueden estar sustituidos con un grupo alquilo, preferiblemente un grupo metilo.

[0053] El término "fenilo" representa el siguiente resto:



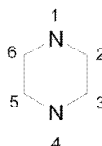
[0054] Los grupos fenilo de las invenciones pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más átomos de halógeno (halo-fenilo) o grupos de alquilo o alcoxi. Los sustituyentes ejemplares son flúor, bromo y cloro. Los grupos fenilo sustituidos preferidos de la invención están sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno.

[0055] El término "piridilo" representa el siguiente resto:



[0056] El resto piridilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Los grupos piridilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos halo o alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

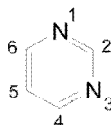
[0057] El término "piperazinilo" representa el siguiente resto:



El resto piperazinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de la posición 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cualquiera de los átomos de nitrógeno del resto piperazinilo puede estar sustituido con H o alquilo, por ejemplo, metilo.

[0058] El término "pirimidinilo" representa el siguiente resto:

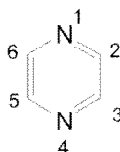
5



10 **[0059]** El resto pirimidinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 4, 5 o 6. Dentro del alcance de la invención, los grupos "pirimidinilo" de la invención pueden estar sustituidos con halógeno o alquilo, por ejemplo fluoro o metilo o trifluorometilo.

15 **[0060]** El término "pirazinilo" representa el siguiente resto:

15

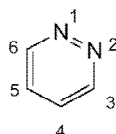


20

25 **[0061]** El resto pirazinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi o halo.

[0062] El término "piridazinilo" representa el siguiente resto:

30

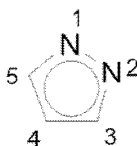


35

[0063] El resto piridazinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y puede estar sustituido con grupos alquilo, alcoxi o halo.

40 **[0064]** El término "pirazolilo" representa el siguiente resto:

45

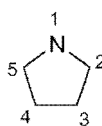


50

[0065] El resto pirazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 1, 2, 3, 4 o 5. Los grupos pirazolilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo, por ejemplo, uno o dos grupos metilo.

55 **[0066]** El término "pirrolidinilo" representa el siguiente resto:

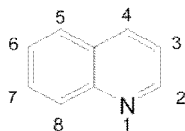
60



65 **[0067]** El resto pirrolidinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de la posición 1, 2, 3, 4 o 5. Cuando el resto pirrolidinilo no está unido a través del nitrógeno de la posición 1, el nitrógeno puede estar sustituido

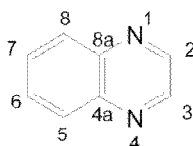
con H o alquilo, por ejemplo metilo.

[0068] El término "quinolinilo" representa el siguiente resto:



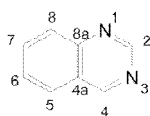
[0069] El resto quinolinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 y puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo, halo o alcoxi.

[0070] El término "quinoxalinilo" representa el siguiente resto:



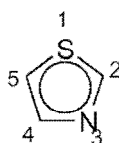
El resto quinoxalinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 y puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo, halo o alcoxi.

[0071] El término "quinazolinilo" representa el siguiente resto:



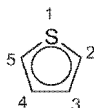
El resto quinoxalinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 y puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo, halo o alcoxi.

[0072] El término "tiazolilo" representa el siguiente resto:



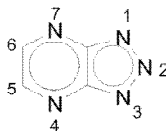
El resto tiazolilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de 2, 4 o 5 posiciones.

[0073] El término "tiofenilo" representa el siguiente resto:



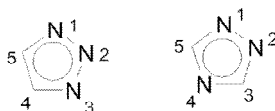
[0074] El resto tiofenilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la posición 2, 3, 4, o 5.

5 **[0075]** El término "triazolopirazinilo" representa el siguiente resto:



15 **[0076]** El resto de triazolopirazinilo se puede unir a través de uno cualquiera de los átomos de la posición 1, 3, 4, 5, 6 o 7.

[0077] El término "triazolilo" representa un resto 1,2,3-triazol o un 1,2,4-triazol:



[0078] Los restos triazolilo se pueden unir a través de uno cualquiera de sus átomos.

[0079] "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del Estado Federal o de un gobierno de estado o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que esté incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.

[0080] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentadecapropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoilo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido 4-clorobenenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido de butilacetato terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

[0081] "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y biológicamente adecuada para su administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o usada de otro modo como vehículo, transportista o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con él. 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.

[0082] "Sujeto" incluye humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

[0083] "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus

síntomas clínicos). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

[0084] En aspectos de la invención que se refieren a compuestos para usar en métodos de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se diagnostica que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o condición designada. Cantidades o dosis de los compuestos de la presente invención eficaces 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 la administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, 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 humano de 70-kg, 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. "Los compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de la Fórmula (I) como se describe en el presente documento, que la expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto así lo permita. Del mismo modo, la referencia a intermedios, se reivindiquen o no, pretende abarcar sus sales, y solvatos, donde el contexto lo permita.

[0085] Tal como se utiliza aquí, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede ser radiomarcada, es decir, contener uno o más isótopos no radiactivos o radiactivos, tales como por ejemplo, deuterio (2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se hace dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando estén presentes, pueden variar, de modo que por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2\text{H}/\text{D}$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede estar ^{15}N , y que la presencia y la colocación de tales átomos pueden ser determinadas dentro de la experiencia de la técnica. Del mismo modo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso por ejemplo, en el que los compuestos resultantes pueden ser utilizados para estudios de distribución tisular de sustrato y/o drogas. Los compuestos radiomarcados de la invención pueden usarse en procedimientos de diagnóstico tales como tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. Además, los compuestos se pueden preparar que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en tomografía de emisión de Topografía (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

[0086] Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención, radiactivas o no, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la invención. En un aspecto, se proporcionan en el presente documento análogos deuterados de los compuestos de Fórmula I como se describe en la sección de Ejemplos. En una realización, los análogos deuterados de los compuestos de Fórmula I comprenden átomos de deuterium unidos a una o más posiciones en el anillo 7-azabíclico, tales como átomos de carbono de cabeza de puente, o átomos de carbono no cabeza de puente del anillo de 7-azabíclico, y preferiblemente comprenden uno o más átomos de deuterio unidos a átomos de carbono no cabeza de puente del anillo 7-azabíclico. También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento compuestos en los que un solo protón en compuestos de Fórmula I se sustituye con un deuterio, o 2 protones en compuestos de Fórmula I se sustituyen con deuterio, o más de 2 protones en compuestos de Fórmula I son sustituidos por deuterio. Deuteración de un compuesto de Fórmula I también puede efectuarse por uno o más sustituyentes (tales como por ejemplo, el anillo A, R^1 , R^2 , o R^5) presentes en el anillo 7-azabíclico. análogos deuterados de los compuestos de Fórmula IA también se contemplan dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en este documento.

[0087] 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".

[0088] 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, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota 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 llama "mezcla racémica".

[0089] "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 se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomería es las formas ácido y nitro de nitrometano de fenilo, que están igualmente formadas por tratamiento con ácido o base.

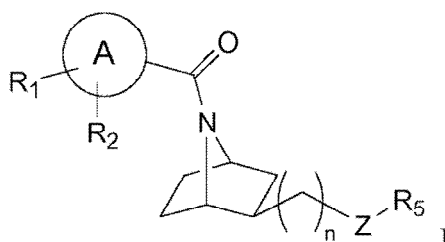
[0090] Las formas tautoméricas pueden ser relevantes a la consecución de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

[0091] Los compuestos de la invención pueden existir también como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se ve obstaculizada la rotación conduciendo a diferentes conformaciones, lo que resulta en una barrera de energía rotacional que hay que superar para convertir un isómero conformacional a otro.

[0092] 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.

[0093] A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros como mezclas individuales, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la stereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

[0094] La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula I:



donde

el anillo A es fenilo, naftalenilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, furanilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o;

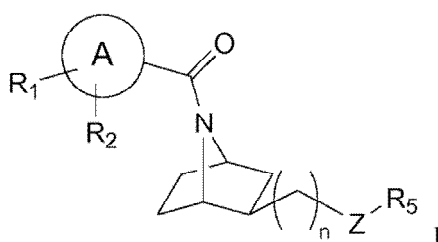
R₁ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo, o dialquilamino, en donde fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, o morfolinilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halo y alquilo;

R₂ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, o halo;

Z es NH, N-alquilo, o O;

R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, o triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, ciano, alquilo carboxilato, alcoxi, y halo; y n es 0 o 1.

[0095] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



5

10 donde

el anillo A es fenilo, naftalenilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, furanilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazotiazolilo, bencimidazolilo, o indazolilo;

15 R_1 es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo, o dialquilamino;

R_2 es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, o halo;

Z es NH, N-alquilo, o O;

20 R_5 es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, o triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo; y
n es 0 o 1.

25 **[0096]** 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. También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en este documento son variantes isotópicas de los compuestos de Fórmula I, tales como, a modo de ejemplo, compuestos deuterados de Fórmula I.

30 **[0097]** En realizaciones preferidas de la invención, Z es NH. En otras realizaciones, Z es N-alquilo, preferiblemente N-alquilo C_{1-6} , preferiblemente N- CH_3 .

[0098] En realizaciones alternativas, Z es O.

35 **[0099]** En realizaciones preferidas de la invención, el anillo A es un anillo heteroarilo. Preferiblemente, el anillo A es furanilo, que puede estar unido a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 2. En otras realizaciones, el anillo A es tiazolilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 4.

40 **[0100]** En otras realizaciones, el anillo A es isoxazolilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 4.

45 **[0101]** En otras realizaciones, el anillo A es pirazolilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente los átomos de carbono de 3 o 4 de posición.

[0102] También se prefieren realizaciones en las que el anillo A es imidazotiazolilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 5.

50 **[0103]** En ciertas realizaciones de la invención, el anillo A es bencimidazolilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 2.

55 **[0104]** En otras realizaciones de la invención, el anillo A es indazolilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 3.

[0105] En otras realizaciones, el anillo A es imidazopiridilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 4, o 7

60 **[0106]** En otras realizaciones, el anillo A es quinolinilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo de carbono disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 5 ó 8.

[0107] En otras realizaciones, el anillo A es isoquinolinilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo de carbono disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 4.

65 **[0108]** En ciertas realizaciones, el anillo A es piridilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de

cualquier átomo de carbono disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 2, 3, o 4.

[0109] En algunas realizaciones preferidas, el anillo A puede ser un anillo de arilo. En ciertas realizaciones, el anillo A es fenilo. En otras realizaciones, el anillo A es naftalenilo, que se puede unir a los compuestos de Fórmula I a través de cualquier átomo de carbono disponible, preferiblemente el átomo de carbono de posición 1.

[0110] En realizaciones preferidas de la invención, R₁ es H. En otras realizaciones, R₁ es alquilo, preferiblemente un alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo.

[0111] En otras realizaciones, R₁ es alcoxi, preferiblemente un alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi o etoxi. Alternativamente, R₁ es un alcoxi sustituido, preferiblemente sustituido con uno o más halo tal como F, Cl, o Br. Un haloalcoxi preferido es difluorometoxi.

[0112] En otras realizaciones, R₁ es hidroxialquilenilo, por ejemplo, hidroxialquilenilo tales como -CH₂-OH o -CH₂CH₂-OH. En aún otras realizaciones, R₁ es OH.

[0113] En otras realizaciones preferidas, R₁ es halo, es decir, cualquiera de F, Cl, Br, o I, con F, Cl, o Br siendo particularmente preferidos.

[0114] En otras realizaciones, R₁ es fenilo. En algunas realizaciones, R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el fenilo puede estar sustituido con al menos un halo, por ejemplo, fenilo sustituido con al menos uno de F, Cl, o Br.

[0115] En ciertas realizaciones, R₁ es triazolilo, siendo preferido el 1,2,3-triazolilo. El triazolilo puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En realizaciones preferidas, el 1,2,3-triazolilo está unido a través del átomo de nitrógeno posición 2. En otras realizaciones, el 1,2,3-triazolilo está unido a través del átomo de nitrógeno posición 1. En algunas realizaciones, R₁ es triazolilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo.

[0116] En otras realizaciones, R₁ es oxazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, preferentemente unido a través del carbono de posición 2. En algunas realizaciones, R₁ es oxazolilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el oxazolilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0117] En otras realizaciones, R₁ es isoxazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas formas de realización, R₁ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el isoxazolilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0118] En otras realizaciones, R₁ es piridilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En algunas realizaciones, R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el piridilo puede estar sustituido con al menos un alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0119] En ciertas realizaciones, R₁ es pirimidinilo, que puede ser unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En otras formas de realización, R₁ es pirazinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En aún otras realizaciones, R₁ es piridazinilo, que puede ser unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En algunas de tales realizaciones, R₁ es pirimidinilo o pirazinilo, o piridazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo.

[0120] En otras realizaciones, R₁ es piperazinilo que puede ser unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas formas de realización, R₁ es piperazinilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, uno o ambos átomos de nitrógeno del piperazinilo pueden estar sustituidos con H o alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0121] En otras realizaciones, R₁ es morfolinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el nitrógeno de la morfolinilo puede estar sustituido con H o alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0122] En otras realizaciones, R₁ es pirrolidinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, R₁ es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el nitrógeno del pirrolidinilo puede estar sustituido con H o alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0123] En otras realizaciones, R₁ es dialquilamino, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, o metiletilamino.

[0124] En otras realizaciones, R_1 es pirazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, R_1 es pirazolilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos de alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} tal como metilo.

[0125] En otras realizaciones, R_1 es oxadiazolilo, que puede ser un 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, o 1,3,4-oxadiazolilo. Preferiblemente, el oxadiazolilo es 1,2,4-oxadiazolilo. El oxadiazolilo se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, R_1 es oxadiazolilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo. En algunas realizaciones, el oxadiazolilo puede estar sustituido con con alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} tal como metilo.

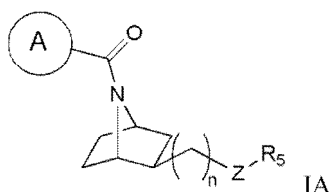
[0126] En otras realizaciones, R_1 es tiofenilo, que se puede unir a través de cualquier átomo de carbono disponible. En algunas realizaciones, R_1 es tiofenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo.

[0127] En realizaciones preferidas de la invención, R_2 es H. En otras realizaciones, R_2 es alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} tal como metilo o etilo. En aún otras realizaciones, R_2 es alcoxi, por ejemplo, alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi o etoxi. En otras realizaciones, R_2 es hidroxialqueno, por ejemplo, $-CH_2-OH$ o CH_2CH_2-OH . En aún otras formas de realización, R_2 es halo, preferiblemente, cualquiera de F, Cl, o Br.

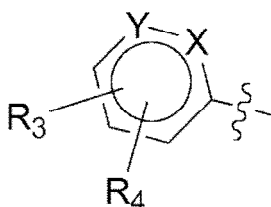
[0128] En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A es arilo, preferentemente fenilo, R_1 es un anillo seleccionado de fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, y morfolinilo; preferiblemente triazolilo, piridilo o pirimidinilo; R_2 es H, alquilo, alcoxi, hidroxialqueno, o halo; preferiblemente halo; Z es NH u O, preferiblemente NH, R_5 es un heteroarilo, de preferencia piridilo o pirazinilo; y n es 0. En algunas de tales realizaciones, R_1 es un anillo en la posición orto en el anillo A con respecto al grupo carbonilo de la Fórmula I, y R_2 está en la posición orto, meta o para en el anillo A con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R_2 está en la posición meta adyacente a R_1 . En algunas otras de dichas realizaciones, R_1 es un anillo en la posición orto en el anillo A con respecto al grupo carbonilo de la Fórmula I, y R_2 está en la posición orto, meta o para la posición en el anillo A con respecto al grupo carbonilo de la Fórmula I, preferiblemente R_2 está en la posición meta no adyacente a R_1 . R_1 y R_5 pueden estar opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

[0129] En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A es heteroarilo, preferiblemente piridinilo, R_1 es un anillo seleccionado de fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, y morfolinilo; preferiblemente triazolilo, piridilo o pirimidinilo; R_2 es H, alquilo, alcoxi, hidroxialqueno, o halo; preferiblemente halo; Z es NH u O, preferiblemente NH, R_5 es un heteroarilo, de preferencia piridilo o pirazinilo; y n es 0. En algunas de tales realizaciones, R_1 es un anillo en la posición orto en el anillo A con respecto al grupo carbonilo de la Fórmula I, y R_2 está en la posición orto, meta o para en el anillo A con respecto al grupo carbonilo en la Fórmula I, preferiblemente R_2 está en la posición meta adyacente a R_1 . En algunas otras de dichas realizaciones, R_1 es un anillo en la posición orto en el anillo A con respecto al grupo carbonilo de la Fórmula I, y R_2 está en la posición orto, meta o para la posición en el anillo A con respecto al grupo carbonilo de la Fórmula I, preferiblemente R_2 está en la posición meta no adyacente a R_1 . R_1 y R_5 pueden estar opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

[0130] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula IA:



donde
el anillo A es



donde

X es CR₆, N, o NR₆;

Y es CR₇, N, o NR₇;

R₆ es H, alquilo, alcoxi, OH, halo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, o tiofenilo, en el que triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, o tiofenilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo;

R₇ es H, alquilo, alcoxi, o halo;

R₃ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo, o dialquilamino, en donde fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, o morfolinilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo y alquilo; R₄ es H, alquilo, alcoxi, o halo;

o

R₆ y R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo; o

R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 6 miembros o de 6 miembros anillo heteroarilo; o

R₇ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 6 miembros o de 6 miembros anillo heteroarilo;

Z es NH, N-alquilo, o O;

R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, o triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, carboxilato de alquilo, alcoxi, o halo;

y

n es 0 o 1.

[0131] Los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de fórmula IA están también dentro del alcance de la invención. También dentro del alcance de la invención son 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 farmacéuticamente. También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en este documento variantes isotópicas de los compuestos de fórmula IA, tal como, a modo de ejemplo, compuestos deuterados de Fórmula IA.

[0132] En ciertas de estas realizaciones, X es CR₆ e Y es CR₇.

[0133] En otra de estas realizaciones, X es CR₆ e Y es N.

[0134] En todavía otra de estas realizaciones, X es N e Y es CR₇.

[0135] En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es H. Alternativamente, R₆ es alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo o etilo.

[0136] En otra de estas realizaciones, R₆ es alcoxi, por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi o etoxi.

[0137] En todavía otra de estas realizaciones, R₆ es OH.

[0138] En aún otra de estas realizaciones, R₆ es halo, preferiblemente, cualquiera de F, Cl, o Br.

[0139] En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es triazolilo siendo preferido el 1,2,3-triazolilo. El triazolilo puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En realizaciones preferidas, el 1,2,3-triazolilo está unido a través del átomo de nitrógeno posición 2. En otras formas de realización, el 1,2,3-triazolilo está unido a través del átomo de nitrógeno posición 1.

[0140] En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es oxazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el oxazolilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0141] En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es oxadiazolilo, que puede ser un 1,2,3-oxadiazolilo, 1, 2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, o 1,3,4 oxadiazolilo. Preferiblemente, el oxadiazolilo es 1,2,4-oxadiazolilo. El oxadiazolilo se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el oxadiazolilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0142] En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es pirazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos de alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

5 **[0143]** En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es tiofenilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible.

10 **[0144]** En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es piridilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el piridilo puede estar sustituido con uno o más alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo. Una piridilo sustituido ejemplar es metilo-piridilo.

15 **[0145]** En las realizaciones en las que X es CR₆, por ejemplo aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ y Y es N, R₆ es pirimidinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En otras realizaciones, R₆ es pirazinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En aún otras realizaciones, R₆ es piridazinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible.

20 **[0146]** En realizaciones preferidas en donde Y es CR₇, por ejemplo, aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es N e Y es CR₇, R₇ es H. En otras realizaciones, R₇ es alquilo, por ejemplo, C₁₋₆alquilo tal como metilo o etilo.

25 **[0147]** En las realizaciones en las que Y es CR₇, por ejemplo, aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es N e Y es CR₇, R₇ es alcoxi, por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi o etoxi. En otras realizaciones, el alcoxi está sustituido con, por ejemplo, uno o más halo. Un alcoxi sustituido preferido es difluorometoxi.

[0148] En las realizaciones en las que Y es CR₇, por ejemplo, aquellas realizaciones en las que X es CR₆ e Y es CR₇ o X es N e Y es CR₇, R₇ es halo, preferiblemente uno de F, Cl, o Br.

30 **[0149]** En algunas realizaciones, X es NR₆ y Y es CR₇.

[0150] En otras realizaciones, X es CR₆ e Y es NR₇.

[0151] En otras realizaciones, X es CR₆ e Y es CR₇.

35 **[0152]** En las realizaciones en las que X es NR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ e Y es NR₇, R₆ y R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 5 miembros. Estos anillos de 5 miembros pueden opcionalmente sustituirse con alquilo, por ejemplo alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

40 **[0153]** En las realizaciones en las que X es NR₆ e Y es CR₇ o X es CR₆ e Y es NR₇, R₆ y R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 6 miembros. Estos anillos de 5 miembros pueden opcionalmente sustituirse con alquilo, por ejemplo alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

45 **[0154]** En las realizaciones en las que Y es CR₇ o NR₇, R₇ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de ariolo de 6 miembros. Alternativamente, R₇ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 6 miembros.

[0155] En realizaciones preferidas, R₃ es H. En otras realizaciones, R₃ es alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo o etilo.

50 **[0156]** En otras realizaciones, R₃ es alcoxi, por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi o etoxi. En algunas realizaciones, el alcoxi está sustituido con, por ejemplo, uno o más halo. Un alcoxi sustituido preferido es difluorometoxi.

55 **[0157]** En algunas realizaciones, R₃ es hidroxialquileo, por ejemplo, hidroxialquileo tales como -CH₂-OH y -CH₂CH₂-OH. En aún otras realizaciones, R₃ es OH.

[0158] En otras realizaciones preferidas, R₃ es halo, preferiblemente uno cualquiera de F, Cl, o Br.

60 **[0159]** En todavía otras realizaciones, R₃ es fenilo. En algunas realizaciones, el fenilo puede estar sustituido con uno o más halo, por ejemplo, fenilo sustituido con al menos uno de F, Cl, o Br.

65 **[0160]** En ciertas realizaciones, R₃ es triazolilo, siendo preferido el 1,2,3-triazolilo. El triazolilo puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En realizaciones preferidas, el 1,2,3-triazolilo está unido a través del átomo de nitrógeno de posición 2. En otras realizaciones, el 1,2,3-triazolilo está unido a través del átomo de nitrógeno de posición 1.

[0161] En otras realizaciones, R₃ es oxazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, preferentemente unido a través de la posición 2 de carbono. En algunas realizaciones, el oxazolilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

5 **[0162]** En otras realizaciones, R₃ es isoxazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas formas de realización, el isoxazolilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

10 **[0163]** En otras realizaciones, R₃ es oxadiazolilo, que puede ser un 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, o 1,3,4 oxadiazolilo. Preferiblemente, el oxadiazolilo es 1,2,4-oxadiazolilo. El oxadiazolilo se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el oxadiazolilo puede estar sustituido con con alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

15 **[0164]** En otras realizaciones, R₃ es piridilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En algunas realizaciones, el piridilo pueden estar sustituido con uno o más alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

20 **[0165]** En otras realizaciones, R₃ es pirazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos de alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

25 **[0166]** En ciertas realizaciones, R₃ es pirimidinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En otras realizaciones, R₃ es pirazinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono disponible. En aún otras realizaciones, R₃ es piridazinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono disponible.

30 **[0167]** En otras realizaciones, R₃ es piperazinilo que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas formas de realización, uno o ambos átomos de nitrógeno del piperazinilo pueden estar sustituidos con H o alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

35 **[0168]** En otras realizaciones, R₃ es morfolinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno del morfolinilo puede estar sustituido con H o alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

40 **[0169]** En otras realizaciones, R₃ es pirrolidinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno del pirrolidinilo puede estar sustituido con H o alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0170] En otras realizaciones, R₃ es dialquilamino, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, o metiletilamino.

45 **[0171]** En otras realizaciones, R₃ es pirazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible. En algunas realizaciones, el pirazolilo puede estar sustituido con uno o dos de alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

[0172] En otras realizaciones, R₃ es tiofenilo, que se puede unir a través de cualquier átomo de carbono disponible.

50 **[0173]** En formas de realización preferidas de la invención, R₄ es H. En otras embodiments, R₄ es alquilo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como metilo o etilo. En aún otras realizaciones, R₄ es alcoxi, por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi o etoxi. En aún otras realizaciones, R₄ es halo, preferiblemente, cualquiera de F, Cl, o Br.

[0174] En algunas realizaciones, R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo de 6 miembros.

[0175] En otras realizaciones, R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilarilo de 6 miembros.

55 **[0176]** En realizaciones preferidas de la invención, R₅ es un anillo heteroarilo. En algunas de tales realizaciones, R₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, carboxilato de alquilo, alcoxi y halo. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R₅ es piridilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo.

60 **[0177]** De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R₅ es pirimidinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0178] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es pirazinilo, que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0179] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es piridazinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0180] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es quinazolinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0181] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es quinoxalinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0182] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es pirazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En algunas realizaciones, el pirazolilo es metilo-pirazolilo sustituido con trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0183] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es benzoxazolilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0184] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es imidazopirazinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0185] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es triazolopirazinilo, que se puede unir a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0186] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es tiazolilo que puede estar unido a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0187] De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, R_5 es tiadiazolilo que puede ser unido a través de cualquier átomo disponible, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, o halo. En algunas realizaciones, alquilo es trihaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo. En otras realizaciones, alquilo es dihaloalquilo, por ejemplo, difluorometilo o monohaloalquilo, por ejemplo, monofluorometilo.

[0188] En algunas realizaciones de la invención n es 0. En otras formas de realización, n es 1.

[0189] La invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar sujetos diagnosticados o que sufren de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor de orexina. Estos métodos se llevan a cabo mediante la administración al sujeto de un compuesto de la invención. En

algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la actividad del receptor de orexina-1. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos para la actividad del receptor de orexina-1 sobre la actividad del receptor de orexina-2.

[0190] Las enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por la actividad del receptor de orexina incluyen trastornos del ciclo sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horaria, trastornos del sueño, trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos, manía, depresión, depresión maníaca, esquizofrenia, síndromes de dolor, fibromialgia, dolor neuropático, catatonia, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, ansiedad, delirio, demencia, sobrepeso, obesidad, o condiciones relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina de pecho, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, la espalda y dolor en las articulaciones, venas varicosas, la artrosis, la hipertensión, taquicardia, arritmias, angina de pecho, insuficiencia cardíaca aguda, úlceras, síndrome del intestino irritable, reflujo gastroesofágico de diarrea, trastornos de estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas, o abuso de sustancias.

[0191] Los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas, o abuso de sustancias.

[0192] En un aspecto, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo. Ejemplos no limitantes de trastornos del estado de ánimo incluyen trastornos relacionados con la ansiedad de humor, depresión, trastornos del estado de ánimo relacionados con el pánico, trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés y similares. En otro aspecto, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de déficit de atención, deficiencias cognitivas, o abuso de sustancias (por ejemplo, abuso de morfina, abuso de cocaína, abuso de alcohol y similares). Se entenderá que ciertos trastornos tales como, por ejemplo, la depresión y/o esquizofrenia y/o abuso de sustancias y/o los deterioros cognitivos también tienen elementos de ansiedad y/o de pánico y/o el estrés asociado con ellos y el tratamiento de tales afecciones y/o combinaciones de condiciones también se contemplan dentro del alcance de las realizaciones presentadas en este documento. En algunas realizaciones, De manera ventajosa, los compuestos de la invención tratan un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, ansiedad) con una reducción de la sedación concomitante y/o con efecto reducido sobre el sueño (por ejemplo, efectos de excitación atenuados). En una realización, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la depresión ansiosa. En otra realización, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de pánico, esquizofrenia, y abuso de sustancias.

[0193] Los trastornos del sueño incluyen, entre otros, trastornos de transición sueño-vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, retraso del jet, trastornos del sueño y trastornos del sueño secundarios a trastornos neurológicos (p. ej., manías, depresiones, depresión maníaca, esquizofrenia y síndromes de dolor (p. ej., fibromialgia, neuropático).

[0194] Los trastornos metabólicos incluyen, entre otros, sobrepeso u obesidad y afecciones relacionadas con el sobrepeso u obesidad, tales como resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, varices y osteoartritis.

[0195] Los trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, catatonia, ansiedad, delirio y demencias.

[0196] En aspectos de la invención que se refieren a compuestos para usar en métodos de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se diagnostica que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designados. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de escalada de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta los factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o suministro de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia anterior o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y su respuesta a los medicamentos, y el criterio 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 de 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, 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.

[0197] Una vez que ha ocurrido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de

administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0198] Además, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar por separado con un compuesto de la invención o se pueden incluir con dicho agente 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 son efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de orexina, tales como otro modulador de orexina o un compuesto activo contra otro objetivo asociado con la afección particular, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o efectividad de un agente activo según la invención), disminuye uno o más efectos secundarios, o disminuye la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.

[0199] Los compuestos de la invención se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0200] Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención mediante una ruta de administración adecuada, por ejemplo, vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

[0201] La preparación puede estar en forma de tabletas, cápsulas, sobres, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

[0202] Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de tabletas 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, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 µg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 µg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 µg/kg diariamente. Por ejemplo, se puede lograr una dosificación diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g diarios mediante dosificación una, dos, tres o cuatro veces al día.

[0203] Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato de almidón sódico, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes de unión pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

[0204] Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse 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.

[0205] Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su 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 humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

[0206] Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse por rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye

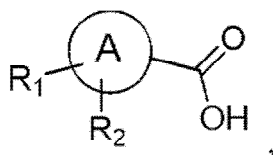
rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis, como viales a partir de los cuales se puede retirar la dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrado, que se pueden usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

[0207] 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 la administración transdérmica.

[0208] Los compuestos de la invención se pueden administrar alternativamente por inhalación, por las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

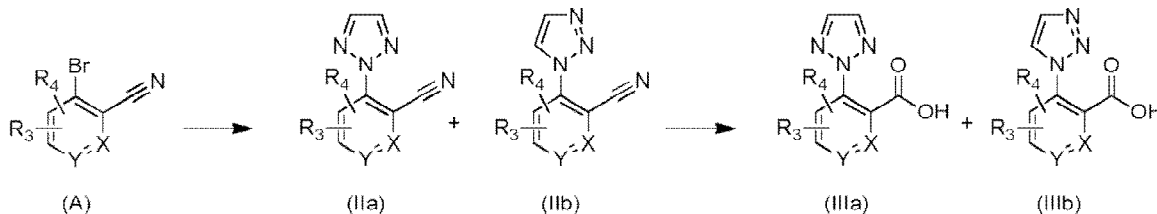
[0209] Los compuestos ilustrativos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente invención, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse 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 calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

[0210] La síntesis de compuestos intermedios ejemplares de estructura



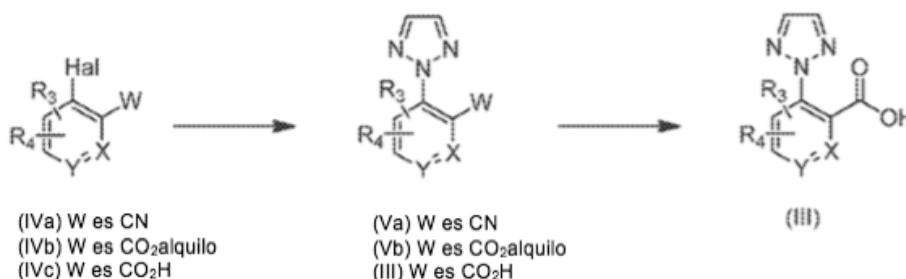
es decir, la fórmula (R¹R²A) CO₂H se muestra en los Esquemas 1-6 a continuación, y también en la sección de Ejemplos a continuación (Intermedios A-1 a A-71).

Esquema 1



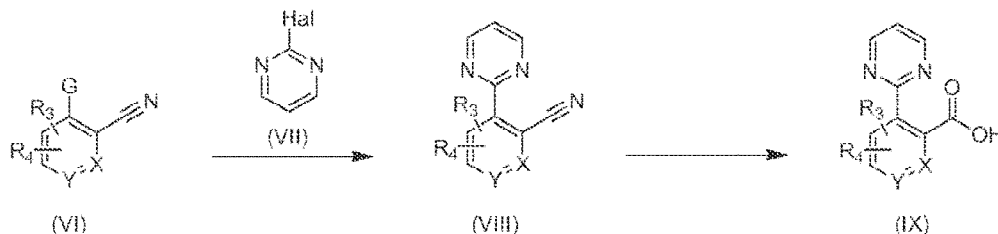
[0211] Los compuestos intermedios de fórmula (IIIa) y (IIIb) pueden prepararse como se esquematiza en el Esquema 1 a partir de compuestos de fórmula (A) accesibles comercialmente o de síntesis donde R₃, R₄ se definen en la fórmula (I-A) como anteriormente, o R₃ es H, R₄ es análogo a R₂ en la Fórmula I como anteriormente, y X e Y se seleccionan independientemente de C y N. Los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A), con 1,2,3-triazol comercialmente disponible, en presencia de K₂CO₃ en DMF o dioxano, a temperaturas que varían de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH a temperaturas que varían de 80°C a 100°C. Un experto en la técnica reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol, lo que explica la formación de (IIIa) y (IIIb).

Esquema 2



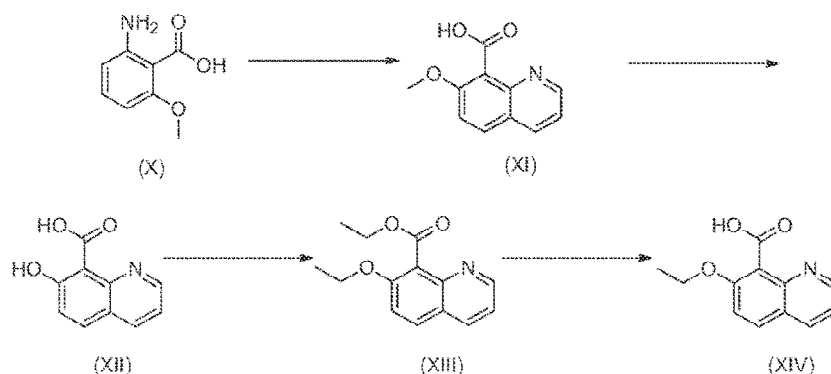
[0212] Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar como se describe en el Esquema 2 a partir de compuestos de fórmula (IVa-c) disponibles comercialmente o sintéticamente accesibles. Los compuestos de fórmula (III), (Va) y (Vb) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IVa), (IVb) y (IVc) donde HAL es -Br, o -I; W es CO₂H, CO₂-alquilo, o CN y R₃ y R₄ son -H, halo, -C₁₋₄alquilo, -alcoxi C₁₋₄ y R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros anillo, o R₃ es H, R₄ es análogo a R₂ en la Fórmula I como se indica anteriormente, y X e Y se seleccionan independientemente de C y N, con 1,2,3-triazol comercialmente disponible, en presencia de, por ejemplo, cobre(I)yoduro, Cs₂CO₃ y trans-N,N'-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina en, por ejemplo, DMF o dioxano, a temperaturas que varían de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C. Los compuestos de fórmula (IVc) pueden convertirse en los ésteres correspondientes (Vb) por tratamiento con, por ejemplo, yoduro de alquilo en presencia de una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como DMF. Los compuestos de fórmula (III) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Va) y (Vb) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. Un experto en la materia reconocerá que el 1,2,3-triazol puede existir en dos formas tautoméricas definidas como 2H-[1,2,3]triazol y 1H-[1,2,3]triazol, por lo tanto, compuestos de fórmula (Va), (Vb) y (III) también pueden existir como la variante enlazada N1 (estructura no mostrada). Se entenderá que el heterociclo en (Va) y (Vb) no está limitado a triazol y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.

Esquema 3



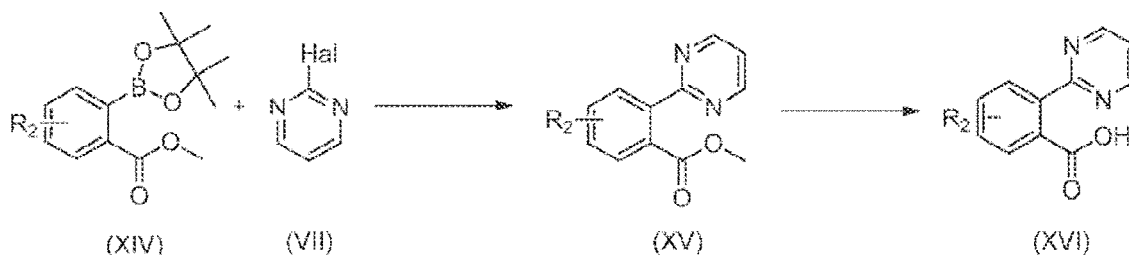
[0213] Los compuestos intermedios de fórmula (IX) se preparan como se esquematiza en el Esquema 3 a partir de compuestos de fórmula (VI) accesibles comercialmente o sintéticamente donde R₃, R₄, se definen como en la fórmula IA anterior, o R₃ es H, R₄ es análoga a R₂ en la Fórmula I como anteriormente, y X e Y se seleccionan independientemente de C y N, G es SnBu₃ o 4,4,5,5-tetrametilo-1,2-dioxaboralano y HAL es Cl, o Br, preferiblemente Br en este caso. Los compuestos de fórmula (VIII) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con (VII) comercialmente disponible en presencia de un catalizador tal como 1,1'-Bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno, dicloruro de paladio y una base tal como Na₂CO₃ en un disolvente tal como 2-MeTHF o THF a temperaturas que varían de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C. Los compuestos de fórmula (IX) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C o ácidos tales como H₂SO₄ en disolventes tales como H₂O a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100°C. Se entenderá que el heterociclo en (VII) no está limitado a pirimidina y puede ser cualquier otro heterociclo adecuado.

Esquema 4



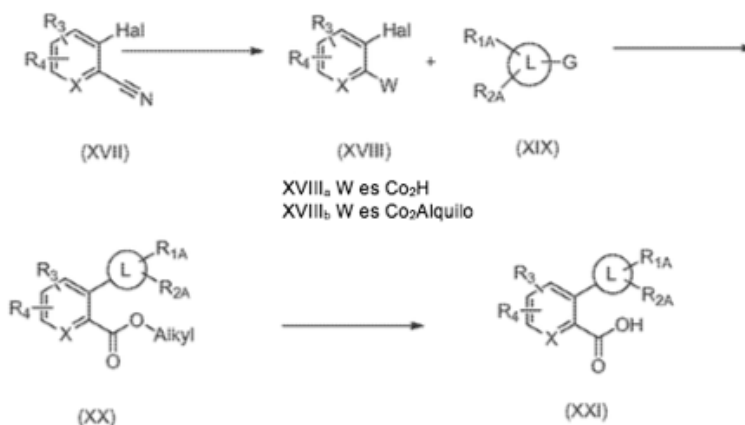
[0214] El intermedio (XIV) se prepara como se describe en el Esquema 4 a partir del compuesto disponible comercialmente (X). Los compuestos (XI) se obtienen haciendo reaccionar el compuesto (X) con acroleína disponible comercialmente en un disolvente tal como 1,4 dioxano a temperaturas de aproximadamente 200°C en un reactor de microondas. El compuesto (XII) puede prepararse a partir del compuesto (XI) por tratamiento con un ácido tal como HBr en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 90°C. El compuesto (XIII) se puede obtener por tratamiento del compuesto (XII) con yodoetano disponible en el mercado y una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como DMF a temperaturas que varían de aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C. El compuesto (XIV) se obtiene tratando el compuesto (XIII) con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

Esquema 5



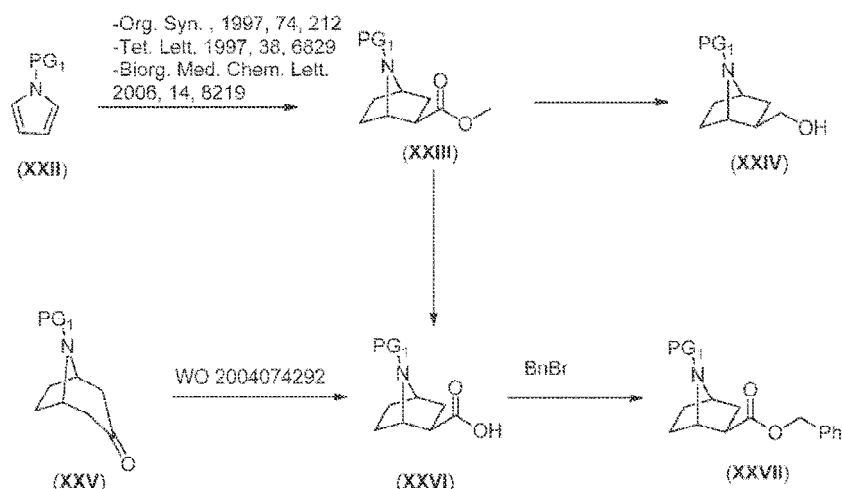
[0215] Los compuestos intermedios de fórmula (XVI) se preparan como se esquematiza en el Esquema 5 a partir de compuestos disponibles comercialmente o sintéticamente accesibles de fórmula (XIV) donde R₂ es -H, -C₁₋₄alquilo, o -C₁₋₄alcoxi; o R₂ es -H, halo, -C₁₋₄alquilo, o -C₁₋₄alcoxi. Los compuestos de fórmula (XV) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con (VII) comercialmente disponible en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)Cl₂ y una base tal como Na₂CO₃ en un disolvente tal como 2-MeTHF a temperaturas que varían de 75°C a 150°C. Los compuestos de fórmula (XVI) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

Esquema 6



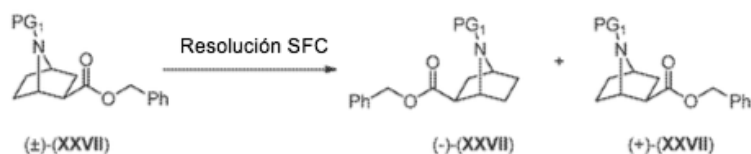
[0216] Los compuestos intermedios de fórmula (XXI) pueden prepararse como se describe en el Esquema 6 a partir de compuestos de fórmula (XVII) accesibles en el comercio o sintéticamente, donde HAL es Br o I; y donde R₃ es H, R₄ es análogo a R₂ en la Fórmula I como anteriormente, y X e Y se seleccionan independientemente de C y N. Los compuestos de la fórmula (XVIIIa) se pueden convertir al éster correspondiente (XVIIIb) por tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente tal como MeOH. Los compuestos de fórmula (XX) se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XVIIIb) con compuestos comercialmente disponibles de fórmula XIX en los que L es un heterociclo tal como pirazol, piridilo u oxazol; G es SnBu₃ o 4,4,5,5 tetrametilo-1, dioxaboralano y R_{1A} y R_{2A} son -H, -alquilo o -alcoxi; o R_{1A} y R_{2A} son -H, halo, -C₁₋₄alquilo, o -C₁₋₄alcoxi, en presencia de un catalizador tal como Pd(Ph₃P)₄ y una base tal como Na₂CO₃ en una mezcla de disolventes tales como DME y H₂O. a temperaturas que varían de 100°C a 150°C. Los compuestos de fórmula (XXI) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) en presencia de una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH a temperaturas que varían de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

Esquema 7



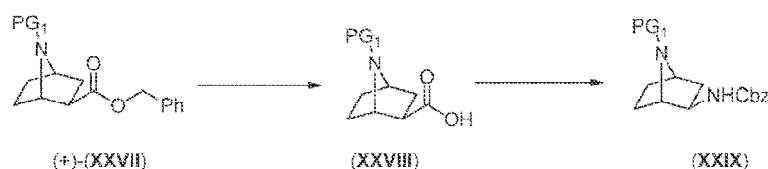
[0217] Los compuestos intermedios de fórmula (XXIV) y (XXVII) se preparan fácilmente como se describe en el Esquema 7 a partir de compuestos de fórmula (XXII) o (XXV) accesibles comercialmente o accesibles sintéticamente. Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XXII) como se describe en las referencias enumeradas en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XXIII) mediante tratamiento con agentes reductores tales como Dibal-H, LiAlH₄ o LiBH₄ en disolventes tales como THF o éter dietílico a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XXIII) por tratamiento con bases tales como hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio e hidróxido de litio en disolventes tales como agua, metanol o THF. Los compuestos de fórmula (XXVI) también se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XXV) usando procedimientos descritos en WO 2004074292.

Esquema 8



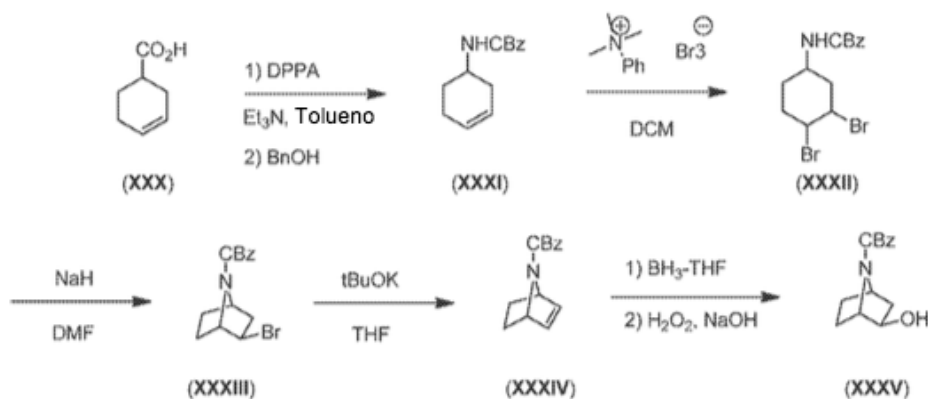
[0218] Con referencia al Esquema 8, donde PG₁ es un grupo protector Boc, los compuestos de fórmula (6)-(XXVII) se resolvieron en enantiómeros individuales de fórmula (+)-(XXVII) y (-)-(XXVII) usando cromatografía SFC en una columna quiral SFC (CHIRAL-PAK IC 5 μm 250 X 20 mm) usando 80% de CO₂/20% de iPrOH como fase móvil.

Esquema 9



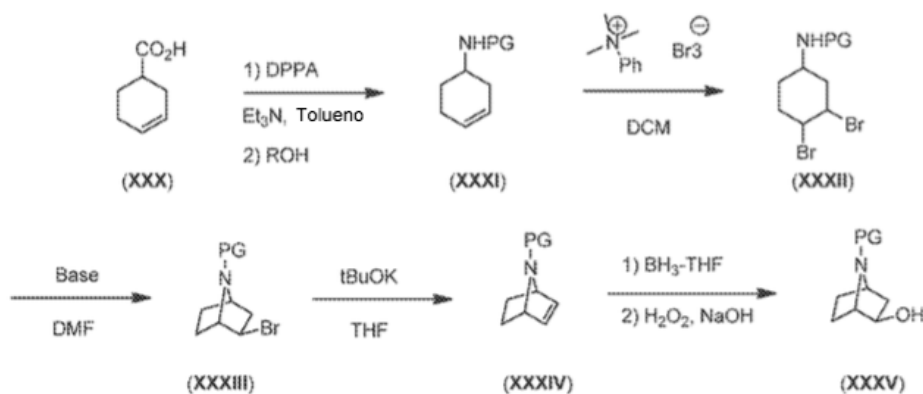
[0219] Con referencia al Esquema 9, donde PG₁ es un grupo protector Boc, los compuestos de fórmula (XXVIII) son compuestos preparados de fórmula (+)-(XXIX). Los compuestos de fórmula (XXVIII) se preparan fácilmente a partir de compuestos de fórmula (+)-(XXVII) por tratamiento con un catalizador metálico tal como PtO₂, Pd/C o Pd(OH)₂ en disolventes tales como AcOH, MeOH o EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno. Los compuestos de fórmula (XXIX) se preparan fácilmente a partir de compuestos de fórmula (XXVIII) por reacción con DPPA y TEA en un disolvente tal como tolueno a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 65°C durante un período de aproximadamente 1 a 8 horas. Luego se agrega BnOH para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIX).

Esquema 10



[0220] De acuerdo con el Esquema 10, el compuesto (XXXI) se obtiene por reacción del compuesto (XXX) con, por ejemplo, DPPA y TEA en un disolvente tal como tolueno a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 65°C durante un período de aproximadamente 1 a 8 horas, preferiblemente aproximadamente 4 h. Luego se agrega alcohol bencílico (BnOH) para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI). El compuesto (XXXII) se obtiene del compuesto (XXXI) por reacción con tribromuro de amonio de trimetilfenilo a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 23°C, preferiblemente aproximadamente 0°C durante un período de 2 a 6 horas, preferiblemente aproximadamente 4 horas. El compuesto (XXXII) se obtiene del compuesto (XXXII) por tratamiento con una base, preferiblemente NaH en un disolvente tal como DMF. El compuesto (XXXIV) se obtiene a partir del compuesto (XXXIII) por eliminación de HBr con tBuOK en un disolvente tal como THF durante un período que varía de 2 a 24 horas. El compuesto (XXXV) se obtiene a partir del compuesto (XXXIV) por oxidación con hidrobioración tratando el compuesto (XXXIV) con borano en un disolvente tal como THF a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 23°C, preferiblemente a aproximadamente 23°C, durante 2 a 12 horas, preferiblemente aproximadamente 2 horas seguido de reacción con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como hidróxido sódico. También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones presentadas en este documento otros grupos protectores de nitrógeno que son conocidos por los expertos en la técnica.

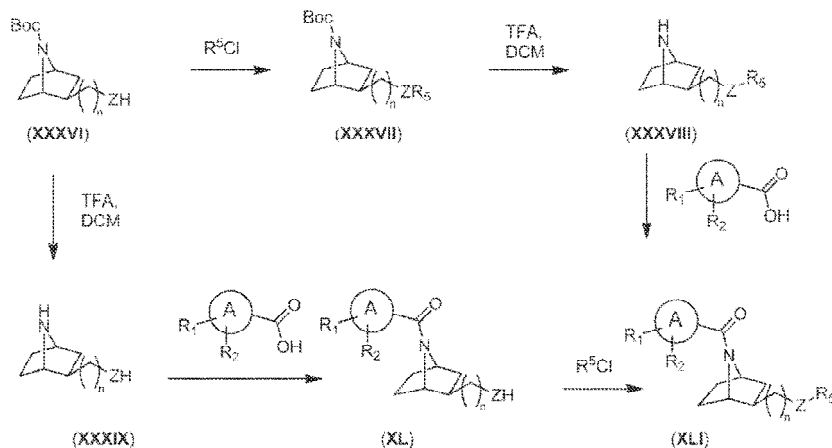
Esquema 10-A



[0221] Algunas variaciones del Esquema 10 se describen en el Esquema 10-A anterior. Se entenderá que el grupo protector en el compuesto (XXXI) puede variarse como se muestra en el Esquema 10-A, por ejemplo, añadiendo cualquier otro alcohol adecuado. Se agrega un alcohol tal como BnOH o preferiblemente tBuOH para proporcionar

un compuesto de fórmula (XXXI). Adicionalmente, el grupo protector en un compuesto de fórmula (XXXI) se puede intercambiar utilizando métodos estándar, por ejemplo, de BOC a TFA. Se entenderá además que la base utilizada para la conversión del compuesto (XXXII) a (XXXIII) se puede variar como se muestra en el Esquema 10-A. El compuesto (XXIII) se obtiene del compuesto (XXXII) por tratamiento con una base, tal como NaH o preferiblemente K_2CO_3 es un disolvente tal como DMF o preferiblemente tolueno a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C con o sin un grupo protector presente. Además, la elección del grupo protector y/o base y/o disolventes y/o temperaturas de reacción variará dependiendo del sustrato de reacción y todas estas variaciones se contemplan dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en este documento.

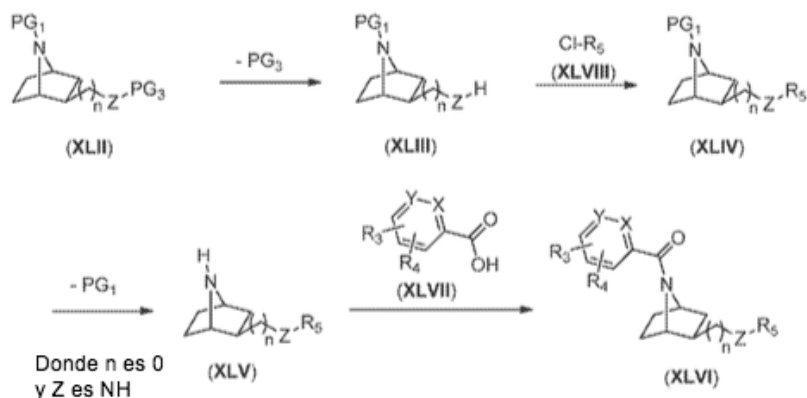
Esquema 11



[0222] Con referencia al Esquema 11, un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (XLI) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XXXVI) mediante rutas convergentes. En una secuencia, se obtiene un compuesto de fórmula (XXXVII) tratando un compuesto de fórmula (XXXVI) con R^5Cl , donde R^5 es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo, triazolopirazinilo opcionalmente sustituidos. Los compuestos heteroarilo adecuadamente sustituidos comercialmente o accesibles sintéticamente de fórmula R^5Cl se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (XXXVI), en presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria adecuadamente seleccionada tal como NaH, CS_2CO_3 , K_2CO_3 , TEA, iPr_2NEt y similares; en un disolvente tal como DMF, diclorometano, THF y similares; a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. En una realización preferida, la base es NaH y el disolvente es DMF. La eliminación del terc-butilcarbamato (Boc) en compuestos de fórmula (XXXVII) se lleva a cabo usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como HCl, TFA o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente tal como CH_3OH , dioxano o CH_2Cl_2 . En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXXVII) se trata con TFA en DCM o HCl para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXVIII). Un compuesto de fórmula (XLI) se obtiene tratando un compuesto de fórmula (XXXVIII) con $(R^1R^2A)CO_2H$, donde R_1 es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxilazol, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo o dialquilamino y R_2 es H, alquilo, alcoxi o halo. Los compuestos de ácido carboxílico sustituidos adecuadamente sustituidos comercialmente o sintéticamente de fórmula $(R^1R^2A)CO_2H$ se combinan con compuestos de fórmula (XXXVIII) usando métodos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, tales como CDI, EDCI, HATU o T_3P en un disolvente tal como THF, DCM o DMF. En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXXVIII) y $(R^1R^2A)CO_2H$ se tratan con EDCI en presencia de HOBT en DMF a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de fórmula (XL). Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (XLI) también se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XL). La eliminación del terc-butilcarbamato (Boc) en compuestos de fórmula (XXXVI) se lleva a cabo utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como HCl, TFA o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente tal como CH_3OH , dioxano o CH_2Cl_2 . En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXXVI) se trata con TFA en DCM o HCl para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXIX). Se obtiene un compuesto de fórmula (XL) tratando un compuesto de fórmula (XXXIX) con $(R^1R^2A)CO_2H$. Los compuestos de ácido carboxílico sustituidos adecuadamente sustituidos comercialmente o sintéticamente de fórmula $(R^1R^2A)CO_2H$ se combinan con compuestos de fórmula (XXXIX) en métodos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, tales como CDI, EDCI, HATU o T_3P en un disolvente tal como THF, DCM o DMF. En una realización preferida, un compuesto de fórmula (XXXIX) y $(R^1R^2A)CO_2H$ se tratan con EDCI en presencia de HOBT en DMF a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de fórmula (XL). Un compuesto de fórmula (XLI) se obtiene tratando un compuesto de fórmula (XL) con R^5Cl . Los compuestos heteroarilo adecuadamente sustituidos comercialmente o accesibles sintéticamente de fórmula R^5Cl se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (XL), en presencia de una base orgánica o inorgánica terciaria adecuadamente seleccionada tal como NaH, CS_2CO_3 , K_2CO_3 , TEA, iPr_2NEt y similares; en un disolvente tal como DMF, diclorometano, THF y similares; a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. En una realización preferida, la base es NaH y el disolvente es

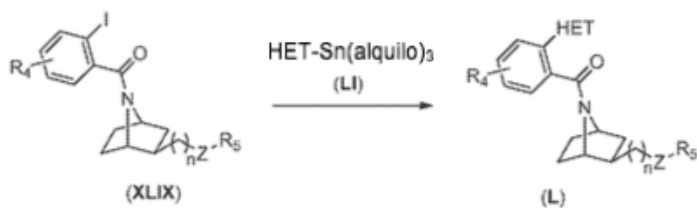
DMF para proporcionar compuestos de fórmula (XLI).

Esquema 12



[0223] Con referencia al Esquema 12, los compuestos de fórmula (XLVI) se sintetizaron a partir de compuestos de fórmula (XLII) donde PG₁ es Boc, PG₃ es Cbz, Z es O o NH y n es 0 o 1. PG₃ se eliminó cuando el compuesto de la fórmula (XLII) se trató con, por ejemplo, un catalizador de Pd tal como 10% en peso de Pd/C en húmedo Degussa en una atmósfera de H₂ en un disolvente tal como EtOH para dar el compuesto de fórmula (XLIII). Los compuestos de fórmula (XLIV) se obtuvieron a partir de compuestos de fórmula (XLIII) usando compuestos de fórmula (XLVIII) en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMF en presencia de una base tal como K₂CO₃ a una temperatura de aproximadamente 70°C. Los compuestos de fórmula (XLIV) también podrían obtenerse cuando los compuestos de fórmula (XLIII) y (XLVIII) se trataran con un catalizador de Pd tal como Pd(OAc)₂, un ligando tal como BINAP racémico, una base tal como terc-butoxido de sodio en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 70°C. El compuesto de fórmula (XLV) se obtuvo a partir de compuestos de fórmula (XLIV) cuando se trató con un ácido tal como HCl en un disolvente adecuado tal como EtOAc o DCM a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (XLVI) se obtuvo a partir de compuestos de fórmula (XLV) usando compuestos de fórmula (XLVII) en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico tal como HATU o T₃P, una base tal como DIPEA, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 45°C.

Esquema 13



[0224] Con referencia al Esquema 13, los compuestos de fórmula (L), donde R₄ es análogo a R₂ de Fórmula I anterior, se obtuvieron a partir del compuesto de fórmula (XLIX) usando compuestos de fórmula (LI) en un disolvente tal como DME en el presencia de un catalizador de Pd tal como Pd(PPh₃)₄, un aditivo o catalizador tal como yoduro de cobre a una temperatura que varía de aproximadamente 120°C a aproximadamente 150°C.

[0225] En un grupo de realizaciones, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 1-482 con estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En otro grupo de realizaciones, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 1-367 con estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En otra realización más, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I de los Ejemplos 368-482 con estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En una realización adicional, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula IA de los Ejemplos 483-495 con estructuras y nombres como se expone en la sección de Ejemplos a continuación. En un grupo de realizaciones, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I que tiene estructuras y nombres como se expone en la Tabla 2 a continuación.

EJEMPLOS

[0226]

Abreviaturas

Término	Acrónimo
Ácido acético	HOAc
Acetonitrilo	ACN
Aparente	app
Acuoso	aq
Atmósfera	atm
2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiloamonio hexafluorofosfato	HATU
O-(Benzotriazol-1-ilo- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato	HBTU
1-Etilo-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	EDCI
Hidroxibenzotriazol	HOBt
Bencilo	Bn
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	BINAP
[1,1'-Bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	PdCl ₂ (dtbpf)
Ancho	br
<i>terc</i> -Butilcarbamoilo	Boc/Boc
Diclorometano	DCM
Diisopropiletilamina	DIPEA
1,2-Dimetoxietano	DME
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF
Dimetilsulfóxido	DMSO
Doblete	d
Ionización por ionización de electrospray	ESI
Exceso enantiomérico	ee
Etanol	EtOH
Acetato de etilo	EtOAc, o EA
Gramos	g
Hertz	Hz
Cromatografía líquida de alta presión	HPLC
Horas	h

(continuación)

Término	Acrónimo
Cromatografía líquida y espectrometría de masas	LCMS
Espectrometría de masas	SRA
Relación entre masa y carga	m/z
Metanol	MeOH
Microlitro	µL
Miligramo	mg
Mililitro	mL
Millimoles	mmol
Minuto	min
Molar	M
Multiplete	m
Normal	N
Resonancia magnética nuclear	RMN
Paladio sobre carbono	Pd/C
Hidróxido de paladio sobre carbono	Pd(OH) ₂ /C
Partes por millón	ppm
Fenilo	Ph
Anhídrido propilfosfónico	T3P
Tiempo de retención	Ta
Temperatura ambiente	ta
Cuarteto	q
Singlete	s
Cromatografía de fluido supercrítico	SFC
Temperatura	T
Cromatografía de capa fina	TLC
Veces	X
Trietilamina	TEA
Ácido trifluoroacético	TFA
Trillizo	t
Difenilfosforilazida	DPPA
Azodicarboxilato de diisopropilo	DIAD

Química:

[0227] En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

[0228] A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator o instrumento CEM Discover.

[0229] Las determinaciones del punto de fusión se realizaron en tubos capilares abiertos en un aparato FP62 o MP50 (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó desde una pantalla digital.

[0230] Se realizó una cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal (FCC) sobre gel de sílice (SiO₂) usando cartuchos preenvasados, eluyendo con los disolventes indicados.

[0231] Cuando los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa, el método empleado fue:

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Gilson con una columna Xterra Prep RP18 (5 µm, 30 x 100 mm o 50 X 150 mm) y un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo/agua (20 mM de NH₄OH) durante 12 a 18 minutos, y una tasa de flujo de 30 mL/min.

o

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Agilent serie 1100 con una columna XBridge C18 (5 µm, 30 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en 20 mM de NH₄OH (se mantuvo durante 2 min)

luego rampa de 5-99% de ACN durante 15 minutos, se mantiene el 99% de ACN durante 5 minutos. y una tasa de flujo de 40 mL/min.

o

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Agilent serie 1100 con una columna XBridge C18 (5 µm, 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en 20 mM de NH₄OH (retención durante 2 min) y luego rampa 5 99% de ACN durante 15 min, se mantiene a 99% de ACN durante 5 min. y una tasa de flujo de 80 mL/min.

o

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Gilson con una columna Xterra Prep RP18 (5 µm, 30 x 100 mm o 50 X 150 mm) y un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo/agua (20 mM de NH₄OH) durante 12 a 18 minutos, y una tasa de flujo de 30 mL/min.

[0232] Cuando los compuestos se purificaron mediante "Método de preparación X de Agilent", el método empleado fue:

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Agilent serie 1100 con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 30 x 100 mm), la fase móvil de 5% de ACN en 20 mM de NH₄OH se mantuvo durante 2 min, luego un gradiente de 5-99% de ACN durante 15 minutos, luego se mantuvo al 99% de ACN durante 5 minutos, con una tasa de flujo de 40 mL/min. o

Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa (HPLC) se realizó en una serie de HPLC Agilent 1100 con una columna XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100 mm), fase móvil de 5% de ACN en 20 mM de NH₄OH se llevó a cabo durante 2 minutos, y luego una gradiente de 5-99% de ACN durante 15 min, después se mantuvo a 99% de ACN durante 5 min, con una tasa de flujo de 80 mL/min.

[0233] Los datos de cromatografía analítica se adquirieron usando un HPLC Agilent 1100, con una columna de Inertsil ODS-3 de 3 mm 4,6 x 50 mm, adquirido de GL Sciences (Pieza n° 1010L050W046). Las muestras se ensayaron usando un perfil de gradiente 10 - 99% de acetonitrilo (ACN) en agua, cada uno de 0,05% de ácido trifluoroacético que contiene (TFA) durante 1,6 minutos, a continuación, mantenimiento a 99% de acetonitrilo durante 0,3 minutos. velocidad de flujo fue de 5 mL/min y la temperatura de la columna se fijó a 50°C (método A).

[0234] Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. Masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

[0235] Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de ¹H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración). Definiciones para multiplicidad son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = ancho. Para los compuestos que están presentes como una mezcla de rotámeros la relación se representa de modo que el total es de 1, por ejemplo, 0,80: 0,20. Alternativamente, los datos de ¹H RMN se pueden informar sólo para el rotámero mayor como se indica, o los datos pueden ser reportados para uno o más rotámeros de tal manera que el total es inferior a 1. Se entenderá que para los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede o puede no ser visible en un espectro de RMN en función de la elección del disolvente utilizado para ejecutar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

[0236] Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/nombre de versión 10,01 (Advanced Chemistry).

[0237] Cuando se purificaron los compuestos por "cromatografía de SFC" el método empleado era o bien:

en sistema de APS 1010 con autotprep otion de instrumento Berger, consistía en dos bombas Varian SD-1 (Walnut Creek, CA, EE.UU.), uno de los cuales fue extensivamente modificado para bombear CO₂, un intercambiador térmico de cabeza de bomba especial, un enfriador julabo FT 401 (Labortechnik GmbH, Sellback, Alemania), un separador de fase de modelo SCM 2500 (instrumentos Berger) con válvula de selección y un conjunto de recipientes de recogida en un robot Bodan modelo A Knauer 2500 detector de UV con célula de flujo de alta presión (Berlín, Alemania). Las muestras se aplicaron usando una válvula de inyección de seis puertos (Valco, Houston, TX, EE.UU.) con un bucle de muestra de 5 ml y una bomba de jeringa de modelo YP-300 (Cavro, San Jose, CA).

o

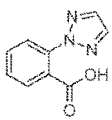
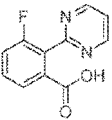
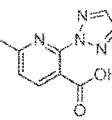
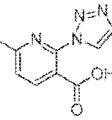
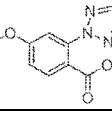
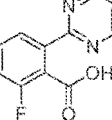
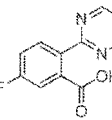
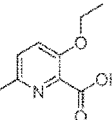
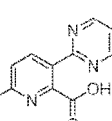
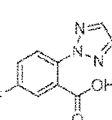
En una SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, Francia). Modificador era la bomba con un modelo K1800 Knauer (Berlín, Alemania), la cabeza de la bomba 100ml. El CO₂ fue la bomba con 2 bombas LEWA (Leonberg Alemania). El enfriamiento de la cabeza de la bomba y la línea de CO₂ se logró por una bobina

alimentada por un enfriador Huber (Offenburg/Alemania). Inyecciones de muestra se hicieron usando 6 válvulas de conmutación (Valco, Houston, TX, EE.UU.) y un bucle de muestra de 5 ml. El sistema está gestionado por un sistema de automatización PLC.

- 5 **[0238]** Ejemplos 301, 307, 313, 319, 321-367, 396, 464-482, y 483-495 son adecuados para la preparación utilizando métodos análogos a los métodos descritos en los esquemas de síntesis y en la sección de Ejemplos.

Intermedios

[0239]

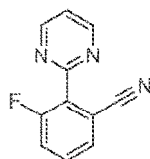
Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-1	Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 2.
A-2	Ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 50.
A-3	Ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermediate 70
A-4	Ácido 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermediate 71
A-5	Ácido 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermediate 54
A-6	Ácido 2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 14.
A-7	Ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico.		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 13.
A-8	Ácido 3-etoxi-6-metilpicolínico		WO 2010/063663 Descripción 39
A-9	Ácido 6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolínico		WO 2010/063663 Descripción 69
A-10	Ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 1.

(continuación)

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-11	Ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 12.
A-12	Ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 4.
A-13	Ácido 2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado análogamente al Intermedio A- X usando ácido 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico
A-14	Ácido 2-metilo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 82.
A-15	Ácido 4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 88.
A-16	Ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 5.
A-17	Ácido 3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 63.
A-18	Ácido 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 10

Síntesis de 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzonitrilo (Intermedio en la síntesis del intermedio A-2)

[0240]

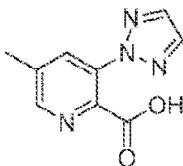


[0241] A una solución de 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzonitrilo (4,98 g, 19,1 mmol) y 2-bromopirimidina (3,85 se añadió g, 23 mmol) en THF (96 mL) Na₂CO₃ (6 g, 57,4 mmol) seguido de agua (43 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió PdCl₂ (dtbpf) (374 mg, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y una mezcla de EtOAc y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título se precipitó disolviendo el residuo en una cantidad mínima de EtOAc y después añadiendo hexanos. El sólido se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,46 g, 64%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FN}_3$, 199,1; m/z encontrado 200,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) 8,9,02-8,91 (m, 2H), 7,65 (dt, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H).

Intermedio A-19: 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico.

[0242]

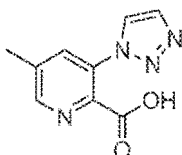


[0243] Etapa A: 3--5-metilo (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo. A 3-bromo-5-metilpicolinonitrilo (1,5 g, 7,6 mmol) en DMF (19 mL) se añadió K_2CO_3 (1,2 g, 8,4 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (440 mL, 7,6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h, se enfrió a T_a y se extrajo con EtOAc (2X). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5-60% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (490 mg, 35%) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) y 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)picolinonitrilo (387 mg, 27%).

[0244] Etapa B: 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinato. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (489 mg, 2,6 mmol) en EtOH (7 mL) se añadió 4 N NaOH (660 μL , 2,6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, 204,1; m/z encontrado 205,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A-20: Ácido 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)picolínico.

[0245]

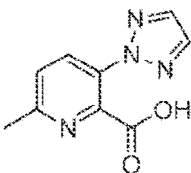


[0246] Etapa A: Ácido 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)picolinonitrilo. El compuesto del título se preparó en el Intermedio A-19 Paso A. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 8,65 (dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

[0247] Etapa B: 5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)picolínico. Preparado análogamente al intermedio A-19 sustituyendo ácido 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo con el compuesto del título de la Etapa A. Masa calculada MS (ESI). para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, 204,1; m/z encontrado 205,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A-21: Ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico.

[0248]

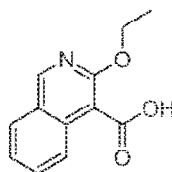


[0249] Etapa A: 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo. A 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (2,2 g, 11 mmol) en DMF (28 mL) se añadió K_2CO_3 (1,7 g, 12 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (650 ml, 11 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 36 h, se enfrió a T_a y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100% en hexanos) dio el compuesto del título (1 g, 48%).

[0250] Etapa B: Ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (730 mg, 4 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió 4 N NaOH (1 mL, 4 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes.

Intermedio A-22: Ácido 3-etoxiisquinolina-4-carboxílico.

[0251]



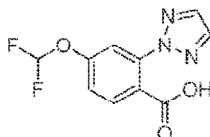
[0252] Etapa A: etilo 3-hidroxiisquinolina-4-carboxilato. A una suspensión de acetato de 3-aminoisquinolina-4-carboxilato (583 mg, 2,70 mmol) en 6,8 mL de H_2SO_4 5N enfriado a 0°C se añadió nitrito de sodio (223 mg, 3,24 mmol, disuelto en 1 mL de agua). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 h y después se añadió $NaOH_{(ac)}$ 1 N hasta pH = 7. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título de la Etapa A que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (583 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z encontrado 218,1 $[M+H]^+$.

[0253] Etapa B: etilo 3-etoxiisquinolina-4-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa A (583 mg, 2,68 mmol) en THF (13 mL) se añadió trifenilfosfina (1,06 g, 4,03 mmol), etanol (0,24 ml, 4,03 mmol) y DIAD (0,79 ml, 4,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evaporó el disolvente. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título de la Etapa B (498 mg, 76%). MS (ESI) masa calc. para $C_{14}H_{15}NO_3$, 245,1; m/z encontrado 246,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,97 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 6H).

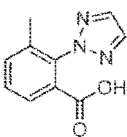
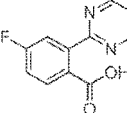
[0254] Etapa C: Ácido 3-etoxiisquinolina-4-carboxílico. Al compuesto del título de la Etapa B (492 mg, 2 mmol) disuelto en MeOH (15 mL) se añadió $NaOH_{(ac)}$ 2M (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h y después se añadió $NaOH_{(ac)}$ 4 M (2 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. MeOH se evaporó y la fase acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó con la adición de $HCl_{(ac)}$ 6 N. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar el compuesto de título (285 mg, 65%). MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z encontrado 218,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio A-23: Ácido 4-(difluorometoxi)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico

[0255]

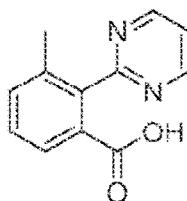


[0256] Preparado análogamente al intermedio A-19 sustituyendo 2-bromo-6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina con 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzonitrilo.

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-24	Ácido 3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 82
A-25	Ácido 4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 87

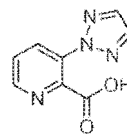
Intermedio A-26: Ácido 3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico

[0257]



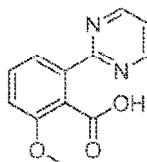
[0258] Etapa A: 3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió metilo 3-metilo-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato (619 mg, 2,24 mmol) y 2-cloropirimidina (314 mg, 2,69 mmol) en 2-MeTHF (10 mL). Na_2CO_3 (713 mg, 6,73 mmol) se añadió a continuación seguido de agua (3,4 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 45 minutos. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (66 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 28h. Se añadió más $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0,045 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 3,5 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se aclaró con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (116 mg, 23%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 228,1; m/z encontrado 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 8,95 - 8,76 (m, 2H), 7,99 - 7,75 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

[0259] Etapa B: Ácido 3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-31 Etapa B para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, 214,1; m/z encontrado 215,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-27	Ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico		Preparado de acuerdo con WO 2011/050198 Intermedio 72

Intermedio A-28: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico

[0260]

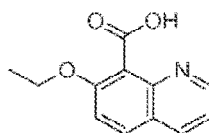


[0261] Etapa A: Se disolvió 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió metilo 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato (500 mg, 1,71 mmol), disponible comercialmente de Combi Blocks (CAS # 1146214-77-8), y 2-bromopiridina (344 mg, 2,05 mmol) en THF (8,5 mL). Na_2CO_3 (544 mg, 5,14 mmol) se añadió luego seguido de agua (4 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. PdCl_2 (DT- bpf) (45 mg, 0,069 mmol) se añadió entonces y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el agua y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (33). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-70% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (265 mg, 63%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 244,1; m/z encontrado 245,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,78 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,99 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

[0262] Etapa B: Ácido 2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (265 mg, 1,09 mmol) en THF (4 mL) se añadió 2 N NaOH (2 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, 230,1; m/z encontrado 231,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,63 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,77 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Intermedio A-29: Ácido 7-etoxiquinolina-8-carboxílico

[0263]



[0264] Etapa A: Ácido 7-metoxiquinolina-8-carboxílico. En lotes separados de 1g se calentó una mezcla de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (11 g, 66 mmol) y acroleína (4,8 ml, 72 mmol) en 1,4-dioxano (66 mL) se calentó en un reactor de microondas durante 20 min a 200°C. Después de combinar las reacciones, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (2,8 g, 20%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$, 203,1; m/z encontrado 204,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

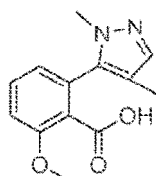
[0265] Etapa B: Ácido 7-hidroxiquinolina-8-carboxílico. El compuesto del título de la Etapa A (2,9 g, 14,1 mmol) en HBr (14 mL) se calentó a 90°C durante 1 h. Después se concentró la mezcla se lavó con PhCH_3 y se utilizó sin más purificación en los pasos subsiguientes.

[0266] Etapa C: Etilo 7-etoxiquinolina-8-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa B (800 mg, 3,9 mmol) y K_2CO_3 (1,4 g, 10,4 mmol) en DMF (15 mL) se añadió yodoetano (560 ml, 6,9 mmol). Después de agitarse durante la noche a ta, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 245,1; m/z encontrado 246,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0267] Etapa D: Ácido 7-etoxiquinolina-8-carboxílico. Al compuesto del título de la Etapa C (1,3 g, 5,4 mmol) en THF (22 mL) y H_2O (11 mL) se añadió LiOH hidrato (675 mg, 16,5 mmol) y MeOH. La mezcla se calentó a 67°C durante 12 h. Se añadió más hidrato de LiOH (675 mg, 16,5 mmol) y el calentamiento se continuó a 70°C durante 1 día. Se añadió más hidrato de LiOH (1,4 g, 33 mmol) y el calentamiento se continuó a 75°C durante 1 día. La reacción se dejó enfriar a ta, se acidificó a pH = 3 con 1 N HCl (ac) y se concentró. La purificación mediante HPLC prep dio el compuesto del título (1 g, 84%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 217,1; m/z encontrado 218,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A-30: Ácido 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metoxibenzoico

[0268]

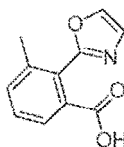


[0269] Etapa A: Etilo 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metoxibenzoato. En un vial de microondas se disolvió acetato de 2-bromo-6-metoxibenzoato de metilo (500 mg, 1,54 mmol) y 1,4-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxabolan-2-ilo)-1H-pirazol (377 mg, 1,70 mmol) en DME (10 mL) y agua (2 mL). Na₂CO₃ (259 mg, 3,09 mmol) se añadió luego seguido por Pd(PPh₃)₄ (89 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h en el microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc y DCM. La solución bruta se concentró a vacío y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (10-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (402 mg, 95%). MS (ESI) masa calc. para C₁₅H₁₈N₂O₃, 274,1; m/z encontrado 275,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 7,45 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 4,07 (qd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0270] Etapa B: Ácido 2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metoxibenzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-28 Etapa B para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para C₁₃H₁₄N₂O₃, 246,1; m/z encontrado 247,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 7,50 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Intermedio A-31: Ácido 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoico

[0271]

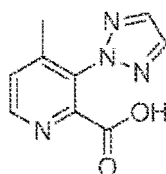


[0272] Etapa A: Etilo 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se disolvió etilo 2-yodo-3-metilobenzoato (627 mg, 2,16 mmol) y 2-(tributylestannilo)oxazol (0,54 ml, 0,07 mmol) en DME (2,59 mL). La solución se desgasificó con N₂ durante 5 minutos y luego se añadieron CuI (21 mg, 0,11 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (125 mg, 0,11 mmol). La reacción se purgó con N₂ y se calentó a 150°C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto del título de la Etapa A (333 mg, 67%). MS (ESI) masa calc. para C₁₃H₁₃NO₃, 231,1; m/z encontrado 232,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 7,89-7,82 (m, 1H), 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0273] Etapa B: Ácido 3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoico. Al compuesto del título de la Etapa A se añadió (166 mg, 0,72 mmol) MeOH (7,2 mL) y NaOH 1M (aq) (7,2 mL). MeOH se evaporó y después se añadió 1 M HCl (aq). A la solución se añadió DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (145 mg). M.S. (ESI masa calc. para C₁₁H₉NO₃, 203,1; M/z 204,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,65-7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Intermedio A-32: Ácido 4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico.

[0274]

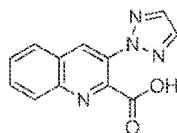


[0275] Etapa A: 4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo. En un vial de microondas se disolvió 2H-1,2,3-triazol (0,22 ml, 3,8 mmol) y CuI (26 mg) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y 3-bromo-4-metilopicolonitrilo (300 mg, 1,5 mmol) se añadió seguido de trans-N,N'-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina (41 ml, 0,3 mmol) y Cs₂CO₃ (844 mg, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h en un reactor de microondas. Después, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% EtOAc en heptano) dio el compuesto del título (112 mg, 27%). MS (ESI) masa calc. para C₉H₇N₅, 185,2; m/z encontrado 186 [M+H]⁺.

[0276] Etapa B: Ácido 4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. Preparado análogamente al intermedio A-19 sustituyendo 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo con el compuesto del título de la Etapa A. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 4 antes de concentrarse. MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_9NO_3$, 203,1; m/z encontrado 204,1 $[M+H]^+$.

Intermedio A-33: Ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-carboxílico

[0277]



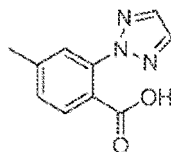
[0278] Etapa A: 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-carboxilato. Preparado de manera análoga al Intermedio A-40 Etapa A sustituyendo el ácido 2-bromo-4-metilbenzoico con acetato de 3-yodoquinolina-2-carboxilato (documento WO 2011093365) en <10% de rendimiento. MS (ESI) masa calc. para $C_{14}H_{12}N_4O_2$, 268,3; m/z encontrado 269,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-carboxílico. Al compuesto del título de la Etapa A (134 mg, 0,5 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió 2 M NaOH acuoso (1 mL). Después de 1 h a ta, la reacción se calentó a 50°C durante 1 h, se enfrió a ta, se acidificó con HCl 1 N, se concentró y se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_8N_4O_2$, 240,2; m/z encontrado 241,0 $[M+H]^+$.

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-34	Ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 50.
A-35	Ácido 2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado según intermedio A-34 o A-2
A-36	Ácido 4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Preparado según intermedio A-34 o A-2
A-37	Ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 8.
A-38	Ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 9.
A-39	Ácido 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)benzoico		Preparado de acuerdo con el documento WO 2011/050198 Intermedio 51.

Intermedio A-40: Ácido 4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico.

[0279]



[0280] Etapa A: Ácido 4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico y ácido 4-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzoico. En un vial de microondas se disolvió 2H-1,2,3-triazol (0,34 ml, 5,81 mmol) y CuI (40 mg, 0,21 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (500 mg, 2,33 mmol) se añadió seguido de trans-N,N'-dimetilo-1,2-ciclohexanodiamina (62 ml, 0,40 mmol) y Cs₂CO₃ (1,29 g, 3,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 minutos utilizando un horno de microondas antes de repartirse entre agua, HCl (aq) (pH = 3) y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar la mezcla de producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

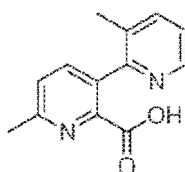
[0281] Etapa B: metilo 4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoato. Al compuesto del título de la Etapa A (945 mg, 4,65 mmol) en DMF (28 mL) se añadió K₂CO₃ (1,3 g, 9,3 mmol) y yodometano (0,3 ml, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo N₂. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0% al 30%/heptano) para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 47%).

Paso C: Preparado análogamente al intermedio A-31 Etapa B sustituyendo etilo-2-3-metilo benzoato de metilo(oxazol-2-ilo) con el compuesto del título de la Etapa B y se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes.

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-41	Ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico		Preparado análogamente al intermedio A-17

Intermedio A-42: Ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico.

[0282]



[0283] Etapa A: Ácido 3-bromo-6-metilpicolínico. A 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (4 g, 20,3 mmol) en EtOH (40 mL) en un tubo sellado se añadió 4 M NaOH acuoso (15 mL). La reacción se calentó a 90°C durante 24 h. Se añadió 4M NaOH acuoso adicional y se continuó calentando a 90°C durante 24 h. La reacción se enfrió a ta, se acidificó a pH = 3 con 1 N HCl (ac), se concentró y se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes. MS (ESI) masa calc. para C₇H₆BrNO₂, 216,0; m/z encontrado 218 [M+H]⁺.

[0284] Etapa B: 3-bromo-6-metilopicolinato. Al compuesto del título de la Etapa A (10,3 g, 20 mmol) en MeOH. (50 mL) se añadió cloruro de tionilo (4,4 mL, 60 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a T_a y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-15% EtOAc en heptano) dio el compuesto del título (1,9 g, 40%). MS (ESI) masa calc. para C₈H₈BrNO₂, 230,1; m/z encontrado 232 [M+H]⁺.

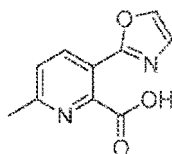
[0285] Etapa C: 3-metilo-2-(tributilestannilo)piridina. A 2-bromo-3-metilpiridina (1,3 ml, 11,7 mmol) en THF (35 mL) a -78°C se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,6 mL, 14 mmol). Después de 30 min, se añadió cloruro de tri-*n*-butiltina (3,8 mL, 14 mmol). Después de 1 h a -78°C, la reacción se dejó calentar a ta. Se añadió EtOAc y la mezcla de reacción se lavó con 10% ac KF. La capa orgánica se secó (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-15% EtOAc en heptano) dio el compuesto del título (1,2 g, 27%). MS (ESI) masa calc. para C₁₈H₃₃NSn, 382,2; m/z encontrado 384,0 [M+H]⁺.

[0286] Etapa D: metilo 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa B (509 mg, 2,2 mmol) y el compuesto de título de la Etapa C (1,1 g, 2,9 mmol) en PhCH₃ (6,6 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (225 mg, 0,2 mmol). La reacción se desgasificó con N₂ y se calentó a 150°C durante 1,5 h usando un reactor de microondas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄). La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en heptano) dio el compuesto del título (101 mg, 18%). MS (ESI) masa calc. para C₁₄H₁₄N₂O₂, 242,3; m/z encontrado 243 [M+H]⁺.

[0287] Etapa E: Ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-33 Etapa B sustituyendo 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-carboxilato con el compuesto de título de la etapa D. MS (ESI) masa calc. para C₁₃H₁₂N₂O₂, 228,2; m/z encontrado 229 [M+H]⁺.

Intermedio A-43: Ácido 6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)picolínico

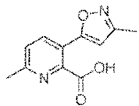
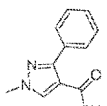
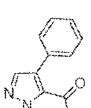
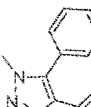
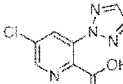
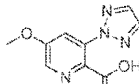
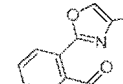
[0288]



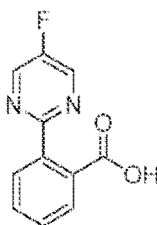
[0289] Preparado de manera análoga al Intermedio A-31, sustituyendo el ácido 2-yodo-3-metilbenzoato con metilo 3-yodo-6-metilopicolinato. MS (ESI) masa calc. para C₁₀H₈N₂O₃, 204,2; m/z encontrado 161 [M-CO₂]⁺.

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-44	Ácido 6-metilo-3-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)picolínico		WO 2010/063663 Descripción 64
A-45	Ácido 6-metilo-3-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)picolínico		WO 2010/063663 Descripción 71
A-46	Ácido 6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)picolínico		WO 2010/063663
A-47	Ácido 6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)picolínico		WO 2010/063663 Descripción 73

(continuación)

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-48	Ácido 6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)picolínico		WO 2010/063663 Descripción 117
A-49	Ácido 1-metilo-3-fenilo-1H-pirazol-4-carboxílico		Comprado
A-50	Ácido 1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-5-carboxílico		Comprado
A-51	Ácido 1-metilo-5-fenilo-1H-pirazol-4-carboxílico		Comprado
A-52	Ácido 5-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico		WO 2012/145581 Intermedio 105
A-53	Ácido 5-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico		WO 2012/145581 Intermedio 105
A-54	Ácido 6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)picolínico		

Intermedio A-55: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico.

[0290]

[0291] Etapa A: 5-fluoro-2-yodopirimidina. A una solución de 2-cloro-5-fluoropirimidina (4 ml, 32 mmol) en propionitrilo (33 mL) se añadió clorotrimetilsilano (12 ml, 97 mmol) y yoduro de sodio (15 g, 97 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó. El residuo se recogió en EtOAc y una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,82 g, 39%).

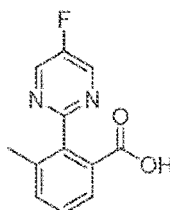
[0292] Etapa B: 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzonitrilo. En un vial de microondas se disolvió ácido cianofenilborónico (500 mg, 3,40 mmol) en THF (15 mL), y la mezcla de reacción se desgaseificó con N₂. Después, el compuesto de

título de la Etapa A (915 mg, 4,08 mmol), Na_2CO_3 (1,08 g, 10,2 mmol), agua (5 mL) y PdCl_2 (dtbpf) (CAS 95408-45-0) (89 mg, 0,14 mmol) se añadieron, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a través de calentamiento por microondas a 75°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el agua y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 41%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FN}_3$, 199,1; m/z encontrado 200,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0293] Etapa C: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico. Una solución del compuesto del título de la Etapa B (1,24 g, 6,22 mmol) en H_2SO_4 (6 mL) y agua (6 mL) se agitó a 80°C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la fase acuosa se extrajo con DCM (2X). Se añadió una solución de 20 M NaOH (11 mL) a la capa acuosa hasta pH ~ 3-4. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (672 mg, 50%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$, 218,1; m/z encontrado 219,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A-56: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilbenzoico.

[0294]

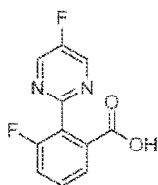


[0295] Etapa A: Metilo 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilbenzoato. Una solución de metilo 3-metilo-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoato (CAS 887234-98-2) (3 g, 11 mmol) en THF (30 mL) se desgasificó con N_2 . A continuación, se añadieron 2-cloro-5-fluoropirimidina (1,6 mL, 13,04 mmol), Na_2CO_3 (3,45 g, 32,6 mmol), agua (10 mL), y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (354 mg, 0,434 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el agua y EtOAc. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 40%).

[0296] Etapa B: Ácido 2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilbenzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (1,46 g, 5,93 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió 1 M NaOH (12 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto bruto se diluyó con agua hasta pH = 10. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. La capa acuosa se acidificó adicionalmente con 12 M HCl (ac) hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 83%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$, 232,1; m/z encontrado 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A-57: Ácido 3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)benzoico.

[0297]

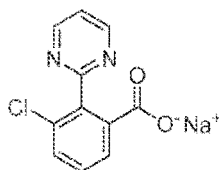


Preparado análogamente al intermedio A-55, sustituyendo el ácido cianofenilborónico con (2-ciano-6-fluorofenilo)borónico (CAS 656235-44-8). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 236,0; m/z encontrado 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A-58: Sodio 3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoato.

[0298]

5



10 **[0299]** Etapa A: 2-(pirimidina-2-ilo)benzoato. Preparado análogamente al ejemplo 260 Etapa B sustituyendo 2-(tributylestannilo)oxazol con 2-(tributylestannilo)pirimidina. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{10}N_2O_2$, 214,1; m/z encontrado 215,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 - 8,78 (m, 2H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

15 **[0300]** Etapa B: Se disolvió 3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoato. En un vial de microondas se combinó compuesto de la Etapa A (314 mg, 1,47 mmol), $Pd(OAc)_2$ (49 mg, 0,07 mmol), cobre (II) trifluoroacetato (425 mg, 1,47 mmol) y cloruro de calcio (651 mg, 5,87 mmol). El vial se tapó y se añadió ácido acético (21 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en EtOAc y una solución de $NaHCO_3$ saturada. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (77 mg, 21%). MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_9ClN_2O_2$, 248,0; m/z encontrado 249,1. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

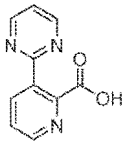
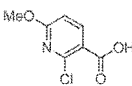
25 **[0301]** Etapa C: Sodio 3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoato. A una solución del compuesto de la Etapa B (103 mg, 0,42 mmol) en THF (2 mL) se añadió 3,75M NaOH en agua (0,44 mL, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 48 h y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título (106 mg, 100%). MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_7ClN_2O_2$, 234,0; m/z encontrado 235,0. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H).

30

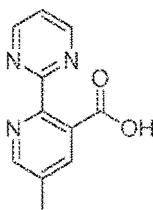
Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-59	Ácido 2-(pirimidina-2-ilo)benzoico		Disponible comercialmente, CAS 400892-62-8
A-60	Ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico		Preparado de manera análoga a WO 2011/050200 Intermedio 47, Ejemplo 160
A-61	Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico		Disponible comercialmente, CAS 1369497-44-8
A-62	Ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico		2012/089606 Intermedio D ₄₀ .
A-63	Ácido 6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolínico		WO 2010/122151 Intermedio D ₂₈

65

(continuación)

Intermedio	Nombre	Estructura	Referencia
A-64	Ácido 3-(pirimidina-2-ilo)picolínico		WO 2010/122151 Intermedio D105
A-65	Ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico		Disponible en el mercado, CAS 1227515-71-0

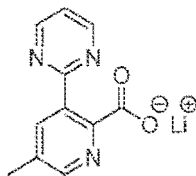
Intermedio A-66: Ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotínico.

[0302]

[0303] Etapa A: Metilo 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotinato. A un tubo sellado que contiene 2-cloro-5-metilnicotinato (CAS 65169-43-9) (745 mg, 4,01 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), LiCl (169 mg, 4,01 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (231 mg 0,2 mmol) se añadió en tolueno (15 mL) de 2-(tributylestannilo)pirimidina (1,5 ml, 4,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (494 mg, 52%). MS (ESI) masa calc. para C₁₂H₁₁N₃O₂, 229,1; m/z encontrado 229,99.

[0304] Etapa B: Ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)nicotínico. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (466 mg, 2,03 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió 10 M NaOH (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo bruto se diluyó con agua y se acidificó con 6 M HCl (ac) hasta pH = 3. La capa acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con iPrOH al 20% en CHCl₃ (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (432 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para C₁₁H₉N₃O₂, 215,1; m/z encontrado 216,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,90 (br. S, 2H), 8,64 (br. S, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (br. S, 1H), 2,51 (s, 3H).

Intermedio A-67: Litio 5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolinato.

[0305]

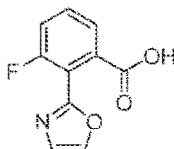
[0306] Etapa A: Se disolvió 5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolinato. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio A-66, Etapa A sustituyendo metilo 2-cloro-5-metilnicotinato con metilo 3-bromo-5-metilpicolinato. MS (ESI) masa calc. para C₁₂H₁₁N₃O₂, 229,1; m/z encontrado 230,0 [M+H]⁺.

[0307] Etapa B: Litio 5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolinato. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (592 mg, 2,58 mmol) en THF (5 mL) se añadió 4 M LiOH (0,8 mL) y agua (1,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se retiró y la mezcla de reacción en bruto se colocó bajo vacío

durante la noche para dar el compuesto del título (591 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_9N_3O_2$, 215,1; m/z encontrado 216,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,39 (br s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

5 Intermedio A-68: Ácido 3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoico.

[0308]



[0309] Etapa A: 2-bromo-N-(2,2-dimetoxi-etilo)-6-fluorobenzamida. A una solución de 2-bromo-6-fluorobenzoico (2 g, 9,1 mmol) en DMF (27 mL) se añadió HBTU (5,20 g, 13,7 mmol) y DIPEA (4,7 mL, 27 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió 2,2-dimetoxietilamina (1,3 mL, 11,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-25% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,3 g, 82%).

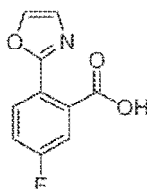
[0310] Etapa B: 2-(2-bromo-6-fluorofenilo)oxazol. A P_2O_5 (6,4 g, 22,6 mmol) se añadió ácido metanosulfónico (52 mL, 801 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió el compuesto del título de la Etapa A (2,3 g, 7,54 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a $140^\circ C$ durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa en hielo. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (0-10% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,5 g, 82%). MS (ESI) masa calc. para C_9H_5BrFNO , 240,95; m/z encontrado 242,0 $[M+H]^+$.

[0311] Etapa C: Se disolvió 3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoato. Una solución del compuesto del título de la Etapa B (2,18 g, 8,99 mmol), $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0,18 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (199 mg, 0,36 mmol), y Et_3N (3,7 mL, 27 mmol) en 1: 1 MeOH/1,4-dioxano (36 mL) se desgasificó con N_2 durante 15 min. Después, la mezcla se agitó a $95^\circ C$ bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-12% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,7 g, 83%). MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_8FNO_3$, 221,1; m/z encontrado 222,0 $[M+H]^+$.

[0312] Etapa D: Ácido 3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoico. A una solución del compuesto del título de la Etapa C (1,65 g, 7,46 mmol) en MeOH (22 mL) se añadió 2 M NaOH (7,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con 1 M $HCl_{(ac)}$ y los disolventes se evaporaron a vacío. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (905 mg, 58%). MS (ESI) masa calc. para $C_{10}H_6FNO_3$, 207,0; m/z encontrado 208,0 $[M+H]^+$. MP = $182^\circ C$.

Intermedio A-69: Ácido 5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoico.

[0313]



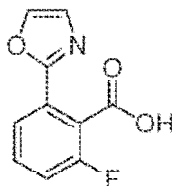
[0314] Etapa A: Se disolvió 5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoato. A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzoato (1,1 g, 4,8 mmol) y 2-(tri-n-butilestannilo)oxazol (1,3 mL, 6,2 mmol) en tolueno (14 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (550 mg, 0,476 mmol), y la mezcla de reacción se calentó mediante calentamiento por microondas a $150^\circ C$ durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en

hexanos, seguido de una segunda columna de 0-10% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (553 mg, 52%). MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_6FNO_3$, 221,1; m/z encontrado 222,1 $[M+H]^+$.

[0315] Etapa B: Ácido 5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 68, etapa D, para dar el compuesto del título (858 mg, 99%). MS (ESI) masa calc. para $C_{10}H_6FNO_3$, 207,0; m/z encontrado 208,1 $[M+H]^+$.

Intermedio A-70: Ácido 2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)benzoico.

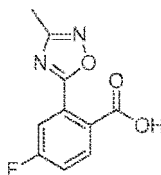
[0316]



[0317] Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 68, sustituyendo el ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico con ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{10}H_6FNO_3$, 207,0; m/z encontrado 208,0 $[M+H]^+$.

Intermedio A-71: Ácido 4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico.

[0318]

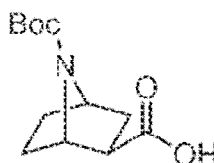


[0319] Etapa A: 5-(2-bromo-5-fluorofenilo)-3-metilo-1,2,4-oxadiazol. A una solución de cloruro de 2-bromo-5-fluorobenzoilo (2,17 g, 9,13 mmol) en THF (18 mL) se añadió DIPEA (1,7 ml, 10 mmol). Después, se añadió oxima de acetamida (676 mg, 9,13 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2,35 g, 57%). MS (ESI) masa calc. para $C_9H_6BrFN_2O$, 255,96; m/z encontrado 257,0 $[M+H]^+$.

[0320] Etapa B: Ácido 4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. Preparado de manera análoga al compuesto intermedio 68, pasos C y D, para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,0; m/z encontrado 223,0 $[M+H]^+$.

Intermedio B-1: Ácido (+)-7-(terc-butoxicarbonilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

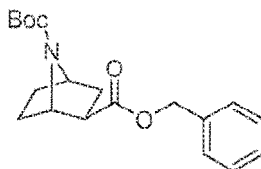
[0321]



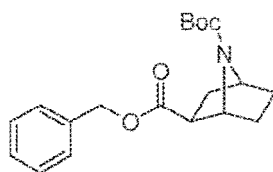
[0322] Preparado como se describe en en el documento WO 2004/074 292 A1. ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,54 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 2,61 - 2,18 (m, 4H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,56 - 1,35 (m, 10H).

Intermedios (+)-B-2 y (-)-B-2: (1S, 2R, 4R)-2-bencilo 7-terc-butilo 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato.

[0323]



y (1R,2S,4S)-2-bencilo 7-terc-butilo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato

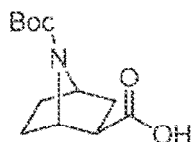


[0324] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución quiral SFC (CHIRALPAK IC 5 μ m 250 X 20 mm) del Intermedio B-3 (17 g) usando 80% de CO_2/iPrOH al 20% como fase móvil para dar (-)-B-3 enantiómero A (7,5 g, primer enantiómero de elución) y enantiómero (+)-133 (7,3 g, enantiómero de segunda elución).

Intermedio (-)-B-2: (-)-2-bencilo-7-terc-butilo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato. Enantiómero A, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -25,2$ (c 2,8, CHCl_3).

Intermedio (+)-B-2: (+)-2-bencilo-7-terc-butilo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato. Enantiómero B, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25,0$ (c 2,8, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3): 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,19 - 5,08 (m, 2 H), 4,55 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,59 (dd, $J = 8,9, 5,0$ Hz, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,52 - 1,34 (m, 11H).

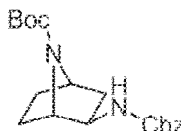
Intermedio B-3: Ácido (1S, 2R, 4R)-7-(t-butoxicarbonilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



[0325] Al intermedio (+)-B-2 (3,5 g, 10,6 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió 10% en peso de Pd/C en húmedo de Degussa (750 mg). La reacción se purgó con N_2 seguido de H_2 , luego se dejó proceder bajo una atmósfera de H_2 (globo). Tras completarse, la reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,4 g, 94%) que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3): 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 2,59 (ddd, $J = 8,9, 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,54 - 1,35 (m, 11H).

Intermedio B-4: (1S, 2R, 4R)-terc-butilo 2-(((benciloxi) carbonilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato.

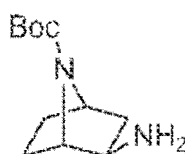
[0326]



[0327] Al intermedio B-3 (2,4 g, 9,9 mmol) en PhCH₃ (32 mL) se añadió TEA (1,5 ml, 10,9 mmol). Después de calentarse en un baño de aceite a 70°C, se añadió DPPA (2,4 ml, 10,9 mmol) en PhCH₃ (3 mL). Después de 1 h, se añadió BnOH (1,0 g, 9,5 mmol) y la temperatura del baño de aceite se aumentó a 90°C. Después de 18 h adicionales, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-50% en hexanos) dio el compuesto del título (2,8 g, 78%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,39 - 7,28 (m, 5H), 5,20 - 4,84 (m, 3 H), 4,30 - 4,06 (m, 3 H), 3,86 - 3,68 (m, 1H), 1,93 (dd, *J* = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,54 - 1,29 (m, 11H).

Intermedio B-5: (+)-(1S, 2R, 4R)-terc-butilo 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato.

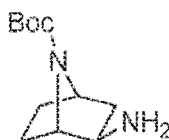
[0328]



[0329] Al intermedio B-4 (400 mg, 1,2 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió 10% en peso de Pd/C en húmedo de Degussa (85 mg). La reacción se purgó con N₂ seguido de H₂, luego se dejó proceder bajo una atmósfera de H₂ (globo). Tras completarse, la reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (244 mg, 99%) que se usó sin purificación adicional. Masa MS (ESI) calculada. para C₁₁H₂₀N₂O₂, 212.1; *m/z* encontrado 213,1 [M+H]⁺. [α]_D²⁵ +9,8 (c 4,9, CHCl₃) ¹H RMN (CDCl₃): 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 7,8, 3,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,25 (m, 15 H).

Intermedio B-6: (6)-terc-butilo 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato.

[0330]



[0331] Preparado análogamente a intermedio B-5 sustituyendo el intermedio B-4 con ácido (6)-7-(terc-butoxicarbonilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (intermedio B-1).

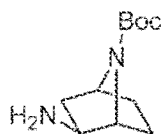
Intermedio B-7: (6)-terc-butilo 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato.

[0332]



Intermedio B-8: (-)-(1R,2S,4S)-terc-butilo 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato.

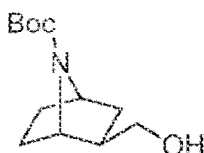
[0333]



[0334] Preparado análogamente al intermedio B-5 que sustituye el enantiómero (1S,2R,4R)-2-benzyloxy-7-tert-butyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato (intermedio (+)-B-2) con enantiómero (1R,2S,4S)-2-benzyloxy-7-tert-butyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato (intermedio (-)-B-2)

Intermedio B-9: (1S,2R,4R)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxylate.

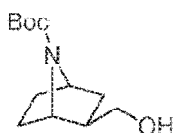
[0335]



[0336] Al intermedio (+)-B-2 (504 mg, 1,5 mmol) en THF (12 mL) a 0°C se añadió Dibal-H (1M en THF, 4,6 mL). Después de 1 h, se agregó Dibal-H adicional. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con sal de Rochelle (20% en peso). Se añadió EtOAc y la mezcla se dejó agitar hasta formarse 2 capas transparentes. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (27°C). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50% en hexanos) dio el compuesto del título (171 mg, 49%). Masa MS (ESI) calculada. para C₁₂H₂₁NO₃, 227,2; m/z encontrado 228,2 [M+H]⁺, 172,2 [M-55]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 3,00 - 2,04 (m, 1H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 12H), 1,32 - 1,28 (m, 1H).

Intermedio B-10: (+)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxylate.

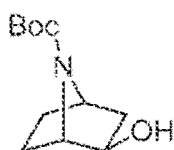
[0337]



[0338] Como en Org. Syn., 1997, 74, 212, Tet. Lett. 1997, 38, 6829 y Biorg. Med. Chem. Lett. 2006, 14, 8219. ¹H RMN (CDCl₃): 4,25 - 4,13 (m, 2H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 1,98 - 1,68 (m, 4H), 1,56 - 1,26 (m, 13H).

Intermedio B-11: (+)-tert-butyl 2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxylate.

[0339]

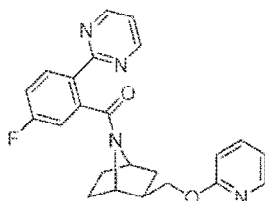


[0340] A una solución de (+)-tert-butyl 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-7-carboxylate (3,4 g, 17,4 mmol; Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 2764) en THF (50 mL) se añadió complejo de borano THF (27 mL, ~1M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente durante ~2h y luego el boro en exceso se inactivó por adición lenta de

agua (7 mL, se observó burbujeo). Después se añadió 6 M NaOH (25 mL) seguido de la adición lenta gota a gota de H₂O₂ (15 mL, 30%). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por la noche. El exceso de H₂O₂ se inactivó después por adición lenta de metabisulfito sódico sólido. Esta mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (3x75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) dio el compuesto del título (2,74 g) en forma de un aceite transparente incoloro que se solidificó lentamente. MS (ESI): masa calc. para C₁₁H₉NO₃, 213,2; m/z encontrado, 158,1 [M+2H-tBu]⁺. ¹H RMN (400 M Hz, CDCl₃) δ 4,28 - 4,20 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,16 - 4,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (td, J = 7,4, 6,4, 1,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (s, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (s, 9H), 1,31 - 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 1: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0341]



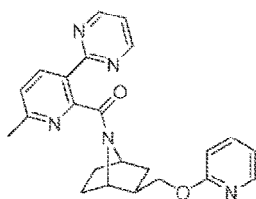
[0342] Etapa A: (1S,2R,4R)-terc-butilo-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Para intermediar B-9 (170 mg, 0,75 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C se añadió NaH (36 mg, 60% en peso en aceite mineral, 0,9 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 2-fluoropiridina (102 mg, 1,0 mmol) en DMF (0,5 mL) y se retiró el baño de hielo a 0°C. El matraz se calentó entonces a 90°C en un baño de aceite. Después de 2 h, se añadió 1/2 NH₄Cl saturado y la reacción se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en gel de sílice (5-30% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (172 mg, 76%) en forma de un sólido blanco. Masa MS (ESI) calculada. para C₁₇H₂₄N₂O₃, 304,2; m/z encontrado 305,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 8,13 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,7, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,31 (m, 12H).

[0343] Etapa B: (1S,2R,4R)-terc-butilo-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa A (130 mg, 0,4 mmol) en EtOAc se añadió 4 M HCl en dioxano. Después de 3 h, la reacción se concentró, se neutralizó con Na₂CO₃ al 5% y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título de la Etapa B como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. Masa MS (ESI) calculada. para C₁₂H₁₆N₂O, 204,1; m/z encontrado 205,1 [M+H]⁺

[0344] Etapa C: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (50 mg, 0,18 mmol) en DMF (1,4 mL) se añadieron DIPEA (0,078 ml, 0,45 mmol), intermediario A-7 (43 mg, 0,2 mmol) y HATU (75 mg, 0,2 mmol). Una vez completada la reacción, la purificación se realizó usando el método de preparación A de Agilent para dar el compuesto del título. M.S. (masa ESI calculada para C₂₃H₂₁FN₄O₂, 404,2; m/z encontrado 405,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,23 - 7,00 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 0,5H), 6,59 - 6,51 (m, 0,5H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,81 - 1,31 (m, 5H).

Ejemplo 2: (6)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0345]

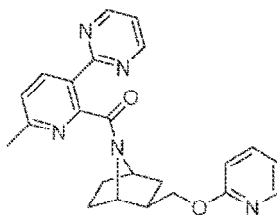


[0346] Preparado análogamente al Ejemplo 1, sustituyendo el intermediario B-9 por el intermediario B-10, ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con intermediario A-9 y HATU con HBTU para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa

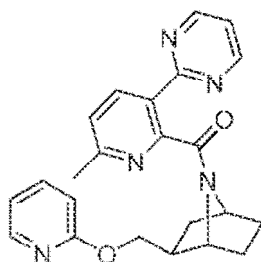
calc. para $C_{23}H_{23}N_5O_2$, 401,2; m/z encontrado 402,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-D_6$): 8,92 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,32 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 0,5 H), 8,15 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 0,5 H), 7,76 - 7,69 (m, 0,5 H), 7,69 - 7,62 (m, 0,5 H), 7,52 - 7,42 (m, 1,5 H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5 H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,19 (td, $J = 10,3, 3,7$ Hz, 1H), 4,06 (dt, $J = 10,4, 5,3$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 4,0$ Hz, 0,5 H), 3,77 (d, $J = 4,1$ Hz, 0,5 H), 2,56 (s, 1,5 H), 2,39 - 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 1,5 H), 1,88 - 1,33 (m, 6H).

Ejemplo 3A: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S*,2R*,4R*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0347]



y Ejemplo 3B: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R*,2S*,4S*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

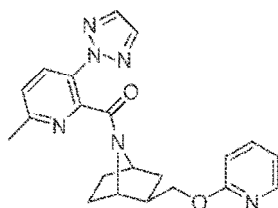


[0348] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución de SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250 X 20 mm) del Ejemplo 2 (538 mg) usando 70% de CO_2 /30% de EtOH como fase móvil para dar el enantiómero A (230 mg, Primer enantiómero de elución) y el enantiómero B (226 mg, 2º enantiómero de elución). La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando un CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70% de CO_2 , 30% de EtOH que contenía 0,3% de $iPrNH_2$ durante 7 minutos. (Ejemplo 3A: >98% de enantiómero individual, 4,00 min de tiempo de retención; Ejemplo 3B >98% de enantiómero individual, 5,12 min de tiempo de retención). Ejemplo 3A: MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{23}N_5O_2$, 401,2; m/z encontrado 402,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,83 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,8 H), 8,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 1,2 H), 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,4 H), 7,19 - 7,16 (m, 1,6 H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 6,76 (dt, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 0,4 H), 6,57 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 0,6 H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 4,17 (ddd, $J = 15,4, 10,3, 5,7$ Hz, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 2,5H), 2,11-1,81 (m, 2H), 1m74 (dd, $J = 12m3, 8,6$ Hz, 0,5 H), 1,68 - 1,36 (m, 4 H).

Ejemplo 3B: M.S. (ESI masa calc. para $C_{23}H_{23}N_5O_2$, 401,2; m/z se encontró 402,1 $[M+H]^+$).

Ejemplo 4: (+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0349]

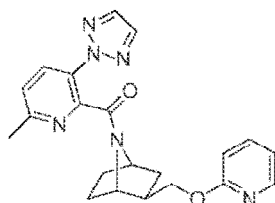


[0350] Se preparó análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10, intermedio A-7 con intermedio A-21 y HATU con HBTU para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8,20 - 8,07 (m, 2 H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,61 -

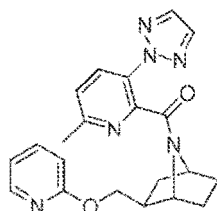
7,49 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4 H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,6 H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,76 (dt, $J = 8,4$, 0,9 Hz, 0,4 H), 6,57 (dt, $J = 8,3$, 0,9 Hz, 0,6 H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,32 - 4,07 (m, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 2,62 (s, 1,2 H), 2,40 - 2,17 (m, 2,8 H), 2,13 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,68 (m, 1,8 H), 1,68 - 1,37 (m, 3,2 H).

5 Ejemplo 5A: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0351]



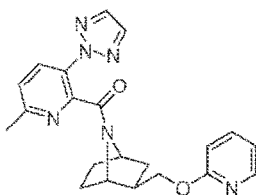
20 y Ejemplo 5B: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R,2S,4S)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanano.



[0352] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución de SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μ M 250 X 20 mm) del Ejemplo 4 (555 mg) usando 70% de CO₂/30% de EtOH como fase móvil para dar el enantiómero A (264 mg, Primer enantiómero de elución) y el enantiómero B (248 mg, segundo enantiómero de elución). La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando un CHIRALPAK AD (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70% de CO₂, 30% de EtOH que contenía 0,3% de iPrNH₂ durante 7 minutos. (Ejemplo 5A: >98% de enantiómero individual, 2,80 min de tiempo de retención; Ejemplo 5B >98% de enantiómero individual, 3,90 min de tiempo de retención). Ejemplo 5A: MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₂₂N₆O₂, 390,2; m/z encontrado 391,2 [M+H]⁺. Ejemplo 5B: MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₂₂N₆O₂, 390,2; m/z encontrado 391,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

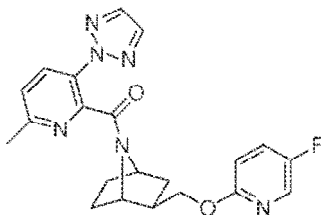
[0353]



[0354] Se preparó análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-7 por el intermedio A-21. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₂₂N₆O₂, 390,2; m/z encontrado 391,2 [M+H]⁺, [α]_D²⁰ + 11,4° (c 0,88, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃): 8,19 - 8,06 (m, 2H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,6 H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,78 - 6,73 (m, 0,4 H), 6,61 - 6,52 (m, 0,6 H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,32 - 4,08 (m, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 2,62 (s, 1,2H), 2,39 - 2,18 (m, 2,8H), 2,11 - 1,94 (m, 1,5H), 1,94 - 1,37 (m, 4,5H).

Ejemplo 7: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0355]



[0356] Etapa A Método A: (±)-terc-butilo 2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Se añadió tri-n-butilfosfina (1,8 mL, 7,8 mmol) al intermedio B-10 (830 mg, 3,7 mmol) y 5-fluoropiridina-2 (1H)-ona (500 mg, 4,4 mmol) en TFA (11 mL) bajo burbujeo de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de agitación, se añadió DEAD (1,4 mL, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15% en heptano) para dar el compuesto del título de la Etapa A (590 mg, 45%) como un sólido blanco.

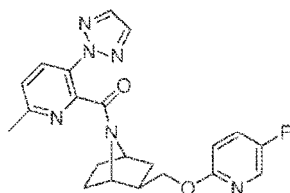
[0357] Etapa A Método B: (±)-terc-butilo 2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Se preparó análogamente al Ejemplo B-6 sustituyendo el intermedio B-9 con (±)-B-9 y 2-fluoropiridina con 2,5-difluoro-piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{17}H_{23}FN_2O_3$, 322,2; m/z encontrado 323,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,02 - 7,87 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 6,70 (dd, $J = 9,1, 3,6$ Hz, 1H), 4,39 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 1,91 - 1,26 (m, 15H).

[0358] Etapa B: (±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano. Se preparó análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo (±)-terc-butilo-2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato con el compuesto del título de la Etapa A. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,96 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 9,0, 7,6, 3,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 2H), 2,22 - 1,99 (m, 3 H), 1,72 - 1,53 (m, 3 H), 1,49 - 1,34 (m, 1H).

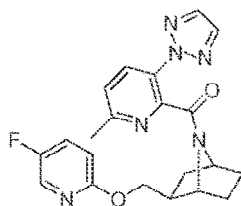
[0359] Etapa C: (±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona. Se preparó análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408,2; m/z encontrado 409,2.

Ejemplo 8A: ((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0360]



y Ejemplo 8B: ((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

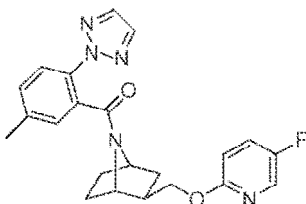


[0361] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución de SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μ M 250 X 20 mm) del Ejemplo 7 (259 mg) usando 70% de CO_2 /30% de mezcla de EtOH/i-PrOH (50/50 v/v) como la fase móvil para dar el enantiómero A (72 mg, primer enantiómero de elución) y el enantiómero B (84 mg, segundo enantiómero de elución). La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica utilizando CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 70% de CO_2 , 15% de EtOH, 15% de iPrOH que contenía 0,3% de iPrNH₂ durante 7 minutos.

(Ejemplo 8A: 100% enantiómero individual, 3,10 minutos de tiempo de retención; Ejemplo 8B 100% enantiómero individual, 4,58 minutos de tiempo de retención). Ejemplo 8A: masa MS (ESI) calculada para $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$. Ejemplo 8B: MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

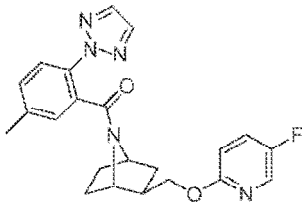
[0362]



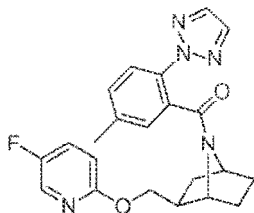
[0363] Se preparó análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-37. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 3 H), 7,38 - 7,11 (m, 3 H), 6,72 (dd, $J = 9,0$, 3 h Hz, 0,5 H), 6,52 (dd, $J = 9,0$, 3,5 Hz, 0,5H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 4,15 - 3,68 (m, 3H), 2,46 - 2,37 (s, 1,6H), 2,32 - 1,78 (m, 4,4 H), 1,72 - 1,22 (m, 4H).

Ejemplo 10A: ((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[0364]



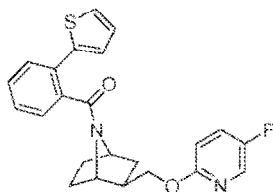
y Ejemplo 10B: ((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.



[0365] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución de SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250 X 20 mm) del Ejemplo 9 (290 mg) usando 60% de CO_2/i -PrOH al 40% como fase móvil para dar el enantiómero A (140 mg, primer enantiómero de elución) y el enantiómero B (134 mg, segundo enantiómero de elución). La pureza enantiomérica se confirmó mediante SFC analítica usando CHIRALPAK AD-H (250x4,6 mm) y una fase móvil de 60% de CO_2 , 40% de i PrOH que contenía 0,3% de i PrNH₂ durante 7 minutos. (Ejemplo 10A: >98% de enantiómero individual, 2,42 minutos de tiempo de retención; Ejemplo 10B> 98% de enantiómero individual, 3,20 minutos de tiempo de retención).

Ejemplo 11: $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona.

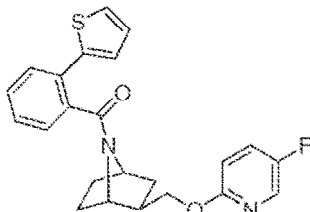
[0366]



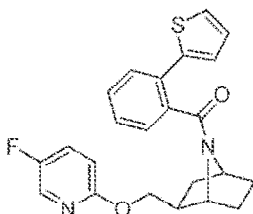
[0367] Se añadió (±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (35 mg, 0,2 mmol) en DCM (2,5 mL) TEA (25 µL, 0,2 mmol)) seguido de cloruro de 2-(tiofen-2-ilo)benzoilo (40 mg, 0,2 mmol) en DCM (2,5 mL). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con DCM (1X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100% en hexanos) dio el compuesto del título (37 mg, 57%). MS (ESI) masa calc. para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 408,1; m/z encontrado 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12A: ((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona.

[0368]



y Ejemplo 12B: ((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona.



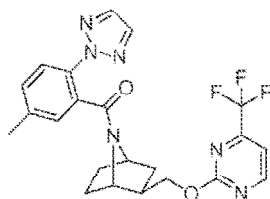
[0369] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución de SFC quiral (CHIRALPAK AS-H 5 µM 250 X 20 mm a 40°C) del Ejemplo 11 usando MeOH 4,2 mL/min con TEA al 0,2%, 37 mL/min CO₂ como fase móvil para dar el enantiómero A (primer enantiómero de elución) y el enantiómero B (segundo enantiómero de elución).

[0370] Ejemplo 12A: MS (ESI) masa calc. para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 408,2; m/z encontrado 409,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 7,97 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,20 (m, 6,5 H), 7,01 (dd, J = 5,0, 3,7 Hz, 1,5 H), 6,71 (dd, J = 9,1, 3,5 Hz, 0,5 H), 6,45 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 0,5 H), 4,83 - 4,63 (m, 1H), 4,18 - 3,38 (m, 3 H), 2,70 - 0,40 (m, 7 H)

[0371] Ejemplo 12B: MS (ESI) masa calc. para C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 408,2; m/z encontrado 409,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 7,97 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,20 (m, 6,5 H), 7,01 (dd, J = 5,0, 3,7 Hz, 1,5 H), 6,71 (dd, J = 9,1, 3,5 Hz, 0,5 H), 6,45 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 0,5 H), 4,83 - 4,63 (m, 1H), 4,18 - 3,38 (m, 3 H), 2,70 - 0,40 (m, 7 H)

Ejemplo 13: (±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0372]



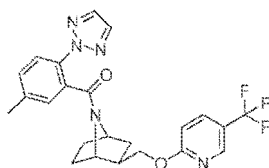
[0373] Etapa A: hidrocloreto de $(\pm)$ -7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilmetanol. Al intermedio B-10 (1,1 g, 4,9 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL). Después de 6 h, la reacción se concentró para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

[0374] Etapa B: $((\pm)$ -2-(hidroximetilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa A en DMF se añadieron TEA, ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico y HATU. Después de 18 h, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La cromatografía en gel de sílice (1-7% de NH₃ 2 M/MeOH en DCM) dio el compuesto del título (371 mg, 46%). MS (ESI) masa calc. para C₁₇H₂ON₄O₂, 312,2; m/z encontrado 313,2 [M+H]⁺.

[0375] Paso C: $(\pm)$ -(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (33 mg, 0,1 mmol) en THF (2 mL) se añadió NaOtBu (16 mg, 0,16 mmol). La reacción se calentó después a reflujo durante 15 minutos y se añadió 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina (19 mg, 0,16 mmol). La reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 h, se enfrió a ta, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄). Purificación por cromatografía en gel de sílice (0,5-4% 2M NH₃ /MeOH en DCM dio el compuesto del título (28 mg, 57%). MS (ESI) masa calc. para C₂₂H₂₁F₃N₆O₂, 457,2; m/z encontrado 458,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 8,82 - 8,72 (m, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 3 H), 7,36 - 7,10 (m, 3 H), 4,85 (m, 1H), 4,47 (t, J = 10,1 Hz, 0,5 H), 4,20 - 3,98 (m, 1,5 H), 3,90 (d, J = 4,7 Hz, 0,5 H), 3,78 (t, J = 4,5 Hz, 0,5 H), 2,51 - 2,20 (m, 3 H), 2,14 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,17 (m, 5H).

Ejemplo 14: $(\pm)$ -(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

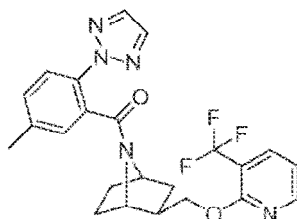
[0376]



[0377] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para C₂₃H₂₂F₃N₅O₂, 457,2; m/z encontrado 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: $(\pm)$ -(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

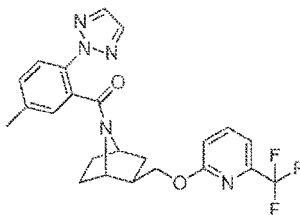
[0378]



[0379] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-3-(trifluorometilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$, 457,2; m/z encontrado 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,36 - 8,26 (m, 1H), 7,91 - 7,69 (m, 4 H), 7,36 - 7,29 (m, 0,5 H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 0,5 H), 6,97 (dd, $J = 7,5,5,1$ Hz, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 0,5 H), 4,25 - 4,06 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 10,9$ Hz, 0,5 H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1,5 H), 2,39 - 2,19 (m, 1,5 H), 2,04 - 1,79 (m, 3H), 1,72 - 1,19 (m, 4H).

Ejemplo 16: ($\pm$)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

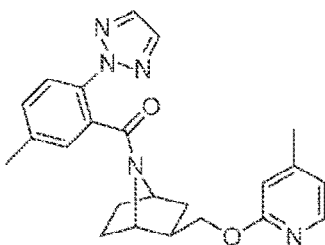
[0380]



[0381] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina. MS (ESI) masa calcificada. para $C_{23}H_{22}F_3NsO_2$, 457,2; m/z encontrado 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,87 - 7,63 (m, 4 H), 7,37 - 7,11 (m, 3 H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 4,20 - 3,84 (m, 2H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (s, 2 H), 2,34 - 2,13 (m, 1H), 2,08 - 1,77 (m, 3H), 1,76 - 1,10 (m, 4H).

Ejemplo 17: ($\pm$)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

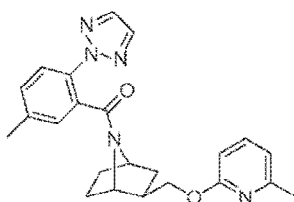
[0382]



[0383] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-4-(metilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,10 - 7,91 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 3,7$ Hz, 2 H), 7,82 - 7,70 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 0,5 H), 7,16 - 7,08 (m, 0,5 H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 0,4 H), 6,59 - 6,45 (m, 0,6 H), 4,68 (q, $J = 4,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,16 - 3,71 (m, 3H), 2,49 - 2,18 (m, 5H), 1,94 - 1,17 (m, 8H).

Ejemplo 18: ($\pm$)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

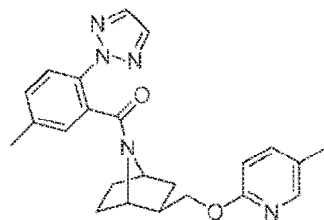
[0384]



[0385] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-6-(metilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,89 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 7,82 - 7,66 (m, 1,5H), 7,61 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 0,5H), 7,43 (ddd, $J = 8,3, 1,9, 0,9$ Hz, 0,5 H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 0,5 H), 6,88 (dd, $J = 16,1, 7,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 6,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 1H), 4,02 - 3,76 (m, 2H), 2,55 - 2,21 (m, 5H), 2,05 - 1,23 (m, 8H).

Ejemplo 19: ($\pm$)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

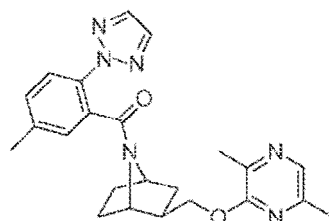
[0386]



[0387] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-5-(metilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,10 - 7,58 (m, 4H), 7,43 - 7,29 (m, 1,5H), 7,26 - 7,11 (m, 1,5H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 4,86 - 4,71 (m, 1H), 4,17 - 3,66 (m, 3 H), 2,46 - 2,38 (s, 1,2 H), 2,31 - 2,14 (m, 3,8H), 2,01 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,18 (m, 6H).

Ejemplo 20: (+)-(2-(((3,6-dimetilpirazina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

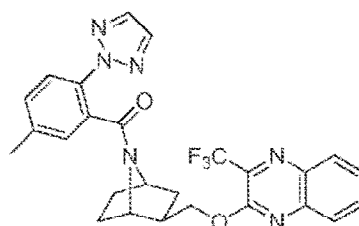
[0388]



[0389] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 3-cloro-2,5-dimetilo-pirazina. M.S. (masa ESI calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 418,2; m/z encontrado 419,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2,5 H), 7,36 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 0,5H), 4,86 - 4,75 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 0,5H), 4,08 (dd, $J = 11,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 1,5 H), 2,48 - 2,34 (m, 6H), 2,34 - 2,13 (m, 3 H), 1,96 - 1,25 (m, 7 H).

Ejemplo 21: (t)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

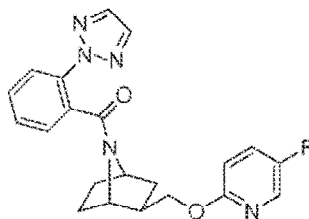
[0390]



[0391] Se preparó análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-3-(trifluorometilo)quinoxalina. MS (ESI) masa calc. para $C_{26}H_{23}F_3N_6O_2$, 508,2; m/z encontrado 509,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,97 - 7,62 (m, 6H), 7,37 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 1H), 4,87 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,5H), 4,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5H), 4,71-4,56 (m, 0,5H), 4,38 - 4,22 (m, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 0,5 H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 2,49 - 2,23 (m, 4 H), 2,05 - 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 22: $(\pm)$ -2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

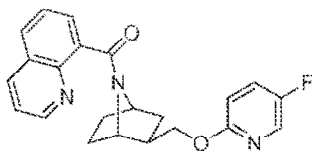
[0392]



[0393] Se preparó análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-1. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}FN_5O_2$, 393,2; m/z encontrado 394,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) 8,02 - 7,78 (m, 4 H), 7,62 - 7,53 (m, 0,5 H), 7,49 - 7,28 (m, 3 H), 7,13 - 7,01 (m, 0,5 H), 6,75 (dd, $J = 9,0$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,51 (dd, $J = 9,0$, 3,6 Hz, 0,5 H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,72 (m, 2H), 2,39 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 23: $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(quinolina-8-ilo)metanona.

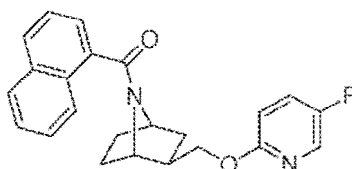
[0394]



[0395] Se preparó análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido quinolina-8-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}FN_3O_2$, 377,2; m/z encontrado 378,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,95 - 8,69 (m, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,3$, 1,8 Hz, 0,4 H), 8,11 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,09 (m, 2,6 H), 6,79 (dd, $J = 9,0$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,25 (s, 0,5 H), 5,08 - 4,96 (m, 1H), 4,29 (s, 0,7 H), 4,13 - 3,94 (m, 1,3 H), 3,65 - 3,45 (m, 1H), 2,47 - 2,02 (m, 2H), 2,02 - 1,30 (m, 5H).

Ejemplo 24: $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(naftalen-1-ilo)metanona.

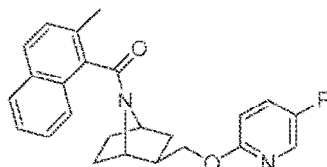
[0396]



[0397] Se preparó análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 1-naftoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_2O_2$, 376,2; m/z encontrado 377,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,10 - 7,95 (m, 1,5 H), 7,92 - 7,83 (m, 1,5 H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,31 (m, 4 H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,0$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,36 - 6,24 (m, 0,5 H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 1H), 4,07 - 3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 0,5 H), 2,27 - 2,00 (m, 1,5 H), 1,89 - 1,37 (m, 5H).

Ejemplo 25: $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(2-metilnaftalen-1-ilo)metanona.

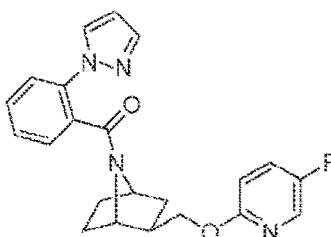
[0398]



[0399] Se preparó análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 2-metilo-1-naftoico. ^1H RMN (CDCl_3): 8,06 - 7,86 (m, 1H), 7,85 - 7,62 (m, 2,6 H), 7,60 - 7,54 (m, 0,2 H), 7,49 - 7,21 (m, 3,4 H), 7,13 (m, 0,8 H), 6,77 (ddd, $J = 12,7, 9,0, 3,6$ Hz, 0,6 H), 6,43 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,2 H), 6,03 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,2 H), 5,11 - 4,99 (m, 0,9 H), 4,38 - 4,09 (m, 1,2 H), 4,08 - 3,82 (m, 0,7 H), 3,69 - 3,43 (m, 1,2 H), 2,58 - 2,27 (m, 3,5 H), 2,23 - 1,97 (m, 1,5H), 1,92 - 1,28 (m, 5H).

Ejemplo 26: $(\pm)$ -2-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

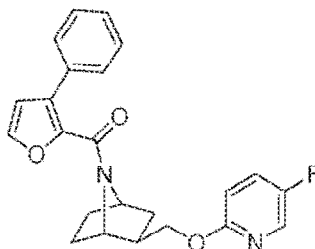
[0400]



[0401] Se preparó análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 2-(1H-pirazol-1-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$, 392,2; m/z encontrado 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3): 7,98 (dd, $J = 8,3, 3,1$ Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,64 - 7,23 (m, 4,5 H), 6,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 0,5 H), 6,71 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,5 H), 6,47 - 6,34 (m, 1,5 H), 4,79 - 4,63 (m, 1H), 4,03 - 3,65 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 0,74 (m, 6H).

Ejemplo 27: $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-fenilfuran-2-ilo)metanona.

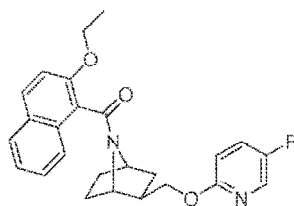
[0402]



[0403] Se preparó análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 3-fenilfuran-2-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 392,2; m/z encontrado 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CDCl_3): 8,05 - 7,82 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 7 H), 6,77 - 6,40 (m, 2H), 4,85 - 4,61 (m, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 0,5H), 4,24 - 4,08 (m, 0,5H), 4,06 - 3,76 (m, 2H), 2,32 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 0,83 (m, 6H).

Ejemplo 28: $(\pm)$ -2-(2-etoxinaftalen-1-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

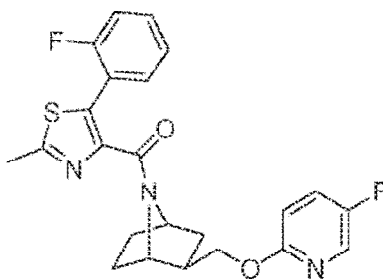
[0404]



[0405] Se preparó análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 2-metoxi-1-naftoico. MS (ESI masa calculada para $C_{25}H_{25}FN_2O_3$, 420,2; m/z 421,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,03 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,2H), 7,95 (dd, $J = 8,1, 3,1$ Hz, 0,5H), 7,86 - 7,70 (m, 2,6H), 7,69 - 7,63 (m, 0,3H), 7,60 - 7,55 (m, 0,3H), 7,50 - 7,00 (m, 4,2 h), 6,76 (ddd, $J = 9,3, 6,1, 3,6$ Hz, 0,5H), 6,44 (dd, $J = 9,0, 3,5$ Hz, 0,2H), 6,03 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,2H), 5,08 - 4,97 (m, 1H), 4,35 - 3,92 (m, 3,3h), 3,91- 3,76 (m, 0,5H), 3,68 - 3,52 (m, 1,2H), 2,44 - 2,27 (m, 0,8H), 2,20 - 1,93 (m, 2H), 1,85 - 1,18 (m, 7,2H).

Ejemplo 29: (+)-(5-(2-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

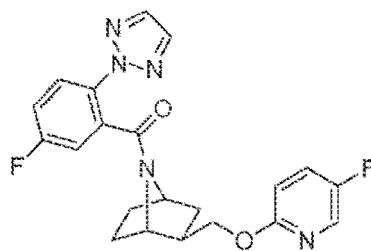
[0406]



[0407] Preparado análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 5-(2-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-carboxílico. MS (ESI masa calc. para $C_{23}H_{21}F_2N_3O_2S$, 441,2; m/z 442,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,36-7,09 (m, 3,5H), 7,04 (ddd, $J = 9,8, 8,5, 1,2$ Hz, 0,5H), 6,66 (ddd, $J = 15,9, 9,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 0,5H), 4,07 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 2,74 (s, 1,5H), 2,42 (s, 1,5H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,89 - 1,57 (m, 2H), 1,54 - 1,24 (m, 3,5H), 0,92 - 0,81 (m, 0,5H).

Ejemplo 30: (+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

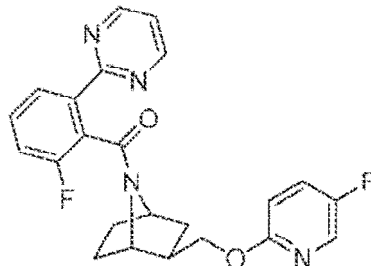
[0408]



[0409] Preparado análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,98 (dd, $J = 7,4, 3,0$ Hz, 1H), 7,86 (ddd, $J = 21,7, 8,9, 4,7$ Hz, 1H), 7,81- 7,75 (m, 1,5H), 7,38 - 7,03 (m, 3,5H), 6,72 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,5H), 6,52 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,5H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 2,34 - 2,15 (m, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 1H), 1,74 - 1,20 (m, 5H).

Ejemplo 31: ($\pm$)-(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

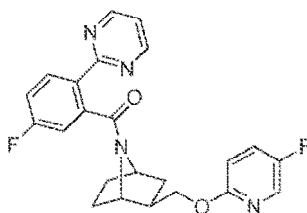
[0410]



[0411] Preparado análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-6. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$, 422,2; m/z encontrado 423,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,93-8,61 (m, 1,8H), 8,15 - 7,92 (m, 1,6H), 7,56 - 7,05 (m, 4,3H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 0,3H), 6,73 (ddd, J = 8,9, 5,2, 3,5 Hz, 0,6H), 6,59 - 6,35 (m, 0,4H), 4,99 - 4,79 (m, 1H), 4,31 (t, J = 9,9 Hz, 0,3H), 4,25 - 3,63 (m, 2,7H), 2,47 -1,11 (m, 7H).

Ejemplo 32: ($\pm$)-(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

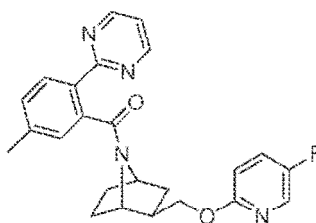
[0412]



[0413] Preparado análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$, 422,2; M/z 423,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 20,6, 8,7, 5,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1,5H), 7,13 - 6,99 (m, 1,5H), 6,72 (dd, J = 9,0, 3,5 Hz, 0,5H), 6,52 (dd, J = 9,0, 3,5 Hz, 0,5H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 4,25 - 3,91 (m, 2H), 3,91- 3,78 (m, 1H), 2,39 - 2,15 (m, 1H), 2,08 -1,13 (m, 6H).

Ejemplo 33: ($\pm$)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

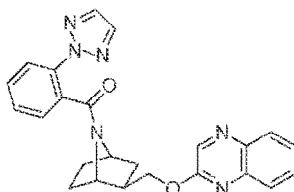
[0414]



[0415] Preparado análogamente al Ejemplo 22 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418,2; m/z encontrado 419,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,81-8,68 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 9,9, 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 1,5H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1,5H), 6,73 (dd, J = 9,1, 3,6 Hz, 0,5H), 6,52 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 0,5H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,21 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 2,42 (s, 1,6H), 2,35 - 2,10 (m, 1H), 2,07 -1,81 (m, 2,4H), 1,81-1,16 (m, 5H).

Ejemplo 34: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalin-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0416]

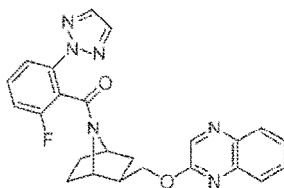


[0417] Etapa A: $(\pm)$ -2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilmetoxi)quinoxalina. Al intermedio B-10 (240 mg, 1,1 mmol) en THF (4 mL) se añadió NaOtBu (130 mg, 1,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 15 min y se añadió 2-cloroquinoxalina (207 mg, 1,3 mmol). Después de 45 min, la reacción se enfrió a T_a y se añadió 1/2 saturada de NH₄Cl (ac). La solución se hizo ligeramente básica con Na₂CO₃ al 5% (ac) y se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄). El compuesto resultante se trató con TFA en DCM. Después de completarse la reacción, la reacción se concentró, se neutralizó con Na₂CO₃ al 5% y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-7% (2M NH₃ en MeOH)/DCM) dio el compuesto del título (208 mg, 78%). MS (ESI) masa calc. para C₁₅H₁₇N₃O, 255,1; m/z encontrado 256,2 [M+H]⁺.

[0418] Etapa B: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado de manera análoga al Ejemplo 7 sustituyendo el ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con intermedio A-1 $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano con el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para C₂₄H₂₂N₆O₂, 426,2; m/z encontrado 427,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): 8,49 (s, 0,5H), 8,31- 8,21 (s, 0,5H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 3,4H), 7,75 - 7,66 (m, 1,1H), 7,65 - 7,50 (m, 1,7H), 7,50 - 7,39 (m, 1,1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 0,7H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 2,46 - 2,23 (m, 1,7H), 2,07 - 1,83 (m, 1,3H), 1,82 - 1,29 (m, 4H).

Ejemplo 35: $(\pm)$ -(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

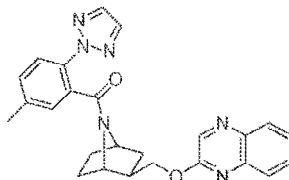
[0419]



[0420] Preparado análogamente al Ejemplo 34 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para C₂₄H₂₁FN₆O₂, 444,2; m/z encontrado 445,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 8,52 - 8,47 (m, 0,5H), 8,27 - 8,21 (m, 0,4H), 8,07 - 7,95 (m, 1H), 7,91 - 7,09 (m, 7,8H), 6,72 - 6,63 (m, 0,3H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 4,63 - 4,54 (dd, J = 10,7, 9,1 Hz, 0,5H), 4,46 - 4,29 (m, 1H), 4,20 - 4,4 (m, 0,5H), 3,96-3,76 (m, 1H), 2,51 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,19 (m, 5H).

Ejemplo 36: $(\pm)$ -(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

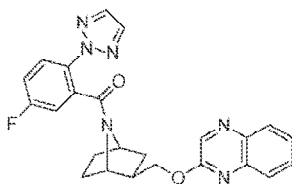
[0421]



[0422] Preparado análogamente al Ejemplo 34 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-37. MS (ESI) masa calc. para $C_{25}H_{24}N_6O_2$, 440,2; m/z encontrado 441,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,49 (s, 0,5H), 8,26 (s, 0,5H), 8,03 (ddd, $J = 8,3, 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,90 - 7,74 (m, 3H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,59 (dddd, $J = 8,3, 7,0, 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 8,3, 1,9, 0,9$ Hz, 0,6H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1,4H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,46 - 3,98 (m, 2H), 3,91 - 3,72 (m, 1H), 2,47 - 2,20 (m, 4H), 2,05 - 1,22 (m, 6H).

Ejemplo 37: $(\pm)$ -(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-metanona.

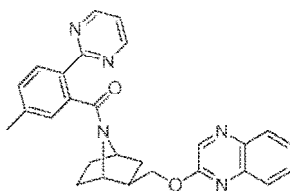
[0423]



[0424] Preparado análogamente al Ejemplo 34 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_6O_2$, 444,2; m/z encontrado 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,55 - 8,44 (m, 0,5H), 8,36 - 8,23 (m, 0,5H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,90 - 7,55 (m, 5H), 7,49 - 7,09 (m, 3H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,50 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,7 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 10,0, 5,0$ Hz, 1H), 2,48 - 2,25 (m, 1H), 2,09 - 1,88 (m, 1H), 1,82 - 1,31 (m, 5H).

Ejemplo 38: $(\pm)$ -(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

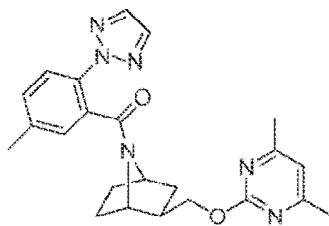
[0425]



[0426] Preparado análogamente al Ejemplo 34 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-34. MS (ESI) masa calc. para $C_{27}H_{25}N_5O_2$, 451,2; m/z encontrado 452,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,87 - 8,79 (m, 1H), 8,75 - 8,68 (m, 1H), 8,49 (s, 0,5H), 8,27 (s, 0,5H), 8,14 - 7,98 (m, 2H), 7,85 (ddd, $J = 16,5, 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 - 7,6b (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 0,5H), 7,24 - 7,19 (m, 0,5 H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,52 - 4,07 (m, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 2,51 - 2,20 (m, 2,6H), 2,08-1,83 (m, 1,4H), 1,81- 1,12 (m, 6H).

Ejemplo 39: $(\pm)$ -(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[0427]

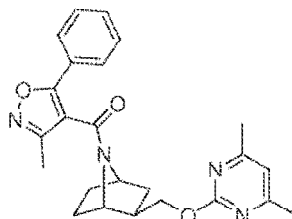


[0428] Etapa A: $(\pm)$ -2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Preparado análogamente al Ejemplo 34 sustituyendo 2-cloroquinoxalina con 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. ^1H RMN ($CDCl_3$): 6,65 (s, 1H), 4,21-3,99 (m, 2H), 3,74 - 3,56 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,14 (ddd, $J = 9,0, 5,1, 3,7$ Hz, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 2H).

[0429] Etapa B: $(\pm)$ -2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado de manera análoga al Ejemplo 7 sustituyendo el ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico y $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano con el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) calculado en masa. para $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 418,2; m/z encontrado 419,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,83 - 7,70 (m, 2,5H), 7,35 - 7,10 (m, 2,5H), 6,71 - 6,65 (m, 1H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 10,5, 8,8$ Hz, 0,5H), 4,14 - 3,89 (m, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 0,5H), 2,48 - 2,18 (m, 7,5H), 2,07 - 1,83 (m, 2,5H), 1,79 - 1,18 (m, 6H).

Ejemplo 40: $(\pm)$ -2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-metilo-5-fenilisoxazol-4-ilo)metanona.

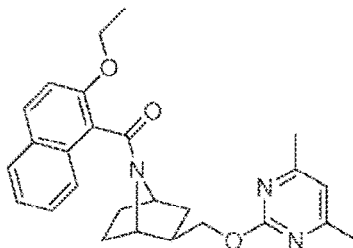
[0430]



[0431] Preparado análogamente al Ejemplo 39 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 3-metilo-5-isoxazol-4-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{26}N_4O_3$, 418,2; m/z encontrado 419,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,67 (m, 2H), 7,50 - 7,31 (m, 3H), 6,69 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 10,8, 5,1$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 10,8, 9,2$ Hz, 0,5H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,5H), 3,64 - 3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 1,4H), 2,49 (s, 1,6H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,29 - 2,7 (m, 1H), 1,90 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,06 (m, 3H), 0,76 - 0,53 (m, 1H).

Ejemplo 41: $(\pm)$ -2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(2-etoxinaftaleno-1-ilo)metanona.

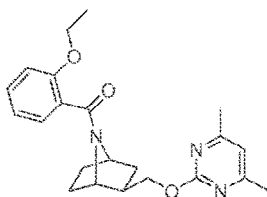
[0432]



[0433] Preparado análogamente al Ejemplo 39 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 2-etoxi-1-naftoico. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,91-7,70 (m, 2,5H), 7,67 - 7,54 (m, 0,5H), 7,49 - 7,38 (m, 0,8H), 7,37 - 7,28 (m, 0,8H), 7,27 - 7,16 (m, 0,9H), 7,10 - 7,02 (m, 0,5H), 6,70 (s, 0,2H), 6,65 (s, 0,5H), 6,53 (s, 0,3H), 5,09 - 4,95 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 0,5H), 4,28 - 3,87 (m, 3,3H), 3,79 - 3,55 (m, 1,2H), 2,46 - 2,35 (m, 4,5H), 2,28 (s, 1,5H), 2,21 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,51 (m, 3,5H), 1,51 - 1,24 (m, 4,5H).

Ejemplo 42: $(\pm)$ -2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(2-etoxifenilo)metanona.

[0434]

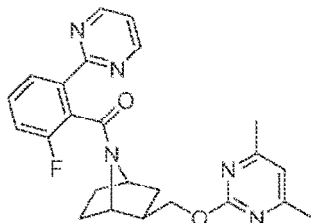


[0435] Preparado análogamente al Ejemplo 39 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 2-etoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{27}N_3O_3$, 381,2; m/z encontrado 382,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 0,5H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 6,72 - 6,63 (m, 1,5H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 10,6, 8,7$ Hz, 0,5H), 4,14 - 3,71 (m, 4,5H), 2,45 - 2,16 (m,

6,5H), 2,06 - 1,82 (m, 1,5H), 1,82 - 1,28 (m, 8H).

Ejemplo 43: ($\pm$)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

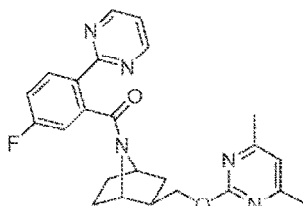
[0436]



[0437] Preparado análogamente al Ejemplo 39 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_5O_2$, 433,2; m/z encontrado 434,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,02-8,90 (m, 0,7H), 8,82 - 8,65 (m, 1,3H), 8,14 - 7,95 (m, 1H), 7,58-7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,07 (m, 1,7H), 6,97 - 6,86 (m, 0,3H), 6,75 - 6,51 (m, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 1H), 4,55 (dd, $J = 10,3,9,0$ Hz, 0,25H), 4,36 (dd, $J = 10,6, 8,9$ Hz, 0,25H), 4,21 - 3,78 (m, 2,5H), 2,48 - 1,17 (m, 13H).

Ejemplo 44: ($\pm$)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

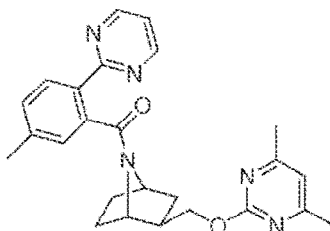
[0438]



[0439] Preparado análogamente al Ejemplo 39 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_5O_2$, 433,2; m/z encontrado 434,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,88 - 8,78 (m, 1H), 8,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 0,5H), 8,22 - 8,16 (m, 0,5H), 7,29 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,40 (t, $J = 9,7$ Hz, 0,5H), 4,25 (t, $J = 10,8$ Hz, 0,5H), 4,05 (dd, $J = 10,2, 6,2$ Hz, 0,5H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 0,5H), 2,45 - 2,21 (m, 7H), 2,05 - 1,87 (m, 1H), 1,81 - 1,30 (m, 5H).

Ejemplo 45: ($\pm$)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

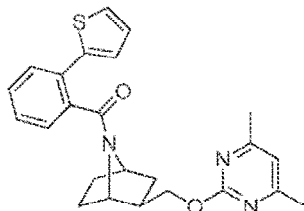
[0440]



[0441] Preparado análogamente al Ejemplo 39 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{25}H_{27}N_5O_2$, 429,2; m/z encontrado 430,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 13,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,10 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,41 (dd, $J = 10,4, 8,8$ Hz, 0,5H), 4,20 (t, $J = 10,6$ Hz, 0,5H), 4,07 - 3,94 (m, 1,5H), 3,80 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,5H), 2,49 - 2,19 (m, 7H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,47 (m, 4,5 H), 1,45 - 1,29 (m, 1,5H).

Ejemplo 46: $(\pm)$ -2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona.

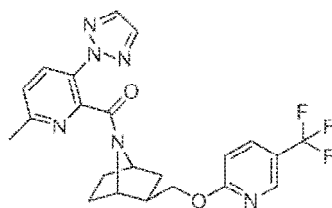
[0442]



[0443] Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 sustituyendo $(\pm)$ -2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano con $(\pm)$ -2-(((2-ilo 4,6-dimetilpirimidin)oxi)metilo)-7-arabicyclo[2.2.1]heptano. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{25}N_3O_2S$, 419,2; m/z encontrado 420,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,55 - 6,83 (m, 7H), 6,75 - 6,62 (m, 1H), 4,87 - 4,62 (m, 1H), 4,09 - 3,38 (m, 3H), 2,54 - 2,32 (m, 6H), 2,32 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 0,87 (m, 6H).

Ejemplo 47: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0444]

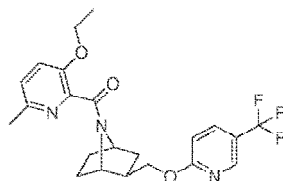


[0445] Etapa A: $(\pm)$ -2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Preparado análogamente al Ejemplo 49 sustituyendo el 5-bromo-2-fluoropiridina con 5-2-fluoro (trifluorometilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{13}H_{15}F_3N_2O$, 272,1; m/z encontrado 273,1, $[M+H]^+$.

[0446] Etapa B: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico y (1S,2R,4R)-terc-butilo-2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato y con el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$, 458,2; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,47-8,37 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 0,5 H), 7,22 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 0,5H), 6,88 - 6,82 (m, 0,5H), 6,69 - 6,59 (m, 0,5H), 4,93 - 4,81 (m, 1H), 4,39-4,18 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (s, 1,2H), 2,39 - 2,22 (m, 2,8H), 2,11 - 1,33 (m, 6H).

Ejemplo 48: $(\pm)$ -(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0447]

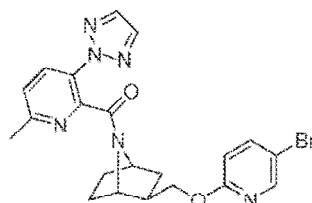


[0448] Preparado análogamente al Ejemplo 47 sustituyendo ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 3-etoxi-6 metilpicolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$, 435,2; m/z encontrado 436,2 $[M+H]^+$. ^1H

RMN (CDCl₃): 8,43 - 8,35 (m, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,5H), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,5H), 4,92 - 4,86 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 3,83 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,52 - 2,47 (s, 1,5H), 2,41 - 2,32 (m, 0,5H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,62 - 1,41 (m, 3H), 1,37 (dt, *J* = 11,8, 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 49: (±)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0449]

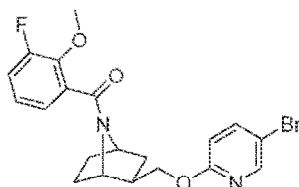


[0450] Etapa A: (±)-2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Al intermedio B-10 (175 mg, 0,8 mmol) en DMF (3,5 mL) a 0°C se añadió NaH (60% en peso en aceite mineral, 37 mg, 0,9 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota fluoropiridina 5-bromo-2-(190 mg, 1,1 mmol) en DMF (0,5 mL) y se eliminó el baño de hielo a 0°C. Después de 2 h, se añadió salmuera y la reacción se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄) para dar un aceite claro que se trató con TFA y DCM (1: 1, 10 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró, se disolvió en DCM y se neutralizó con Na₂CO₃ al 5% (ac). Los orgánicos combinados se extrajeron con DCM (3X) y se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para C₁₂H₁₅BrN₂O, 282,0; m/z encontrado 283,1, 285,1 [M+H]⁺, RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,17 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,65 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,45 - 1,13 (m, 3H), 0,95 - 0,76 (m, 1H).

[0451] Etapa B: Preparado de manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo el ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico y (1S,2R,4R)-terc-butilo-2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano 7-carboxilato con el compuesto del título de la Etapa A. EM (ESI) calculado en masa. para C₂₁H₂₁BrN₆O₂, 468,1; m/z encontrado 469,1, 471,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,4H), 8,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 0,6H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 0,4H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 0,4H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 0,6H), 7,33 - 7,29 (m, 0,4H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,4H), 6,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,6H), 4,84 (dd, *J* = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,04 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 2,62 (s, 1,3H), 2,38 - 2,17 (m, 2,7H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,40 (m, 4H).

Ejemplo 50: (±)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona.

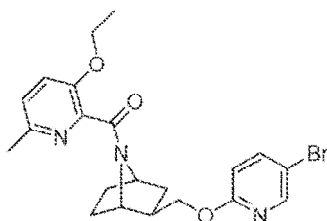
[0452]



[0453] Preparado análogamente al Ejemplo 49 sustituyendo ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para C₂₀H₂₀BrFN₂O₃, 434,1; m/z encontrado 435,1, 437,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 8,19 - 8,12 (m, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 26,6, 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 6,96 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 0,5H), 6,85 - 6,81 (m, 0,5H), 6,69 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 0,5H), 6,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,5H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,17 - 4,6 (m, 1H), 4,03 - 3,86 (m, 4H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 1,40 (m, 6H).

Ejemplo 51: (±)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona.

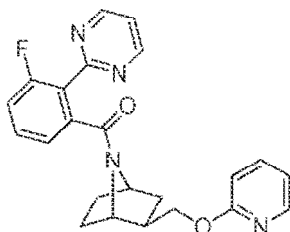
[0454]



[0455] Preparado análogamente al Ejemplo 49 sustituyendo ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 3-etoxi-6 metilpicolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{24}BrN_3O_3$, 445,1; m/z encontrado 446,1, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,61 (ddd, $J = 19,5, 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 0,5H), 6,47 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 0,5H), 4,90 - 4,84 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 4,09 - 3,82 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 2,50 (s, 1,4H), 2,38 - 2,25 (m, 2,6H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,40 (m, 4H), 1,60 - 1,40 (m, 3H), 1,36 (dt, $J = 7,8, 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 52: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

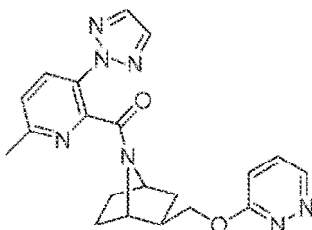
[0456]



[0457] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico y el intermedio B-9 con intermedio B-10. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_4O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,81 (dd, $J = 18,0, 4,9$ Hz, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 8,0, 5,1$ Hz, 0,5H), 7,28 - 7,22 (m, 1,5H), 7,21 - 7,08 (m, 1,5H), 7,05 - 6,96 (m, 0,5H), 6,88 (dddd, $J = 13,2, 7,1, 5,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,71 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 0,5H), 6,61 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 0,5H), 4,70 - 4,61 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 2H), 2,26 (ddt, $J = 15,3, 8,3, 4,5$ Hz, 1H), 1,93 - 1,27 (m, 6H).

Ejemplo 53: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridazin-3-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0458]

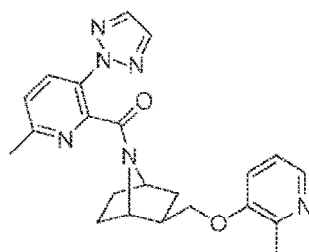


[0459] Etapa A: $(\pm)$ -terc-butilo 2-((piridazin-3-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-10 (266 mg, 1,2 mmol) en THF (4 mL) a 0°C se añadió NaH (60% en peso en aceite mineral, 70 mg, 1,8 mmol). Después de 15 min, se añadió 3-cloropiridazina (160 mg, 1,4 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 18 h, se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-30% EtOAc en heptano) dio el compuesto del título (300 mg, 90%). MS (ESI) masa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_3$, 305,2; m/z encontrado 306,0 $[M+H]^+$.

[0460] Etapa B: $(\pm)$ -2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Al compuesto del título de la Etapa A (300 mg, 1 mmol) se añadió 6 N HCl en iPrOH (1 mL) de 1,4-dioxano (3 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 3 h, se enfrió a ta y se concentró para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_{15}N_3O$, 205,1; m/z encontrado 206,0 $[M+H]^+$.

[0461] Etapa C: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Se añadió a 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico (270 mg, 1,3 mmol) en DMF (3 mL) DIPEA (630 μ L, 3,6 mmol), HBTU (590 mg, 1,5 mmol) y el compuesto del título de la Etapa B (250 mg, 1 mmol). Después de agitarse durante la noche, se añadió $NaHCO_3$ saturado (ac) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía de fase inversa dio el material que se trituró con Et_2O /pentan para dar el compuesto del título (115 mg, 28%) como un sólido beige. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,2; m/z encontrado 392,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,91 (dd, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 8,23 - 8,04 (m, 3H), 7,69 - 7,52 (m, 1,5H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,5H), 7,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,5H), 4,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,5H), 3,79 (d, $J = 4,3$ Hz, 0,5H), 2,58 (s, 1,5H), 2,46 - 2,24 (m, 1H), 2,06 (s, 1,5H), 1,81 - 1,34 (m, 6H).

Ejemplo 54: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((2-metilpiridin-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.



[0463] Etapa A: $(\pm)$ -terc-butilo-2-(((metilsulfonilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio TEA (545 mg, 2,4 mmol) se añadió en DCM (12 mL) a 0°C B-10 (333 μ L, 2,4 mmol) seguido de $MsCl$ (190 μ L, 2,4 mmol). Después de 2 h, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título (650 mg, 89%) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{23}NO_5S$, 305,1; m/z encontrado 249,9 $[M-55]^+$.

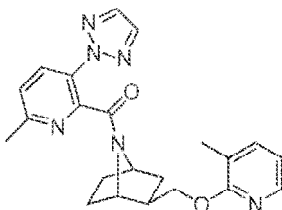
[0464] Etapa B: $(\pm)$ -terc-butilo 2-(((2-metilpiridin-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A 2-metilpiridina-3-ol en DMF se le añadió KOH. La solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, a continuación, el compuesto del título de la Etapa A se añadió y la reacción se calentó a 80°C. Después de 5 h, se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-7% de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (201 mg, 90%). MS (ESI) masa calc. para $C_{18}H_{26}N_2O_3$, 318,2; m/z encontrado 319,0 $[M + 1]^+$.

[0465] Etapa C: $(\pm)$ -2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Preparado análogamente al ejemplo 53 Etapa B sustituyendo $(\pm)$ -terc-butilo 2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato con $(\pm)$ -terc-butilo 2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. MS (ESI) masa calc. para $C_{13}H_{18}N_2O$, 218,1; m/z encontrado 219,1 $[M + 1]^+$.

[0466] Etapa D: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al ejemplo 53 Etapa C sustituyendo hidrocloreto de $(\pm)$ -2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano con $(\pm)$ -2-(((2-metilpiridin-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-D_6$): 8,22 - 7,92 (m, 4H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,3H), 7,45 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,10 (m, 1,7H), 4,60 - 4,57 (m, 1H), 3,92 - 3,67 (m, 3H), 2,57 (s, 0,9H), 2,42 - 2,18 (m, 1,9H), 2,08 (s, 2,1H), 1,95 (s, 2,1 H), 1,80 - 1,31 (m, 6H).

Ejemplo 55: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0467]



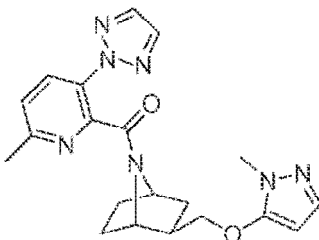
[0468] Etapa A: (+)-terc-butilo 2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogo al Ejemplo 7 Etapa A Procedimiento A sustituyendo PBU₃ con PPH₃, DEAD con DIAD, 5-fluoropiridina-2(1H)-ona con 3-metilpiridina-2-ol y la realización de la reacción a ta. MS (ESI) masa calc. para C₁₈H₂₆N₂O₃, 318,2; m/z encontrado 319,0 [M+H]⁺.

[0469] Etapa B: (+)-2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano. Preparado análogamente al Ejemplo 53 Etapa B sustituyendo (+)-terc-butilo 2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-carboxilato con (+)-terc-butilo 2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-carboxilato. MS (ESI) masa calc. para C₁₃H₁₈N₂O, 218,1; m/z encontrado 219,0 [M+H]⁺.

[0470] Etapa C: (+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 53 Etapa C sustituyendo (+)-2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano con (+)-2-(((2-metilpiridin-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano. MS (ESI) masa calc. para C₂₂H₂₄N₆O₂, 404,2; m/z encontrado 405,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 56: (+)-(2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0471]



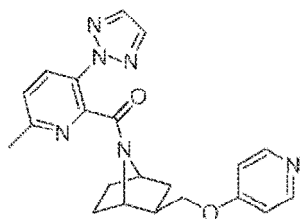
[0472] Etapa A: (+)-terc-butilo 2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado de manera análoga al Ejemplo 7 Etapa A Procedimiento A sustituyendo THF con PhCH₃ y 5-fluoropiridina-2(1H)-ona con 1-metilo-1H-pirazol-5-ol. MS (ESI) masa calc. para C₁₆H₂₅N₃O₃, 307,2; m/z encontrado 308,0 [M+H]⁺.

[0473] Etapa B: (+)-2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano. Preparado análogamente al ejemplo 53 Etapa B sustituyendo (+)-terc-butilo 2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-carboxilato el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para C₁₁H₁₇N₃O, 207,1; m/z encontrado 208,0 [M+H]⁺.

[0474] Etapa C: (+)-(2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 53 Etapa C sustituyendo (+)-2-((piridazina-3-iloxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano con el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para C₂₀H₂₃N₇O₂, 393,2; m/z encontrado 394,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-D₆): 8,18 - 8,05 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 0,4H), 7,19 (d, J = 1,7 Hz, 0,6H), 5,70 (d, J = 1,8 Hz, 0,4H), 5,59 (d, J = 1,8 Hz, 0,6H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 3H), 3,57 (s, 1,2H), 3,34 (s, 1,8H), 2,58 (s, 1,2H), 2,39 - 2,17 (m, 2,8H), 1,87-1,27 (m, 6H).

Ejemplo 57: (+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-4-iloxi)metilo)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

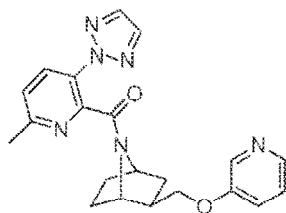
[0475]



[0476] Preparado análogamente al Ejemplo 54 sustituyendo 2-metilpiridina-3-ol con piridina-4-ol. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,8H), 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1,2H), 8,20 - 8,02 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,6H), 7,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 0,8H), 6,88 (d, $J = 6,2$ Hz, 1,2H), 4,64 - 4,51 (m, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 2,4H), 3,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,6H), 2,57 (s, 1,2H), 2,39 - 2,20 (m, 1H), 2,04 (s, 1,8H), 1,87 - 1,30 (m, 6H).

Ejemplo 58: ($\pm$)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-3-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

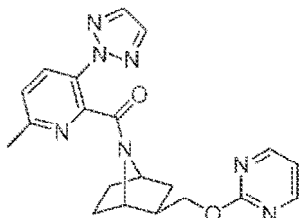
[0477]



[0478] Preparado análogamente al Ejemplo 54 sustituyendo 2-metilpiridina-3-ol con piridina-3-ol. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,33 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,4H), 8,21 a 8,05 (m, 4,6H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4H), 7,46 - 7,25 (m, 2,6H), 4,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 2,4H), 3,77 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,6H), 2,57 (s, 1,2H), 2,38-2,18 (m, 1H), 2,02 (s, 1,8H), 1,85 - 1,31 (m, 6H).

Ejemplo 59: ($\pm$)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

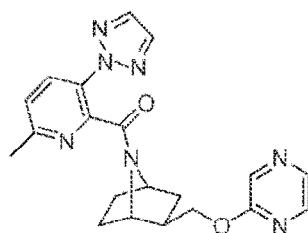
[0479]



[0480] Preparado de manera análoga al Ejemplo 53 sustituyendo 2-cloropiridazina con 2-cloropirimidina. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,2; m/z encontrado 392,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,8H), 8,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1,2H), 8,22 - 8,02 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,6H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 4,59 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,6 H), 4,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,4H), 4,24 - 4,4 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,4H), 3,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,6H), 2,58 (s, 1,2H), 2,39 - 2,21 (m, 1H), 2,11 (s, 1,8H), 1,86 - 1,29 (m, 6H).

Ejemplo 60: ($\pm$)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirazina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

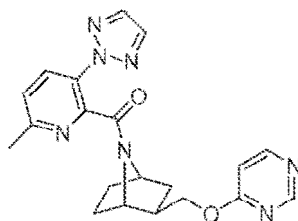
[0481]



[0482] Preparado de manera análoga al Ejemplo 53 sustituyendo 2-cloropiridazina con 2-pirazina. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,2; m/z encontrado 392,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-4-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

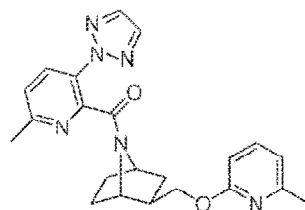
[0483]



[0484] Preparado análogamente al Ejemplo 55 sustituyendo 3-metilpiridina-2-ol con pirimidina-4-ol. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,2; m/z encontrado 392,2 $[M+H]^+$. El producto está presente como una mezcla de conformeros (relación ca. 50:50) ^1H RMN (300 MHz, DMSO) 8,84 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,53 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 8,49 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 8,22 - 8,01 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 7,00 (d, $J = 5,7$ Hz, 0,5H), 6,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 4,58 (t, $J = 3,7$ Hz, 0,5H), 4,53 (d, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 4,25 - 4,04 (m, 2H), 3,85 (t, $J = 3,7$ Hz, 0,5H), 3,75 (d, $J = 3,9$ Hz, 0,5H), 2,57 (s, 1,5H), 2,40 - 2,16 (m, 1H), 2,12 (s, 1,5H), 1,85 - 1,31 (m, 6H).

Ejemplo 62: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

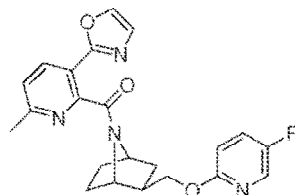
[0485]



[0486] Preparado análogamente al Ejemplo 55 sustituyendo 3-metilpiridina-2-ol con 6-metilpiridina-2-ol. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 1,5H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 6,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 6,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 6,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 6,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 4,58 (t, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 4,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5H), 4,16 - 3,95 (m, 2H), 3,83 (t, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 3,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 2,58 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 2,33 - 2,14 (m, 1H), 2,11 (s, 1,5H), 1,85 - 1,31 (m, 6H).

Ejemplo 63: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

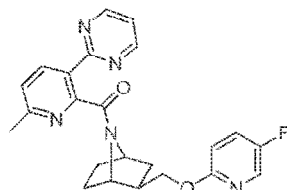
[0487]



[0488] Preparado análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 con intermedio A-43. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_4O_3$, 408,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

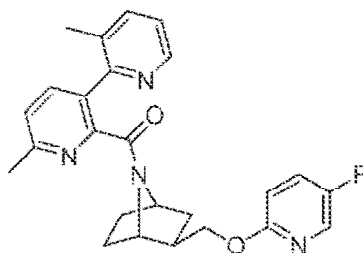
[0489]



[0490] Preparado análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 con ácido 6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{22}FN_5O_2$, 419,2; m/z encontrado 420,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-D_6$): 8,91 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,8H), 8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 1,2H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,22 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,4 H), 8,13 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,6 H), 7,76 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 1,4H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,6H), 6,94 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,4H), 6,75 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,6H), 4,59 (t, $J = 4,1$ Hz, 0,6H), 4,56 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,4H), 4,16 (dd, $J = 14,6$, 6,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,87 (br s, 0,4 H), 3,76 (d, $J = 3,9$ Hz, 0,6 H), 2,56 (s, 1,2 H), 2,39 - 2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 1,8 H), 1,91 - 1,32 (m, 6H).

Ejemplo 65: (+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

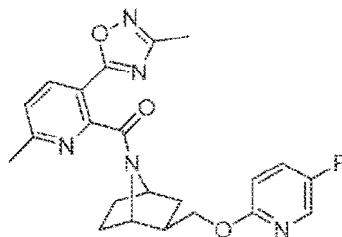
[0491]



[0492] Se preparó análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 con ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{25}H_{25}FN_4O_2$, 432,2; m/z encontrado 433,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-D_6$): 8,33 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 3 H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5 H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,6$, 4,8 Hz, 0,5 H), 6,85 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,80 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5H), 4,39 (brs, 0,5H), 4,35 (d, $J = 4,1$ Hz, 0,5H), 4,19 (t, $J = 10,3$ Hz, 0,5H), 4,04 (dd, $J = 10,4$, 5,2 Hz, 0,5 H), 3,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 H), 3,85 (t, $J = 4,0$ Hz, 0,5 H), 3,75 - 3,53 (m, 1H), 2,56 (s, 1,5 H), 2,22 2,17 (m, 3,5 H), 2,11 (s, 1,5 H), 1,90 - 1,81 (m, 0,5 H), 1,79 - 1,17 (m, 6H).

Ejemplo 66: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

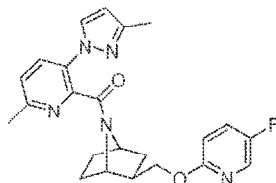
[0493]



[0494] Se preparó análogamente al Ejemplo 7, sustituyendo el intermedio A-21 con ácido 6-metilo-3-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3$, 423,2; m/z encontrado 424,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,4 H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,6 H), 8,14 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,4 H), 8,10 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,6 H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H), 6,95 (dd, $J = 3,6$, 9,2 Hz, 0,4H), 6,72 (dd, $J = 3,6$, 9,2 Hz, 0,6H), 4,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,6H), 4,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 0,4H), 4,16 - 3,92 (m, 2H), 3,81 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,4H), 3,73 (d, $J = 4,6$ Hz, 0,6H), 2,60 (s, 1,2H), 2,41 (s, 1,2H), 2,38 (s, 1,8 H), 2,37 - 2,19 (m, 1H), 2,18 (s, 1,8 H), 1,90 - 1,30 (m, 6H).

Ejemplo 67: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

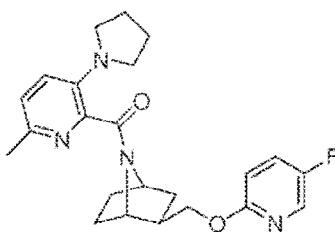
[0495]



[0496] Se preparó análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 con ácido 6-metilo-3-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_2$, 421,2; m/z encontrado 422,2 $[M+H]^+$. MP = 123,2°C.

Ejemplo 68: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0497]



[0498] Etapa A: 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolinonitrilo. A 2-bromo-6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina (720 mg, 3,7 mmol), pirrolidina (450 μ L, 5,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 11% en moles), XPhos (122 mg, 25% en moles) y Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,3 mmol) en un tubo sellado se añadió $PhCH_3$. El recipiente se selló y se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la reacción se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc en DCM) dio el compuesto del título (186 mg, 27%).

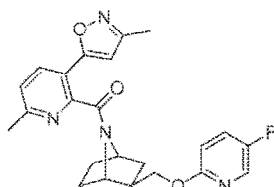
[0499] Etapa B: Ácido 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolínico. Al compuesto del título de la Etapa A (162 mg, 0,9 mmol) en EtOH (2,6 mL) se añadió 4 M KOH (650 μ L, 2,6 mmol). La reacción se calentó entonces a 90°C durante 18 h. Se añadió 4 M KOH adicional (1,5 mL, 6 mmol) y se continuó calentando durante la noche. La reacción se enfrió luego a ta, se acidificó con 1N HCl (ac), se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

[0500] Etapa C: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona Se preparó análogamente al Ejemplo 7, sustituyendo el intermedio A-9 con el compuesto

del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, 410,2; m/z encontró 411,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,14 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,5 H), 8,10 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,5 H), 7,68 - 7,38 (m, 2H), 6,92 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,71 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5 H), 4,66 (br s, 0,5 H), 4,60 (ancho s, 0,5 H), 4,08 - 3,01 (m, 7 H), 2,45 (s, 1,5 H), 2,40 - 2,01 (m, 2,5 H), 1,94 - 1,30 (m, 10 H).

Ejemplo 69: # ($\pm$)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3)-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

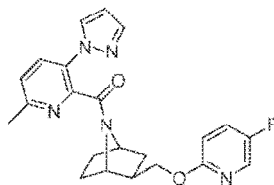
[0501]



[0502] Se preparó análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el intermedio A-21 con ácido 6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_3$, 422,2; m/z encontrado 423,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,11 (dt, $J = 10,0$, 5,4 Hz, 2H), 7,77 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H), 6,94 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,4H), 6,70 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,6H), 6,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,6H), 4,61 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,4H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,4H), 3,54 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,6H), 2,55 (s, 1,2H), 2,38 - 2,14 (m, 4 H), 2,12 (s, 1,8 H), 1,86 - 1,13 (m, 6H).

Ejemplo 70: ($\pm$)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol)-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

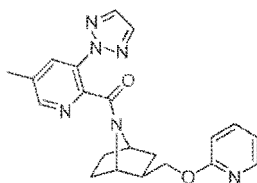
[0503]



[0504] Se preparó análogamente al Ejemplo 63 sustituyendo ácido 6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)picolínico con ácido 6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,17 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,5H), 8,13 (d, $J = 3,1$ Hz, 0,5H), 8,08 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,95 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 6,91 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,72 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5 H), 6,52 - 6,49 (m, 0,5 H), 6,49 - 6,46 (m, 0,5H), 4,55 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5H), 4,50 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,5H), 3,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,5 H), 3,59 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 2,54 (s, 1,5 H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 2,07 (s, 1,5 H), 1,76 - 1,14 (m, 6H).

Ejemplo 71: ($\pm$)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

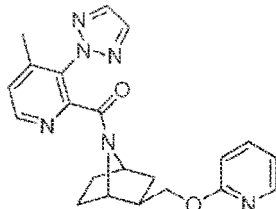
[0505]



[0506] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,0 $[M+H]^+$. MP = 159.7°C

Ejemplo 72: $(\pm)$ -(4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

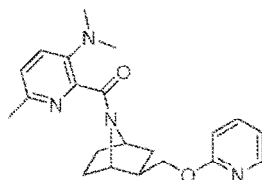
[0507]



[0508] Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,0 $[M+H]^+$. MP = 14,5°C

Ejemplo 73: $(\pm)$ -(3-(dimetilamino)-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0509]



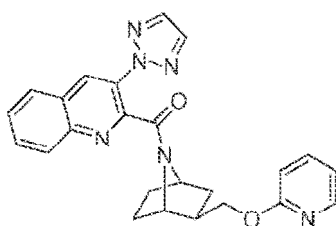
[0510] Etapa A: 3-(dimetilamino)-6-metilpicolinamida. Se calentó una mezcla de 3-bromo-6-metilpicolinonitrilo (1 g, 5 mmol) y dimetilamina (2 mL) en un reactor de microondas durante 2 h a 140°C. La mezcla se concentró luego y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5% en DCM) para dar el compuesto del título (249 mg, 27%). MS (ESI) masa calc. para $C_9H_{13}N_3O$, 179,1; m/z encontrado 180,0 $[M+H]^+$.

[0511] Etapa B: Ácido 3-(dimetilamino)-6-metilpicolínico. Al compuesto del título de la Etapa A (91 mg, 0,5 mmol) en EtOH (1 mL) se añadió 4 M KOH (0,5 mL). La reacción se calentó entonces a 90°C durante 18 h. La reacción se enfrió luego a ta, se acidificó con 1N HCl (ac) a pH = 3, se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

[0512] Etapa C: Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) se calculó masa. para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,2; m/z encontrado 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74: $(\pm)$ -(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0513]

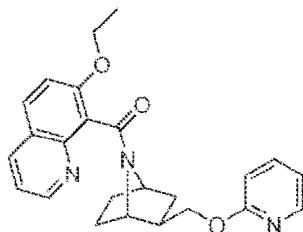


[0514] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{22}N_6O_2$, 426,2; m/z encontrado 427,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN

(DMSO- D_6): 8,93 (s, 0,5 H), 8,87 (s, 0,5 H), 8,26 - 8,09 (m, 2H), 7,96 - 7,86 (m, 0,5 H), 7,82 - 7,51 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 0,5 H), 7,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 0,5 H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 0,5 H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,33 (t, J = 10,5 Hz, 0,5 H), 4,24 - 4,05 (m, 1,5 H), 4,00 (br t, J = 3,8 Hz, 0,5 H), 3,93 (d, J = 3,6 Hz, 0,5 H), 2,44 - 2,20 (m, 1H), 2,01 - 1,35 (m, 6H).

Ejemplo 75: $(\pm)$ -(7-etoxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

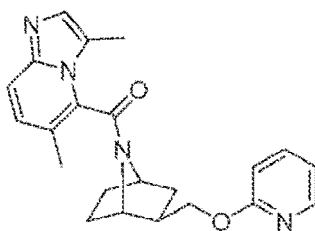
[0515]



[0516] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el intermedio A-29. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{25}N_3O_3$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 9,02 - 8,54 (m, 1,6H), 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 0,8H), 8,31 - 7,83 (m, 2,2H), 7,83 - 6,75 (m, 3,8H), 6,64 - 6,46 (m, 0,2 H), 6,24 (m, 0,4 H), 4,86 - 4,62 (m, 1,2 H), 4,46 - 4,01 (m, 3,6 H), 3,61 - 3,23 (m, 1,2 H), 2,44 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,15 (m, 9 H).

Ejemplo 76: $(\pm)$ -(3,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0517]

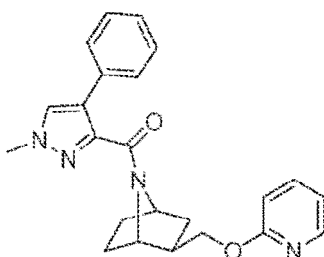


[0518] Etapa A: Ácido 3,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-5-carboxílico. Se preparó análogamente al Ejemplo 82 sustituyendo cloroacetaldehído con 2-bromopropanal. MS (ESI) masa calc. para $C_{10}H_{10}N_2O_2$, 190,1; m/z encontrado 191,0 $[M+H]^+$.

[0519] Etapa B: $(\pm)$ -(3,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_2$, 376,2; m/z encontrado 377,2 $[M+H]^+$. El producto está presente como una mezcla de conformeros (relación de aproximadamente 85:15). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) 8,18 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 0,85 H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 0,15 H), 7,74 (td, J = 7,1, 1,8 Hz, 0,85 H), 7,53 (d, J = 9,1 Hz, 0,85 H), 7,50 - 7,39 (m, 0,15 H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 6,3 Hz, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 0,85 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 0,85H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 0,15H), 6,62 (d, J = 7,4 Hz, 0,15H), 6,46 (d, J = 8,5 Hz, 0,15H), 4,77 (d, J = 4,4 Hz, 0,85H), 4,72 (d, J = 3,6 Hz, 0,15H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,78 (br s, 0,85 H), 3,69 (br s, 0,15 H), 2,48 - 2,38 (m, 1,85 H), 2,36 (s, 2 H), 2,30 (s, 2 H), 2,25 - 2,21 (m, 0,85 H), 2,20 - 2,16 (m, 0,3 H), 1,98 - 1,32 (m, 6H).

Ejemplo 77: $(\pm)$ -(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

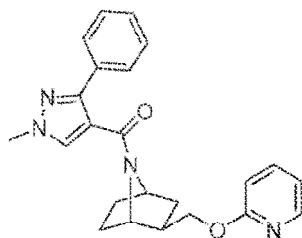
[0520]



[0521] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-3-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,2; m/z encontrado 389,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,18 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,5 H), 8,08 (d, $J = 3,9$ Hz, 0,5 H), 8,03 (s, 0,5 H), 7,92 (s, 0,5 H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,16 (m, 5H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5 H), 4,56 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,5 H), 4,15 (br s, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 2,5 H), 3,55 (s, 1,5 H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,22 (m, 6H).

Ejemplo 78: $(\pm)$ -(1-metilo-3-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

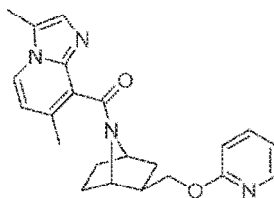
[0522]



[0523] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 1-metilo-3-fenilo-1H-pirazol-4-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,2; m/z encontrado 389,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,16 (br s, 1H), 8,09 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,47 - 7,20 (m, 3 H), 7,10 - 6,90 (m, 1H), 6,92 - 6,52 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,21 - 3,44 (m, 6H), 2,17 (br s, 1H), 1,86 - 1,05 (m, 6H).

Ejemplo 79: $(\pm)$ -((3,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0524]

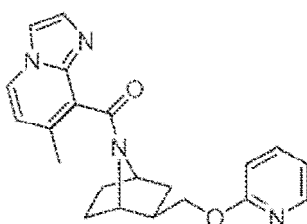


[0525] Etapa A: Preparado análogamente al Ejemplo 76 sustituyendo ácido 6-amino-3-metilpicolínico con ácido 2-amino-4-metilnicotínico.

[0526] Etapa B: $(\pm)$ -((3,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 3,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-8-carboxílico. MS (ESI) masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2$, 376,2; m/z encontrado 377,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,24 - 8,03 (m, 2H), 7,80 - 7,68 (m, 0,5 H), 7,61 (br s, 0,5 H), 7,30 (s, 1H), 7,06 - 6,27 (m, 3 H), 4,70 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,32 - 3,67 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,45 (s, 2 H), 2,38 - 2,02 (m, 4H), 2,02 - 1,18 (m, 6H).

Ejemplo 80: $(\pm)$ -(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0527]

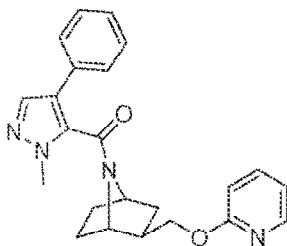


[0528] Etapa A: Ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-carboxílico. Se preparó análogamente al Ejemplo 82 sustituyendo ácido 6-amino-3-metilpicolínico con ácido 2-amino-4-metilnicotínico.

[0529] Etapa B: $(\pm)$ -(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el compuesto del título de la masa de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_2$, 362,2; m/z encontrado 363,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,46 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,5 H), 8,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 0,5 H), 8,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,5 H), 8,12 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,5 H), 7,91 (s, 1H), 7,79 - 7,39 (m, 2H), 7,14 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,33 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,45 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,22 (m, 2H), 2,44 - 2,02 (m, 3H), 2,02 - 1,08 (m, 6H).

Ejemplo 81: $(\pm)$ -(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

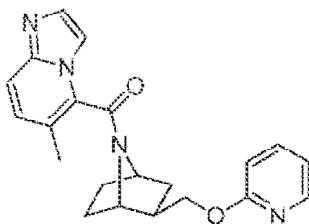
[0530]



[0531] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-5-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,2; m/z encontrado 389,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,19 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,6H), 8,09 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,4H), 7,79 - 7,57 (m, 2H), 7,43 - 7,19 (m, 5H), 7,05 - 6,91 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,6H), 6,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,4H), 4,62 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,4H), 4,57 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,6 H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 1,8 H), 3,79 (s, 1,2 H), 3,58 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,6 H), 3,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,4 H), 2,28 - 2,02 (m, 1H), 1,76 - 1,07 (m, 6H).

Ejemplo 82: $(\pm)$ -(6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0532]



[0533] Etapa A: Ácido 6-amino-3-metilpicolínico. A metilo 6-amino-3-bromopicolinato (500 mg, 2,2 mmol), tetrametilestannano (900 μ L, 6,5 mmol) y LiCl (354 mg, 8,7 mmol) en DMF (6 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (76 mg, 10% en moles). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 h. Se añadieron tetrametilestannano adicional, LiCl y Pd(PPh₃)₄ y el calentamiento continuó durante 6 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0-20% de MeOH en DCM) dio el compuesto del título.

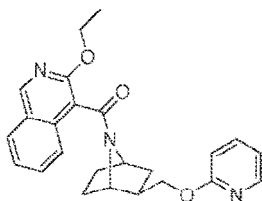
[0534] Etapa B: Ácido 6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-carboxílico. Al compuesto del título de la Etapa A (340 mg, 2,2 mmol) en H₂O (7 mL) se añadió 1M ac. NaOH (2,2 mL, 2,2 mmol) y cloroacetaldehído (210 μ L, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 2 h. 1M ac. NaOH adicional (2,2 mL, 2,2 mmol) y cloroacetaldehído (210 μ L, 3,4 mmol) se añadieron y el calentamiento continuó a 150°C durante 2 h. La reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (282 mg, 72%). MS (ESI) masa calc. para $C_9H_8N_2O_2$, 176,1; m/z encontrado 177,0 $[M+H]^+$.

[0535] Etapa C: $(\pm)$ -(6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-carboxílico. El producto está presente como una mezcla de conformeros (relación de aproximadamente 80 : 20) ^1H RMN (300 MHz, DMSO) 8,44 - 8,13 (m, 1,6H), 8,13 - 7,86 (m, 3H), 7,86 - 7,41 (m, 1,2H), 6,97 (br d, $J =$

33,5 Hz, 1,6 H), 6,68 (br d, $J = 1,0$ Hz, 0,2 H), 6,39 (br d, $J = 1,0$ Hz, 0,4 H), 4,80 (d, $J = 16,5$ Hz, 1,6 H), 4,09 - 4,06 (m, 0,2H), 3,58 (s, 2H), 3,46 - 3,30 (m, 0,2H), 2,47 - 2,07 (m, 4H), 2,07 - 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 83: $(\pm)$ -(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

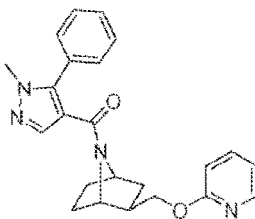
[0536]



[0537] Se preparó análogamente al Ejemplo 164 sustituyendo el intermedio B-9 por el intermedio B-10. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{25}N_3O_3$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84: $(\pm)$ -(1-metilo-5-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

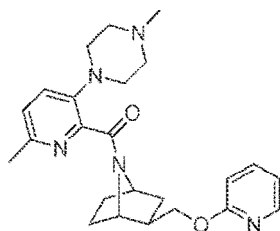
[0538]



[0539] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el intermedio A-51. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 388,2; m/z encontrado 389,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(4-metilpiperazin-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0540]



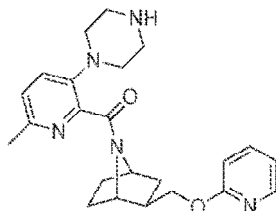
[0541] Etapa A: 6-metilo-3-(4-metilpiperazina-1-ilo)picolinonitrilo. Se preparó análogamente al Ejemplo 68 sustituyendo pironidina por 1-metilpiperazina. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{16}N_4$, 216,1; m/z encontrado 217,0 $[M+H]^+$.

[0542] Etapa B: Ácido 6-metilo-3-(4-metilpiperazina-1-ilo)picolínico. Se preparó análogamente al Ejemplo 68 sustituyendo 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolinonitrilo con el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{17}N_3O_2$, 235,1; m/z encontrado 236,0 $[M+H]^+$.

[0543] Etapa C: Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{31}N_5O_2$, 421,2; m/z encontrado 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-D_6$): 8,19 - 8,14 (m, 0,5H), 8,12 (dd, $J = 5,0$, 1,5 Hz, 0,5H), 7,78 - 7,68 (m, 0,5H), 7,68 - 7,59 (m, 0,5 H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 6,97 (ddd, $J = 12,3$, 6,7, 5,4 Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 6,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,63 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 4,59 (d, $J = 3,9$ Hz, 0,5 H), 4,19 - 3,81 (m, 2H), 3,46 (t, $J = 3,9$ Hz, 0,5 H), 3,39 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,5 H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,46 - 2,27 (m, 6H), 2,22 - 2,05 (m, 3,5 H), 1,97 (s, 1,5 H), 1,94 - 1,27 (m, 6H).

Ejemplo 86: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(piperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0544]



[0545] Etapa A: terc-butilo 4-(2-ciano-6-metilpiridina-3-ilo) piperazina-1-carboxilato. Se preparó análogamente al Ejemplo 68 sustituyendo pirrolidina con terc-butilo piperazina-1-carboxilato. MS (ESI) masa calc. para $C_{16}H_{22}N_4O_2$, 302,2; m/z encontrado 303,0 $[M+H]^+$.

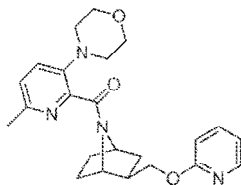
[0546] Etapa B: Ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonilo)piperazina-1-ilo)-6-metilpicolínico. Se preparó análogamente al Ejemplo 68 sustituyendo 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolinonitrilo con el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_4$, 321,2; m/z encontrado 322,0 $[M+H]^+$.

[0547] Etapa C: terc-butilo 4-(6-metilo-2-(($\pm$)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonilo)piridina-3-ilo)piperazina-1-carboxilato. Se preparó análogamente al ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con el compuesto del título de la Etapa B.

[0548] Paso D: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(piperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa C (182 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió 6 N HCl en iPrOH (400 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 3 h, se enfrió a ta, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa. La mezcla se disolvió con $NaHCO_3$ saturado (ac) y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se trituroó con dietilo éter y n-pentano para dar el compuesto del título (5 mg, 3%). MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{29}N_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,4 H), 8,12 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,6 H), 7,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 0,4 H), 7,63 (t, $J = 6,9$ Hz, 0,6 H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,4 H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,6 H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,4 H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,6 H), 7,02 - 6,90 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,4 H), 6,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,6 H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,14 - 3,92 (m, 2H), 3,86 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,99 - 2,65 (m, 8 H), 2,39 (s, 1H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,20 (m, 6H).

Ejemplo 87: $(\pm)$ -(6-metilo-3-morfolinopiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0549]



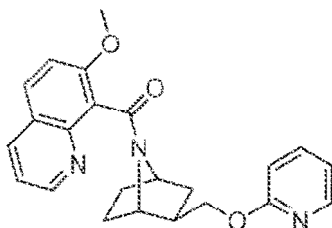
[0550] Etapa A: 6-metilo-3-morfolinopicolinonitrilo. Se preparó análogamente al Ejemplo 68 sustituyendo pirrolidina con morfolina. MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_{13}N_3O$, 203,1; m/z encontrado 204,0 $[M+H]^+$.

[0551] Etapa B: Ácido 6-metilo-3-morfolinopicolínico. Se preparó análogamente al Ejemplo 68 sustituyendo 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolinonitrilo con el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$, 222,1; m/z encontrado 223,0 $[M+H]^+$.

[0552] Etapa C: Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{28}N_4O_3$, 408,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$.

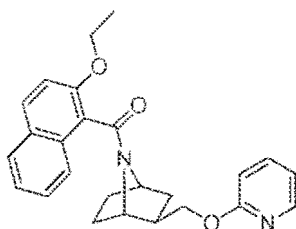
Ejemplo 88: $(\pm)$ -(7-metoxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0553]



[0554] Etapa A: Ácido 7-metoxiquinolína-8-carboxílico. En 1 g de lotes separados, se calentó una mezcla de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (11 g, 66 mmol) y acroleína (4,8 ml, 72 mmol) en 1,4-dioxano (66 mL) en un reactor de microondas durante 20 minutos a 200°C. Después de combinar las reacciones, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (2,8 g, 20%). MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_{19}NO_3$, 203,1; m/z encontrado 204,0 $[M+H]^+$.

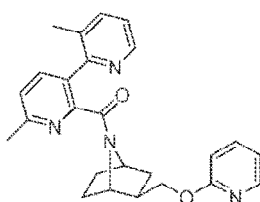
[0555] Etapa B: Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el compuesto del título de la Etapa A. MS (ESI) masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_3$, 389,2; m/z encontró 390,2 $[M+H]^+$. Ejemplo 89: (±)-(2-etoquinaftalen-1-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.



[0556] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 2-metoxi-1-naftoico. Masa MS (ESI) calculada, para $C_{25}H_{26}N_2O_3$, 402,2; m/z encontrado 403,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90: (±)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

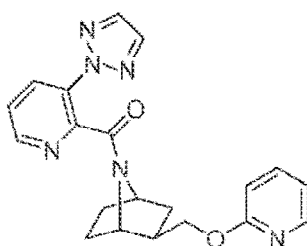
[0557]



[0558] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 414,2; m/z encontrado 415,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91: (±)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

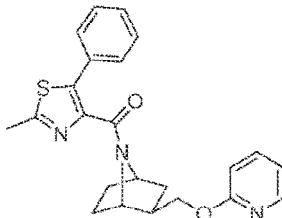
[0559]



[0560] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{20}N_6O_2$, 376,2; m/z encontrado 377,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,70 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,5 H), 8,40 - 7,99 (m, 4,5 H), 7,82 - 7,47 (m, 2H), 7,02 - 6,85 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,4 H), 4,62 - 4,65 (m, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 3 H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,00 - 1,09 (m, 6H).

Ejemplo 92: $(\pm)$ -(2-metilo-5-feniltiazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

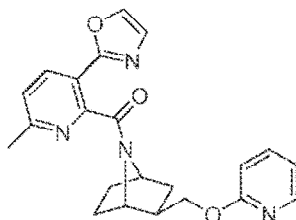
[0561]



[0562] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 2-metilo-5-feniltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405,2; m/z encontrado 406,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,18 (dd, $J = 5,0$, 1,4 Hz, 0,5 H), 8,10 (dd, $J = 5,0$, 1,4 Hz, 0,5 H), 7,77 - 7,61 (m, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 5H), 7,04 - 6,89 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 4,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,5 H), 3,90 - 3,79 (m, 2,5 H), 3,69 (t, $J = 10,6$ Hz, 0,5 H), 2,69 (s, 1,5 H), 2,28 (s, 1,5 H), 2,25 - 2,06 (m, 1H), 1,72 - 1,04 (m, 6H).

Ejemplo 93: (t)-(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

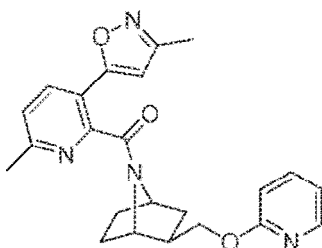
[0563]



[0564] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 por el intermedio A-43. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}N_4O_3$, 390,2; m/z encontrado 391,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,22 (dt, $J = 14,0$, 7,8 Hz, 2,5H), 8,12 (dd, $J = 5,0$, 1,4 Hz, 0,5H), 7,78 - 7,68 (m, 0,5H), 7,68 - 7,59 (m, 0,5 H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5 H), 7,41 - 7,29 (m, 1,5 H), 6,97 (ddd, $J = 14,7$, 6,5,5,2 Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 6,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,66 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5 H), 4,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 H), 4,22 - 3,93 (m, 2H), 3,70 (t, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 3,61 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,40 - 2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 1,5 H), 1,93 - 1,23 (m, 6H).

Ejemplo 94: (t)-(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

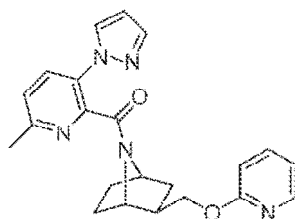
[0565]



[0566] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,2; m/z encontrado 405,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,20 - 8,02 (m, 2H), 7,73 (t, $J = 6,9$ Hz, 0,4 H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 0,6 H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,4 H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H), 7,03 - 6,91 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,4 H), 6,68 - 6,58 (m, 1,6 H), 4,68 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,6 H), 4,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,4 H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,60 (t, $J = 4,4$, 0,4 H), 3,55 (d, $J = 3,1$, 0,6 H), 2,55 (s, 1,2 H), 2,36 - 2,14 (m, 4 H), 2,09 (s, 1,8 H), 1,88 - 1,07 (m, 6H).

Ejemplo 95: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

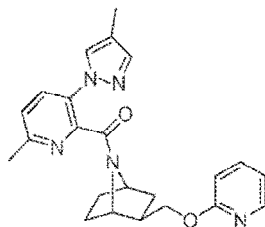
[0567]



[0568] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)picolínico. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,19 (dd, $J = 5,0$, 1,4 Hz, 0,5H), 8,14 (dd, $J = 5,1$, 1,5 Hz, 0,5H), 8,08 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5 H), 6,97 (td, $J = 7,3$, 5,2 Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 6,53 - 6,48 (m, 0,5H), 6,48 - 6,43 (m, 0,5 H), 4,55 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 4,51 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,5 H), 4,02 - 3,93 (m, 2H), 3,67 (t, $J = 4,1$ Hz, 0,5 H), 3,60 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 2,54 (s, 1,5 H), 2,31 - 2,11 (m, 1H), 2,04 (s, 1,5 H), 1,75 - 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 96: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

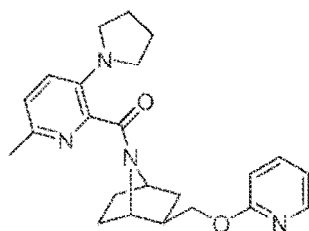
[0569]



[0570] Se preparó análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0571]

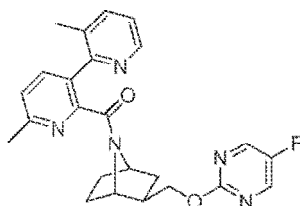


[0572] Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolínico (Ejemplo 68, Etapa B). MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{28}N_4O_2$, 392,2; m/z encontrado 393,2 $[M+H]^+$. El

producto está presente como una mezcla de conformeros (relación de aproximadamente 50:50). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) 8,14 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 0,5 H), 8,11 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 0,5 H), 7,76 - 7,59 (m, 1H), 7,06 (q, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,61 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5 H), 4,58 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,5 H), 4,19 - 3,91 (m, 2,5 H), 3,88 (d, $J = 4,6$ Hz, 0,5 H), 3,28 - 3,11 (m, 3 H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,41 - 2,18 (m, 2,5 H), 2,06 (s, 1,5 H), 1,95 - 1,28 (m, 10 H).

Ejemplo 98: (+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0573]



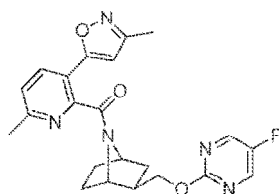
[0574] Etapa A: (+)-terc-butilo 2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-10 (500 mg, 2,2 mmol) en THF (11 mL) a 0°C se añadió NaH (176 mg, 60% en peso en aceite mineral, 4,4 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,3 μL , 2,4 mmol) gota a gota y se retiró el baño de hielo a 0°C . Después de 12 h, se añadió H_2O y la reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4). La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-30% en heptano) dio el compuesto del título (490 mg, 69%) como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 323,4; m/z encontrado 224,1 $[\text{M}-100]^+$.

[0575] Etapa B: (+)-2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Al compuesto del título de la Etapa A (474 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se añadió HCl 6N en iPrOH (1,5 mL). La reacción se calentó a 40°C durante 1,5 h y se concentró para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en etapas posteriores. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$, 223,1; m/z encontrado 224,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0576] Etapa C: (+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Se preparó análogamente al ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico y el intermedio B-10 con el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$, 433,2; m/z encontrado 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,71 (s, 2 H), 8,32 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5 H), 7,33 - 7,14 (m, 1,5 H), 4,39 (br s, 0,5 H), 4,34 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5 H), 4,27 (t, $J = 10,4$ Hz, 0,5 H), 4,10 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz, 0,5 H), 3,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 H), 3,85 (t, $J = 3,1$ Hz, 0,5 H), 3,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,55 (s, 1,5H), 2,31 - 2,20 (m, 0,5H), 2,18 (s, 1,5H), 2,16 (s, 1,5H), 2,12 (s, 1,5 H), 2,01 - 1,82 (m, 0,5 H), 1,81 - 1,14 (m, 6H).

Ejemplo 99: (+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0577]

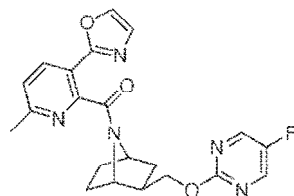


[0578] Se preparó análogamente al ejemplo 98 sustituyendo ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con ácido 6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)picolínico. Masa MS (ESI) calculada, para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$, 423,2; m/z encontrado 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,4 H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4 H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6 H), 6,64-6,63 (m, 1H), 4,68 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,6 H), 4,60 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,4H), 4,11-3,90 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,4H), 3,55 (d, $J = 4,1$ Hz, 0,5H), 2,55 (s, 1,2H), 2,40 - 2,15 (m, 4H), 2,16 (s, 1,8H), 1,88 - 1,12 (m, 6H).

Ejemplo 100: (+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0579]

5

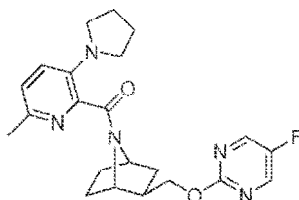


10 **[0580]** Se preparó análogamente al ejemplo 98 sustituyendo el ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con el intermedio A-43. Masa MS (ESI) calculada, para $C_{21}H_{20}FN_5O_3$, 409,2; m/z encontrado 410,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,74 (s, 0,8 H), 8,66 (s, 1,2 H), 8,31 - 8,16 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4 H), 7,38 (t, $J = 8,9$ Hz, 1,6 H), 4,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,6 H), 4,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,4 H), 4,23 (t, $J = 10,1$ Hz, 0,4 H), 4,07 (dt, $J = 10,0$, 6,2 Hz, 1,6H), 3,72 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,4H), 3,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,6H), 2,56 (s, 1,2H), 2,43 - 2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 1,8H), 1,93 - 1,23 (m, 6H).

15 Ejemplo 101: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina)-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

20 **[0581]**

25



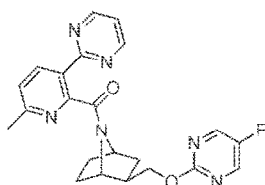
30 **[0582]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 98 sustituyendo ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con ácido 6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)picolínico (Ejemplo 68, Etapa B). MP = 130°C.

35 Ejemplo 102: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

35

[0583]

40



45

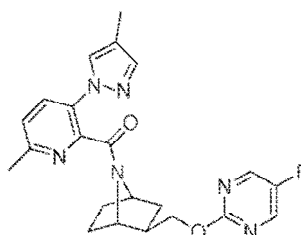
50 **[0584]** Preparado de manera análoga al Ejemplo 98 sustituyendo ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420,2; m/z encontrado 421,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,93 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,8H), 8,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1,2H), 8,79 (s, 0,8H), 8,72 (s, 1,2H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1,2H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,6H), 4,67 - 4,61 (br s, 0,6H), 4,59 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,4H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,18 - 4,7 (m, 1H), 3,91 (br s, 0,4H), 3,81 (d, $J = 3,4$ Hz, 0,6H), 2,59 (s, 1,4H), 2,48 - 2,25 (m, 1H), 2,15 (s, 1,8H), 1,93 - 1,34 (m, 6H).

55 Ejemplo 103: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

55

[0585]

60

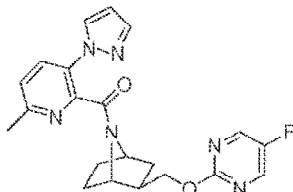


65

[0586] Preparado de manera análoga al Ejemplo 98 sustituyendo ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con ácido 6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)picolínico. MP = 151,2°C. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,73 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 0,5H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1,5H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 4,57 (t, J = 4,5 Hz, 0,5H), 4,51 (d, J = 4,7 Hz, 0,5H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,66 (t, J = 4,0 Hz, 0,5H), 3,60 (d, J = 4,0 Hz, 0,5H), 2,53 (s, 1,5H), 2,35 - 2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 1,77 - 1,14 (m, 6H).

Ejemplo 104: (+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

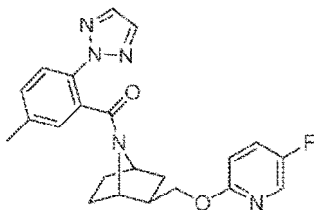
[0587]



[0588] Preparado de manera análoga al Ejemplo 98 sustituyendo ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con 6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₂₁FN₆O₂, 408,2; m/z encontrado 409,2 [M+H]⁺. MP-119,2°C.

Ejemplo 105: (+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenilo)metanona.

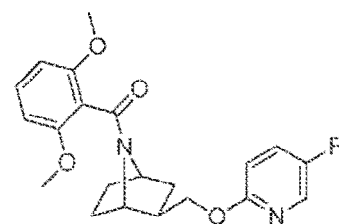
[0589]



[0590] Preparado análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. (ESI) masa calc. para C₂₂H₂₂FN₃O₂, 407,2; m/z encontrado 408,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (MeOD): 8,08-7,96 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,56-7,12 (m, 3H), 6,85 - 6,62 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,25-3,74 (m, 3H), 2,51-1,97 (m, 4H), 1,96-1,31 (m, 6H).

Ejemplo 106: (±)-(2,6-dimetoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

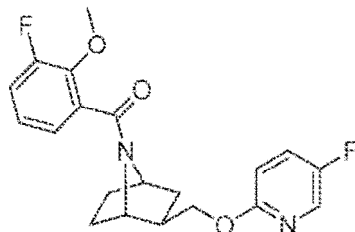
[0591]



[0592] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 2,6-dimetoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₂₃FN₃O₄, 386,2; m/z encontrado 386,9 [M+H]⁺, ¹H RMN (MeOD): 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,57-7,40 (m, 1H), 7,39-7,21 (m, 1H), 6,87-6,63 (m, 2H), 6,62-6,38 (m, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,49-4,07 (m, 1H), 4,07-3,52 (m, 8H), 2,48-2,09 (m, 1H), 2,06 - 1,07 (m, 6H).

Ejemplo 107: $(\pm)$ -((3-fluoro-2-metoxiferrilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

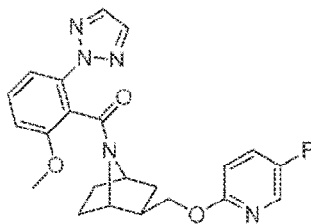
[0593]



[0594] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para $G_{20}H_{20}F_2N_2O_3$, 374,1; m/z encontrado 375,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (MeOD): 8,01-7,90 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 1H), 7,28 - 7,6 (m, 2H), 7,02-6,53 (m, 2H), 4,82-4,66 (m, 1H), 4,50-3,73 (m, 6H), 2,85-2,22 (m, 1H), 2,21 - 1,10 (m, 6H).

Ejemplo 108: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

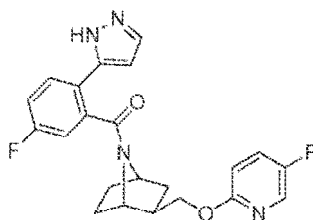
[0595]



[0596] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3$, 423,2; m/z encontrado 424,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,10-7,74 (m, 3H), 7,66-7,41 (m, 3H), 7,25 - 6,88 (m, 1H), 6,88-6,43 (m, 1H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,51-3,57 (m, 6H), 2,48-0,94 (m, 7H).

Ejemplo 109: $(\pm)$ -(5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

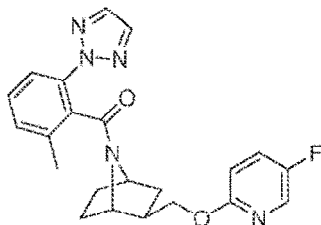
[0597]



[0598] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$, 410,2; m/z encontrado 411,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,11-7,90 (m, 1H), 7,80-7,59 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 1H), 7,36-6,94 (m, 2H), 6,88-6,47 (m, 2H), 4,78-4,58 (m, 1H), 4,41-3,47 (m, 3H), 2,69-0,60 (m, 8H).

Ejemplo 110: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

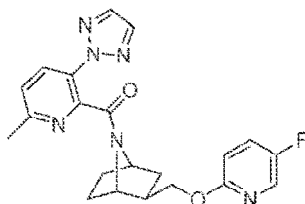
[0599]



[0600] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 2-metilo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,11-7,62 (m, 4H), 7,59-6,48 (m, 4H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,50-3,37 (m, 3H), 2,80-0,82 (m, 10H).

Ejemplo 111: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

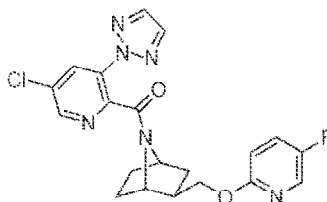
[0601]



[0602] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_5O_2$, 408,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,28 - 8,19 (m, 1H), 8,06-7,88 (m, 3H), 7,57-7,35 (m, 2H), 6,89-6,60 (m, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,32-4,02 (m, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 2,70-2,20 (m, 4H), 2,05 - 1,42 (m, 6H).

Ejemplo 112: $(\pm)$ -(5-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

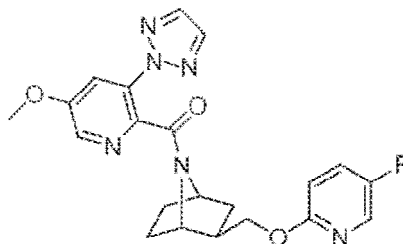
[0603]



[0604] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con sodio 5-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{18}ClFN_5O_2$, 428,1; m/z encontrado 429,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,74 - 8,17 (m, 4H), 8,13 - 7,96 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 1H), 4,90-4,18 (m, 3H), 3,99 (s, 1H), 2,98 - 2,39 (m, 1H), 2,10 - 1,19 (m, 6H).

Ejemplo 113: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

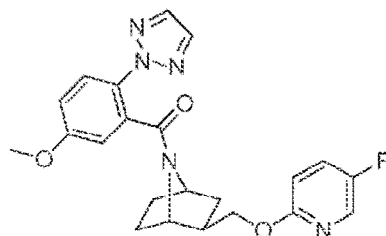
[0605]



[0606] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con sodio 5-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinato. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_6O_3$, 424,2; m/z encontrado 425,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,37-7,79 (m, 5H), 7,56-7,40 (m, 1H), 6,87-6,59 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,30-3,82 (m, 6H), 2,48-2,11 (m, 1H), 2,07-1,42 (m, 6H).

Ejemplo 114: (±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

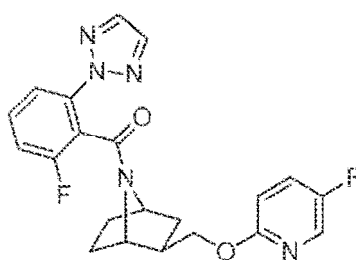
[0607]



[0608] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con sodio 5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoato. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3$, 423,2; m/z encontrado 424,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,18-7,68 (m, 4H), 7,58-7,38 (m, 1H), 7,24-6,85 (m, 2H), 6,85-6,57 (m, 1H), 4,78-4,55 (m, 1H), 4,23-3,40 (m, 6H), 2,77-2,18 (m, 1H), 2,13-1,11 (m, 6H).

Ejemplo 115: (±)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

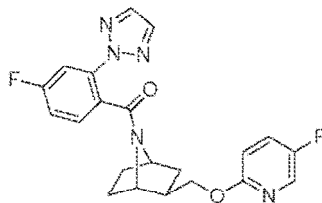
[0609]



[0610] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,11-7,71 (m, 4H), 7,69-7,24 (m, 3H), 6,98-6,43 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,53-3,34 (m, 3H), 2,50-0,96 (m, 7H).

Ejemplo 116: (±)-(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

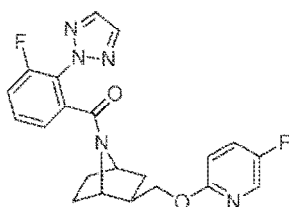
[0611]



[0612] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,11-7,71 (m, 4H), 7,69-7,24 (m, 3H), 6,98-6,43 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,53 - 3,34 (m, 3H), 2,50-0,96 (m, 7H).

Ejemplo 117: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

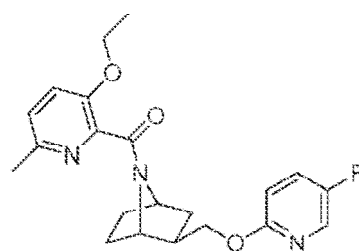
[0613]



[0614] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$, 411,2; m/z encontrado 412,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,14 - 7,85 (m, 3H), 7,70-7,18 (m, 4H), 6,81-6,65 (m, 1H), 4,67-4,32 (m, 1H), 4,24 - 3,79 (m, 3H), 2,42 - 2,24 (m, 1H), 1,97-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 118: $(\pm)$ -(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

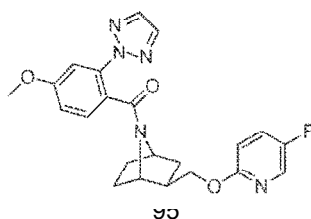
[0615]



[0616] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 3-etoxi-6 metilpicolínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{24}FN_3O_3$, 385,2; m/z encontrado 385,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,23 - 7,90 (m, 1H), 7,57-7,11 (m, 3H), 6,87-6,53 (m, 1H), 4,85-4,69 (m, 1H), 4,51-3,56 (m, 5H), 2,84-2,09 (m, 4H), 2,06-1,49 (m, 5H), 1,47-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 119: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

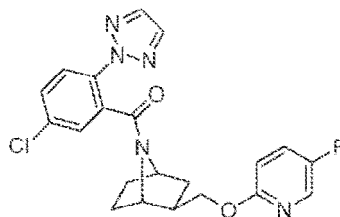
[0617]



[0618] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3$, 423,2; m/z encontrado 424,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,12 - 7,81 (m, 3H), 7,58-7,22 (m, 3H), 7,15 - 6,57 (m, 2H), 4,75-4,58 (m, 1H), 4,48-3,74 (m, 6H), 2,83-2,08 (m, 1H), 2,02-0,98 (m, 6H).

Ejemplo 120: $(\pm)$ -(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

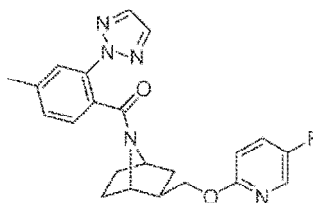
[0619]



[0620] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calculada, para $C_{21}H_{19}ClFN_5O_3$, 427,2; m/z encontrado 428,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,13 - 7,77 (m, 4H), 7,70-7,31 (m, 3H), 6,87-6,60 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 4,51-3,67 (m, 3H), 2,84-2,22 (m, 1H), 2,07 - 1,11 (m, 6H).

Ejemplo 121: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

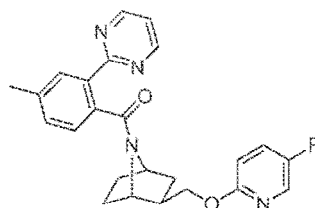
[0621]



[0622] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,10-7,84 (m, 3H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,56-6,87 (m, 3H), 6,87-6,53 (m, 1H), 4,75-4,59 (m, 1H), 4,49 - 3,65 (m, 3H), 2,80-2,09 (m, 4H), 2,01-1,00 (m, 6H).

Ejemplo 122: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[0623]

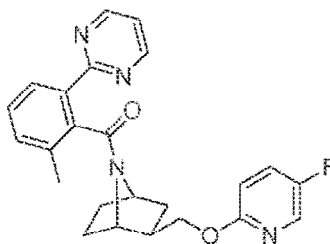


[0624] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico

con ácido 4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418,2; m/z encontrado 419,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,94 - 8,89 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,08-7,94 (m, 2H), 7,60-7,46 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,22-6,99 (m, 1H), 6,90-6,58 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,52-3,78 (m, 3H), 2,73-2,19 (m, 4H), 2,07 - 1,05 (m, 6H).

Ejemplo 123: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

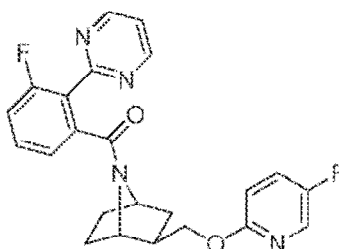
[0625]



[0626] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418,2; m/z encontrado 419,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,99-8,63 (m, 2H), 8,14 - 7,70 (m, 2H), 7,61-7,27 (m, 4H), 7,15 - 6,45 (m, 1H), 4,86-4,65 (m, 1H), 4,55-3,44 (m, 3H), 2,53-2,35 (m, 3H), 2,34-0,78 (m, 7H).

Ejemplo 124: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

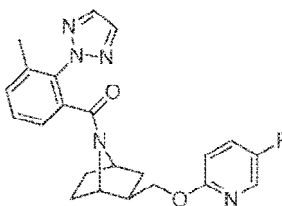
[0627]



[0628] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$, 422,2; m/z encontrado 422,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 9,03-8,62 (m, 2H), 8,19-7,82 (m, 1H), 7,67-7,11 (m, 5H), 6,85 - 6,62 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,26 -3,76 (m, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,01-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 125: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-ilo 1,2,3-triazol-2-)fenilo)metanona.

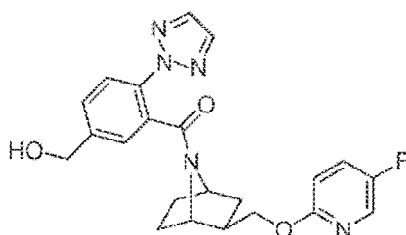
[0629]



[0630] Preparado de manera análoga al ejemplo 105 sustituyendo el ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,05-7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,57-7,05 (m, 4H), 6,81-6,65 (m, 1H), 4,61-3,98 (m, 2H), 3,97-3,75 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 3H), 1,97-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 126: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-(hidroximetilo)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[0631]



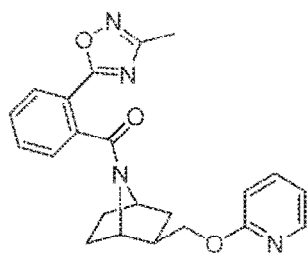
[0632] Etapa A: $(\pm)$ -(5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 105 sustituyendo ácido 5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico.

[0633] Etapa B: $(\pm)$ -metilo 3-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carbonilo)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoato. El compuesto del título de la Etapa A (100 mg, 0,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg) en MeOH (10 mL) se calentó a 120°C durante 24 h en un tubo sellado bajo una atmósfera de CO. La reacción se dejó enfriar a ta y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 21%).

[0634] Etapa C: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-(hidroximetilo)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (40 mg, 0,1 mmol) en MeOH (0,2 mL) y THF (6 mL) a 0°C se le añadió $NaBH_4$ (4 mg, 0,1 mmol). Después de agitarse durante la noche a ta, la reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en éteres de petróleo) para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_6O_2$, 408,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,07-7,82 (m, 4H), 7,66-7,29 (m, 3H), 6,85 - 6,60 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,50-3,73 (m, 4H), 2,43-2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,28 (m, 6H).

Ejemplo 127: $(\pm)$ -(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

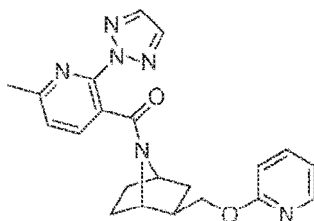
[0635]



[0636] Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}N_4O_3$, 390,2; m/z encontrado 391,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,12-8,00 (m, 2H), 7,75-7,58 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,85 - 6,55 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 4H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,87-1,62 (m, 3H), 1,56-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 128: $(\pm)$ -(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

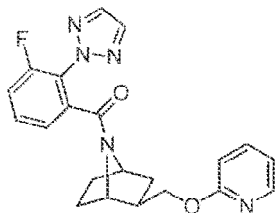
[0637]



[0638] Preparado análogamente al Ejemplo 127 sustituyendo ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico con ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,15 - 8,9 (m, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,91-7,71 (m, 1H), 7,69-6,92 (m, 3H), 6,83-6,59 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,01-3,76 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,43-2,23 (m, 1H), 2,00-1,36 (m, 6H).

Ejemplo 129: (+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-metanona.

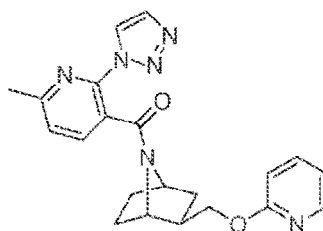
[0639]



[0640] Preparado análogamente al Ejemplo 127 sustituyendo ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico con 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calculada, para $C_{21}H_{20}FN_5O_2$, 393,2; m/z encontrado 394,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,14 - 8,12 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,69-7,46 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,80-6,66 (m, 1H), 4,57-4,56 (m, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,85 - 1,43 (m, 6H).

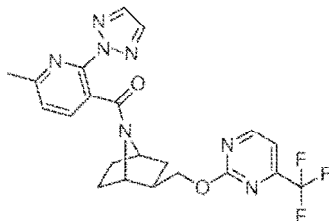
Ejemplo 130: (+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0641]



[0642] Preparado análogamente al Ejemplo 127 sustituyendo ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico con ácido 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,62-8,61 (m, 1H), 8,12 - 8,9 (m, 1H), 7,99-7,73 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,50-6,91 (m, 2H), 6,87-6,61 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,17-3,79 (m, 3H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,46-2,26 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,83-1,38 (m, 5H).

Ejemplo 131: (+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

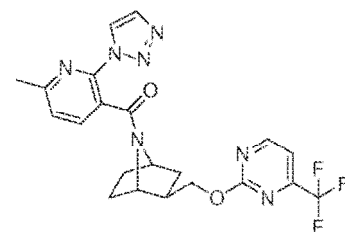
[0643]

[0644] Etapa A: ($\pm$)-terc-butilo 2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxi tarde. Al intermedio B-10 (500 mg, 2,2 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se añadió NaH (6,6 mmol). Después de 30 min a ta, 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina (1,8 g, 9,9 mmol). A continuación se calentó el matraz a 50°C en un baño de aceite. Después de 3 h, se añadió H₂O y la reacción se extrajo con EtOAc (2X). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (20% de EtOAc en éteres de petróleo) dio el compuesto del título (752 mg, 92%).

[0645] Etapa B: ($\pm$)-2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Al compuesto del título de la Etapa A (752 mg, 2 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió HCl.

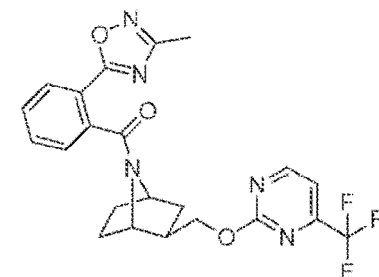
[0646] Etapa C: ($\pm$)-terc-butilo 2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxi tarde. Preparado análogamente al Ejemplo 127 sustituyendo ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico con ácido 6-metilo-2-nicotínico (2H-1,2,3-triazol-2-ilo) con el compuesto de título de la etapa masa calculada B. MS (ESI). para C₂₁H₂₀F₃N₇O₂, 459,2; m/z encontrado 460,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (MeOD): 8,89-8,82 (m, 1H), 8,02 - 7,82 (m, 3H), 7,48-7,14 (m, 2H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,44-4,07 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,02-1,43 (m, 6H).

Ejemplo 132: ($\pm$)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0647]

[0648] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₂₀F₃N₇O₂, 459,2; m/z encontrado 460,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (MeOD): 8,86-8,83 (m, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,03 - 7,84 (m, 2H), 7,49-7,15 (m, 2H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,27-4,04 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,03-1,43 (m, 6H).

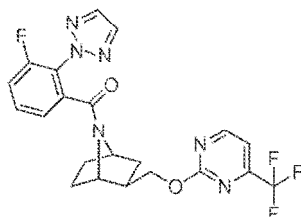
Ejemplo 133: ($\pm$)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0649]

[0650] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3NsO_2$, 459,2; m/z encontrado 460,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,88 - 8,80 (m, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,53-2,36 (m, 4H), 2,07-2,98 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 5H).

Ejemplo 134: (+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

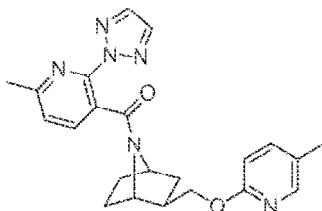
[0651]



[0652] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$, 462,2; m/z encontrado 463,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,89-8,84 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,69-7,28 (m, 4H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,29 - 4,6 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,88-1,40 (m, 6H).

Ejemplo 135: (+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

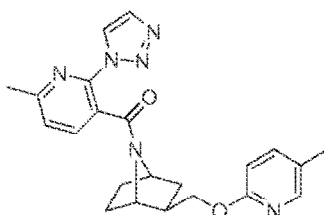
[0653]



[0654] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 2-cloro-5-metilpiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 7,99-7,71 (m, 4H), 7,51-7,00 (m, 2H), 6,73-6,50 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 1H), 3,96-3,72 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,43-2,20 (m, 4H), 2,03-1,35 (m, 6H).

Ejemplo 136: (+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

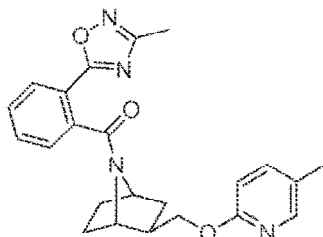
[0655]



[0656] Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,62-8,55 (m, 1H), 8,19-7,88 (m, 3H), 7,75-7,47 (m, 2H), 7,05 - 6,52 (m, 1H), 4,72-4,71 (m, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,98-3,74 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,37-2,24 (m, 4H), 1,96 (br s, 1H), 1,82-1,35 (m, 5H).

Ejemplo 137: $(\pm)$ -(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)femilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

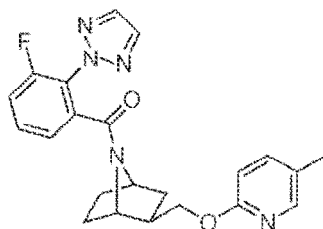
[0657]



[0658] Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calculada, para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,09-8,00 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 6,76-6,47 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 7H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,86-1,62 (m, 3H), 1,55 - 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 138: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

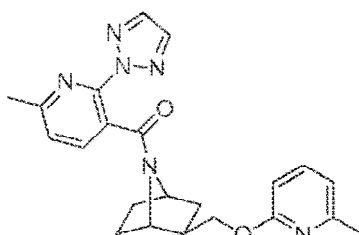
[0659]



[0660] Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 7,96-7,93 (m, 3H), 7,69-7,49 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,71-6,58 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,02-3,83 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 4H), 1,85 - 1,41 (m, 6H).

Ejemplo 139: $(\pm)$ -(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)tridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

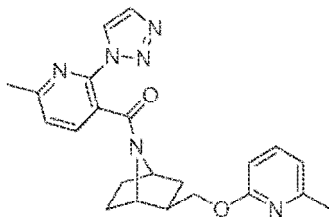
[0661]



[0662] Preparado análogamente al Ejemplo 135 sustituyendo pirimidina-2-cloro-4-(trifluorometilo) con 2-cloro-6-metilpiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 7,99 (s, 2H), 7,91-7,69 (m, 1H), 7,56-6,77 (m, 3H), 6,60-6,38 (m, 1H), 4,70-4,69 (m, 1H), 4,21-4,05 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 3H), 2,43-2,20 (m, 4H), 2,03-1,37 (m, 6H).

Ejemplo 140: $(\pm)$ -(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

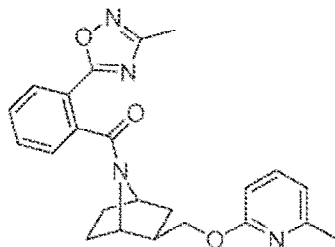
[0663]



[0664] Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,77-7,42 (m, 3H), 7,28-6,35 (m, 3H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,24 - 3,94 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,63-2,22 (m, 7H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,84-1,34 (m, 5H).

Ejemplo 141: $(\pm)$ -(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

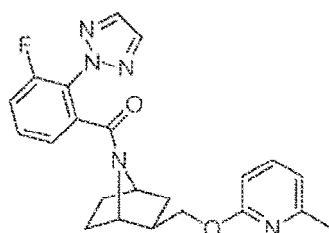
[0665]



[0666] Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,2; m/z encontrado 405,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,10-8,00 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 1H), 6,79 (dd, $J = 7,2$, 2,8 Hz, 1H), 6,64-6,35 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 7H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 142: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

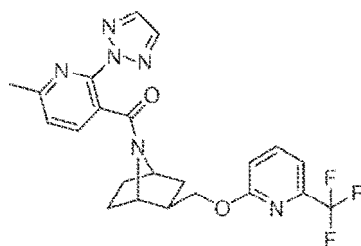
[0667]



[0668] Preparado análogamente al Ejemplo 139 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_2$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (MeOD): 7,95-7,93 (m, 2H), 7,68-7,47 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 6,80 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,58-6,46 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,83-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 143: (+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

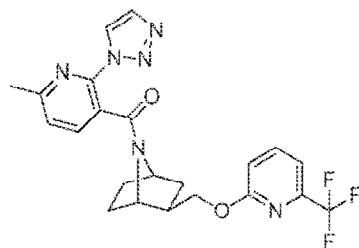
[0669]



[0670] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo pirimidina-2-cloro-4-(trifluorometilo) con 6-2-cloro piridina (trifluorometilo). MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$, 458,2; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 7,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 6,93-6,69 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 04,25 a 04,16 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 3H), 2,38-2,16 (m, 1H), 2,05 - 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 144: (+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

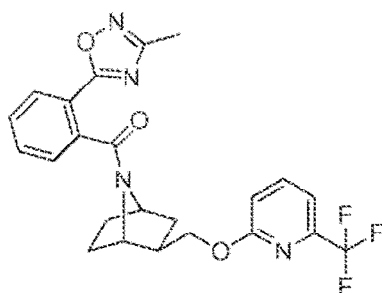
[0671]



[0672] Preparado análogamente al Ejemplo 143 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$, 458,2; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (MeOD): 8,61 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,00-7,72 (m, 3H), 7,49-6,83 (m, 3H), 4,75- 4,71 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,82-1,37 (m, 5H).

Ejemplo 145: (+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

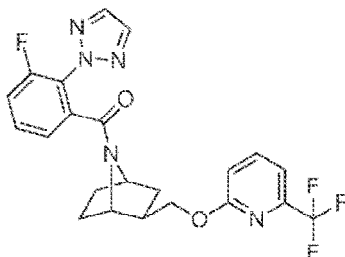
[0673]



[0674] Preparado análogamente al Ejemplo 143 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_4O_3$, 458,2; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,07-6,78 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,48-2,29 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,88-1,63 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 146: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

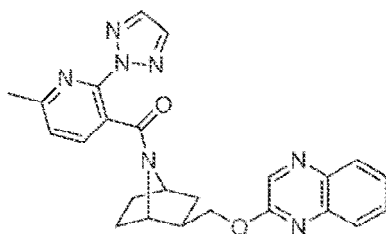
[0675]



[0676] Preparado análogamente al Ejemplo 143 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{10}F_4N_5O_2$, 461,2; m/z encontrado 462,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 7,95-7,93 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,68-7,12 (m, 4H), 7,02-6,86 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,10-3,86 (m, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,95 - 1,45 (m, 6H).

Ejemplo 147: $(\pm)$ -(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

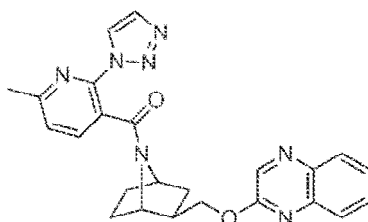
[0677]



[0678] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo pirimidina-2-cloro-4-(trifluorometilo) con la 2-cloroquinoxalina. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{23}N_7O_2$, 441,2; m/z encontrado 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,47-8,04 (m, 2H), 7,98-7,69 (m, 5H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,45 - 6,73 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,46-4,10 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 1H), 2,64-2,32 (m, 4H), 2,03-1,38 (m, 6H).

Ejemplo 148: $(\pm)$ -(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

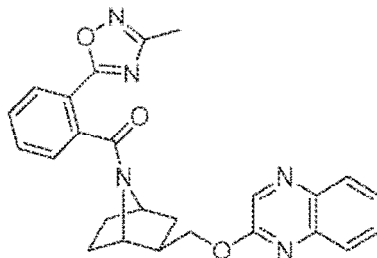
[0679]



[0680] Preparado análogamente al Ejemplo 147 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{23}N_7O_2$, 441,2; m/z encontrado 441,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,61-8,59 (m, 1H), 8,46-8,25 (m, 1H), 8,04 - 7,55 (m, 6H), 7,48-6,74 (m, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,21 hasta 4,18 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 2,63-2,34 (m, 4H), 2,08-1,89 (m, 1H), 1,88-1,39 (m, 5H).

Ejemplo 149: (+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

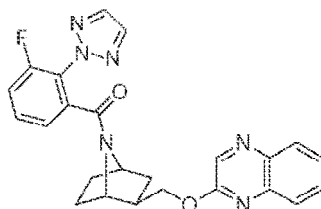
[0681]



[0682] Preparado análogamente al Ejemplo 147 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{25}H_{23}N_5O_3$, 441,2; m/z encontrado 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,48 - 8,20 (m, 1H), 8,08-7,91 (m, 2H), 7,83 - 7,12 (m, 6H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 150: (+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

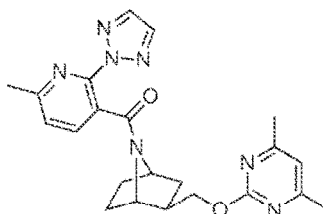
[0683]



[0684] Preparado análogamente al Ejemplo 147 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_6O_2$, 444,2; m/z encontrado 445,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,47-8,33 (m, 1H), 8,01-7,60 (m, 6H), 7,54-6,92 (m, 3H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 3,96-3,95 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 1,96-1,44 (m, 6H).

Ejemplo 151: (+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

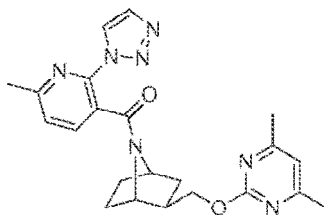
[0685]



[0686] Preparado análogamente al Ejemplo 131 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)-pirimidina con 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,2; m/z encontrado 420,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,94 - 7,46 (m, 1H), 7,48-7,10 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,72-4,71 (m, 1H), 4,38 - 3,97 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 2,65-2,17 (m, 10H), 1,98-1,37 (m, 6H).

Ejemplo 152: $(\pm)$ -(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

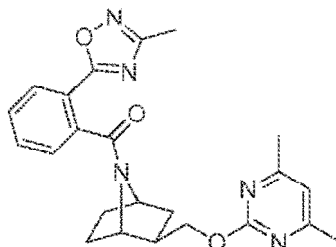
[0687]



[0688] Preparado análogamente al Ejemplo 151 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)nicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,2; m/z encontrado 420,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,62-8,61 (m, 1H), 7,98-7,78 (m, 2H), 7,50-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,25 - 4,23 (m, 1H), 4,16-3,84 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 3H), 2,46-2,25 (m, 7H), 2,06-1,88 (m, 1H), 1,85 -1,39 (m, 5H).

Ejemplo 153: $(\pm)$ -(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)metanona.

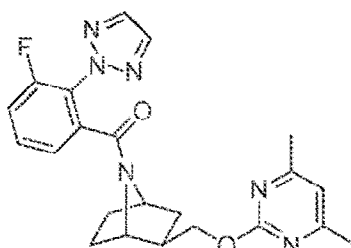
[0689]



[0690] Preparado análogamente al Ejemplo 151 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_3$, 419,2; m/z encontrado 420,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,10-8,1 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,83 -4,80 (m, 1H), 4,42-4,22 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 2,49-2,28 (m, 10H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,89-1,65 (m, 3H), 1,58-1,48 (m, 2H).

Ejemplo 154: $(\pm)$ -(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

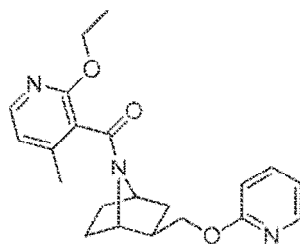
[0691]



[0692] Preparado análogamente al Ejemplo 151 sustituyendo ácido 6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)nicotínico con ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_6O_2$, 422,2; m/z encontrado 423,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 7,96-7,95 (m, 2H), 7,69-7,22 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,19-3,89 (m, 3H), 2,42-2,34 (m, 7H), 1,90-1,37 (m, 6H).

Ejemplo 155: $(\pm)$ -(2-etoxi-4-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

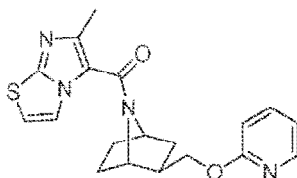
[0693]



[0694] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 2-etoxi-4-metilnicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367,2; m/z encontrado 368,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,99-7,87 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,43-3,64 (m, 5H), 2,43-1,22 (m, 13 H).

Ejemplo 156: $(\pm)$ -(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

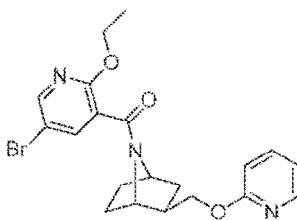
[0695]



[0696] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con B-10 y 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,05-7,98 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,54-4,35 (m, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H).

Ejemplo 157: $(\pm)$ -(5-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

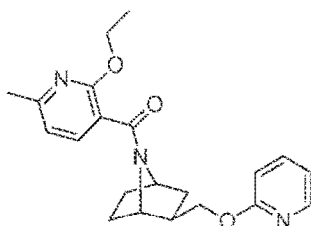
[0697]



[0698] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 5-bromo-2-etoxinicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$, 431,1; m/z encontrado 432,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,33-8,07 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 0,5H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 0,5 H), 7,59-7,49 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 6,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,48-3,78 (m, 5H), 2,43-2,33 (m, 0,5H), 2,32-2,23 (m, 0,5H), 2,03-1,39 (m, 6H), 1,37-1,29 (m, 3H).

Ejemplo 158: $(\pm)$ -(2-etoxi-6-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

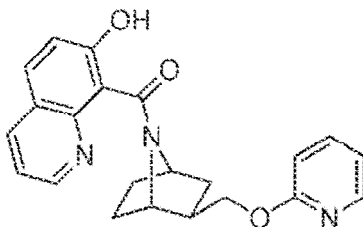
[0699]



[0700] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 2-etoxi-6-metilnicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{25}N_3O_3$, 367,2; m/z encontrado 368,3 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,14-8,08 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1,5H), 7,38 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,5H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 6,72 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,5H), 6,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 6,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,5H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 1,5H), 4,27-4,09 (m, 1,5H), 4,06 - 4,01 (m, 0,5H), 3,92-3,80 (m, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 0,5H), 2,01-1,40 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 3H).

Ejemplo 159: $(\pm)$ -(7-hidroxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

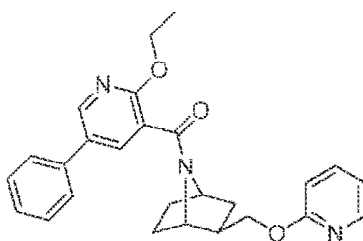
[0701]



[0702] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10 y 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 7-hidroxiquinolina-8-carboxílico (Compuesto intermedio A-29 Etapa B). MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}N_3O_3$, 375,2; m/z encontrado 376,3 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,88-8,66 (m, 1H), 8,19-7,93 (m, 2H), 7,80-7,41 (m, 2H), 7,26-6,25 (series de m, 4H), 5,10-4,87 (m, 1H), 4,34-3,60 (m, 3H), 2,51-1,00 (serie de m, 7H).

Ejemplo 160: $(\pm)$ -(2-etoxi-5-fenilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

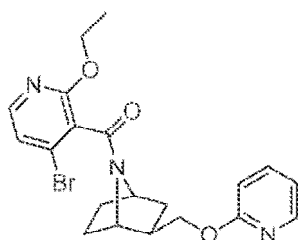
[0703]



[0704] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 2-etoxi-5-fenilnicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_3$, 429,2; m/z encontrado 430,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,40 y 8,30 (2d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,15-8,12 y 7,98-7,94 (2m, 1H), 7,87 y 7,74 (2d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,59-7,28 (m, 6H), 6,88-6,83 y 6,72-6,68 (2m, 1H), 6,76 y 6,47 (2d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,34-3,84 (serie de m, 5H), 2,43-2,34 y 2,32-2,23 (m, 1H), 2,06-1,45 (serie de m, 6H), 1,42-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 161: $(\pm)$ -(4-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

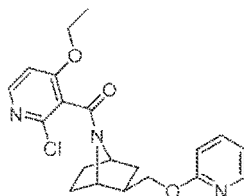
[0705]



[0706] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 4-bromo-2-etoxinicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$, 431,1; m/z encontrado 432,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,15-8,08 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,11-6,92 (serie de m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,78-6,52 (serie de m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,47-3,67 (serie de m, 5H), 2,45-1,41 (serie de m, 7H), 1,38-1,27 (m, 3H).

Ejemplo 162: $(\pm)$ -(2-cloro-4-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

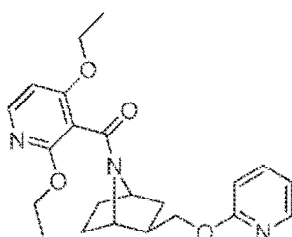
[0707]



[0708] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 2-cloro-4-etoxinicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$, 387,1; m/z encontrado 388,3 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,27-8,17 (m, 1H), 8,15-8,7 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,58-6,49 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,27-4,02 (m, 3H), 3,92-3,58 (serie de m, 2H), 2,44-1,35 (serie de m, 10H).

Ejemplo 163: $(\pm)$ -(2,4-dietoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

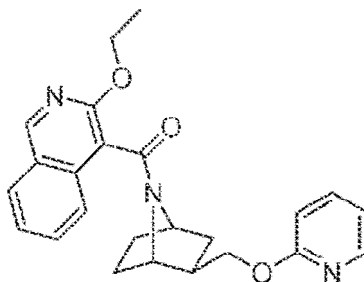
[0709]



[0710] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10 y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con ácido 2,4-dietoxinicotínico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{27}BrN_3O_4$, 397,2; m/z encontrado 398,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,15-8,07 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,60-7,46 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 0,5H), 6,56-6,45 (m, 1H), 6,30-6,27 (m, 0,5 H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,50-3,51 (serie de m, 7H), 2,40-1,15 (serie de m, 13H).

Ejemplo 164: (3-etoxiisquinolina-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

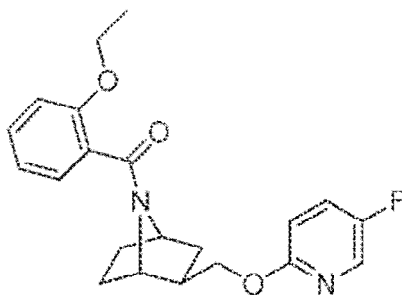
[0711]



[0712] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con intermedio A-22. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{25}N_3O_3$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 8,97-8,89 (m, 0,7H), 8,87-8,81 (m, 0,3H), 8,22-8,7 (m, 0,7H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,82 (dq, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 0,2H), 7,78-7,69 (m, 0,6H), 7,69-7,47 (m, 2H), 7,43-7,28 (m, 1,2H), 7,10 (ddd, $J = 8,0, 6,8, 1,0$ Hz, 0,3H), 6,93-6,68 (m, 1,5H), 6,52-6,46 (m, 0,2H), 6,16-6,09 (m, 0,3H), 5,02 (td, $J = 9,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,65-3,99 (m, 3,5H), 3,92 (dd, $J = 10,5,5,6$ Hz, 0,25H), 3,74-3,58 (m, 1,25H), 2,52-2,29 (m, 0,5H), 2,27-1,93 (m, 2H), 1,86-0,78 (m, 7,5H).

Ejemplo 165: ($\pm$)-(2-etoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

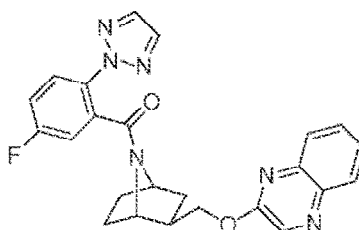
[0713]



[0714] Preparado análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo el ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 2-etoxibenzoico. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,95 (dd, $J = 7,3, 3,1$ Hz, 1H), 7,37-7,18 (m, 2,5H), 7,14 (dd, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 0,5H), 6,95 (td, $J = 7,5,0,9$ Hz, 0,5H), 6,90 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 0,5H), 6,83-6,68 (m, 1,5H), 6,47 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 0,5 H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,17-3,72 (m, 5H), 2,40-2,28 (m, 0,5H), 2,26-2,14 (m, 0,5H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,83-1,17 (m, 7H).

Ejemplo 166: ($\pm$)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

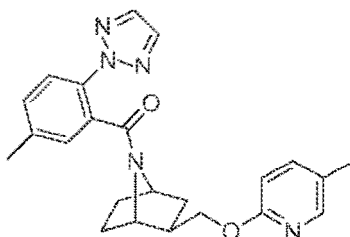
[0715]



[0716] Preparado análogamente al Ejemplo 2 sustituyendo ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con intermedio A-10 y 2-fluoropiridina con 2-cloroquinoxalina. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{21}FN_6O_2$, 444,2; m/z encontrado 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,4H), 8,04 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,90-7,76 (m, 2,5H), 7,75-7,66 (m, 1,5H), 7,65-7,55 (m, 1,5H), 7,44 (dd, $J = 8,5, 5,8$ Hz, 0,5H), 7,32 (dd, $J = 8,5, 5,8$ Hz, 0,5 H), 7,29-7,22 (m, 0,2H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,49 (s, 0,5H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,52-4,30 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 2,48-2,25 (m, 1,8H), 2,10-1,88 (m, 1,2H), 1,83-1,31 (m, 4H).

Ejemplo 167: (6)-5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

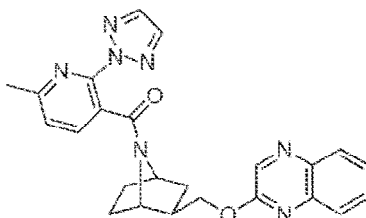
[0717]



[0718] Preparado de manera análoga al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina con 2-fluoro-5-metilpiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,99-7,92 (m, 1H), 7,81-7,68 (m, 2,5H), 7,42-7,29 (m, 1,5H), 7,26-7,21 (m, 0,5H), 7,21-7,10 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,16-3,68 (m, 3H), 2,42 (s, 1,3H), 2,34-2,14 (m, 3,7H), 2,02-1,79 (m, 2,5H), 1,72-1,21 (m, 5,5H).

Ejemplo 168: ($\pm$)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

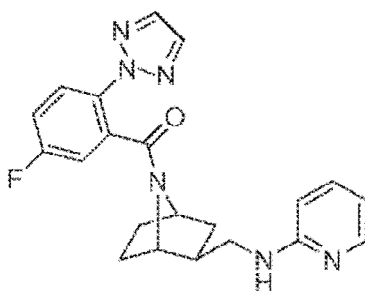
[0719]



[0720] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio B-9 con intermedio B-10, 2-fluoropiridina con 2-cloroquinoxalina y ácido 5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico con el intermedio A-3 para dar el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{23}N_7O_2$, 441,2; m/z encontrado 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN CD_3OD : 8,47-8,04 (m, 2H), 7,98-7,69 (m, 5H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,45-6,73 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,46-4,10 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 1H), 2,64-2,32 (m, 4H), 2,03-1,38 (m, 6H).

Ejemplo 169: ($\pm$)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

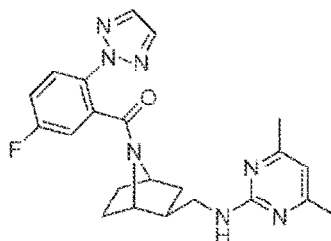
[0721]



[0722] Se preparó análogamente al ejemplo 170 sustituyendo 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina con 2-fluoropiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{21}FN_6O$, 392,2; m/z encontrado 393,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): 8,02-7,83 (m, 4H), 7,47-7,23 (m, 3H), 6,59-6,38 (m, 2H), 4,73-4,55 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,24-2,80 (m, 2H), 2,27-2,03 (m, 1H), 1,97-1,34 (m, 6H).

Ejemplo 170: $(\pm)$ -(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

[0723]



[0724] Etapa A: $(\pm)$ -terc-butilo 2-(((metilsulfonilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-10 (2,6 g, 11,5 mmol) y TEA (1,7 g, 17,2 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C se añadió MsCl (1,6 g, 13,7 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Este baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h y se añadió H_2O . Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (15% de EtOAc en éteres de petróleo) dio el compuesto del título (3,5 g).

[0725] Etapa B: $(\pm)$ -terc-butilo 2-(azidometilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al compuesto del título de la Etapa A (3,4 g, 11,1 mmol) en DMF (15 mL) se añadió azida sódica (2,1 g, 33,4 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en éteres de petróleo) dio el compuesto del título (2,6 g).

[0726] Etapa C: $(\pm)$ -2-(azidometilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Al compuesto del título de la Etapa B en DCM se añadió TFA. Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (1,7 g) como la sal de TFA.

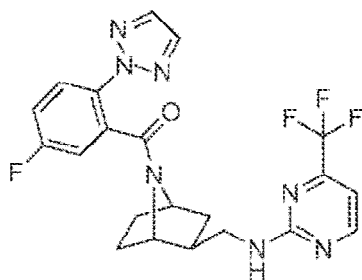
[0727] Etapa D: $(\pm)$ -2-(azidometilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al ejemplo 22 que sustituye el ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico con ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico y usando el compuesto del título del Etapa C.

[0728] Etapa E: 2-(aminometilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. El compuesto del título de la etapa D en MeOH se colocó en una atmósfera de hidrógeno en presencia de 10% en peso de Pd/C durante 4 h. El catalizador se eliminó por filtración. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 7% en DCM) dio el compuesto del título.

[0729] Etapa F: $(\pm)$ -(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Al compuesto del título de la etapa E (30 mg) en NMP (3 mL) se añadieron 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (16 mg) y Cs_2CO_3 (43 mg). La reacción se calentó a 180°C durante 2 h. Después de enfriarse a ta, se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}FN_7O$, 421,2; m/z encontrado 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD) 7,90-7,73 (m, 3 H), 7,34-7,14 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 4,62-4,41 (m, 1H), 3,74-3,57 (m, 1H), 3,46-3,22 (m, 1H), 3,18-2,93 (m, 1H), 2,40-1,91 (m, 7H), 1,85-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 171: $(\pm)$ -(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

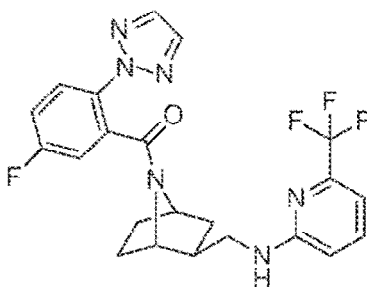
[0730]



[0731] Se preparó análogamente al ejemplo 170 sustituyendo 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina con 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado 462,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): 8,51 (s, 1H), 7,99-7,83 (m, 3H), 7,46-7,16 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,74-4,53 (m, 1H), 3,87-3,66 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,30-3,02 (m, 1H), 2,33-2,08 (m, 1H), 1,97-1,32 (m, 6H).

Ejemplo 172: (+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

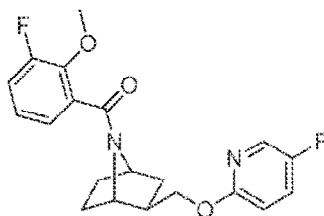
[0732]



[0733] Se preparó análogamente al ejemplo 170 sustituyendo 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina con 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}F_4N_6O$, 460,2; m/z encontrado 461,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): 8,07-7,84 (m, 3H), 7,60-7,22 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,74-6,58 (m, 1H), 4,77-4,58 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 2H), 2,37-2,12 (m, 1H), 1,99-1,37 (m, 6H).

Ejemplo 173: (+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

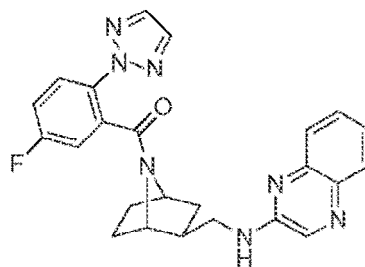
[0734]



[0735] Preparado análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3$, 374,1; m/z encontrado 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): 8,01-7,90 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 1H), 7,28-7,06 (m, 2H), 7,02-6,53 (m, 2H), 4,82-4,66 (m, 1H), 4,50-3,73 (m, 6H), 2,85-2,22 (m, 1H), 2,21-1,10 (m, 6H).

Ejemplo 174: (+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

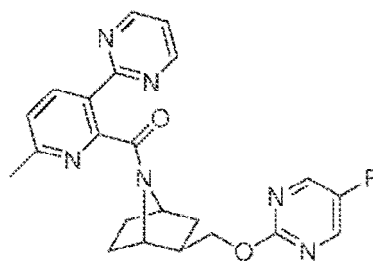
[0736]



[0737] Preparado análogamente al Ejemplo 170 sustituyendo 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina con 2-cloroquinoxalina. MS (ESI) masa calc. para $C_{24}H_{22}FN_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina)-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

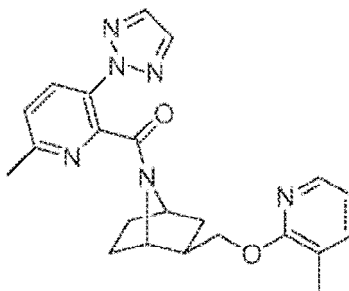
[0738]



[0739] Preparado de forma análoga al ejemplo 98 que sustituye el ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico con el intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}FN_6O_2$, 420,2; m/z encontrado 421 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

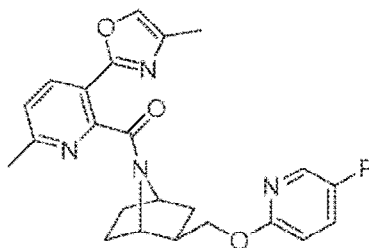
[0740]



[0741] Preparado análogamente al Ejemplo 7 sustituyendo 5-fluoropiridina-2(1H)-ona con 3-metilpiridina-2-ol. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 404,2; m/z encontrado 405 $[M+H]^+$

Ejemplo 177: $(\pm)$ -(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

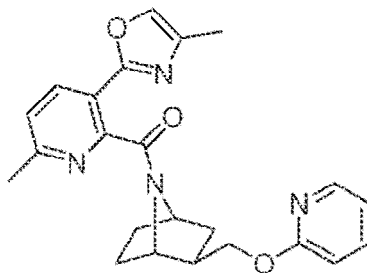
[0742]



[0743] Preparado análogamente al Ejemplo 7, sustituyendo el ácido 6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico con el intermedio A-54. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_3$, 422,2; m/z encontrado 423 $[M+H]^+$.

Ejemplo 178 (6-metilo-3-(4-metioxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

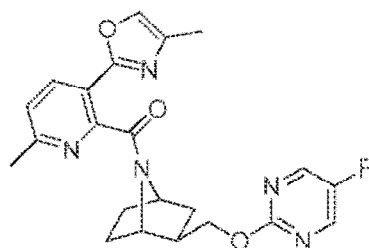
[0744]



[0745] Preparado análogamente al Ejemplo 1 sustituyendo el intermedio A-7 por el intermedio A-54. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_3$, 404,2; m/z encontrado 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179: ((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3)-(4-methoxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

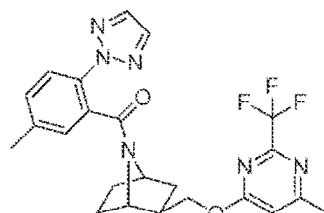
[0746]



[0747] Preparado análogamente al Ejemplo 98 sustituyendo el ácido 3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-carboxílico intermedio por el intermedio A-54. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3$, 423,2; m/z encontrado 424 $[M+H]^+$

Ejemplo 180: (±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilo-2-(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

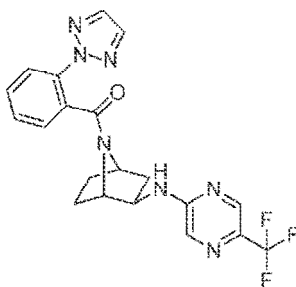
[0748]



[0749] Preparado análogamente al Ejemplo 13 sustituyendo 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina con 4-cloro-6-metilo-2-(trifluorometilo)pirimidina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$, 472,2; m/z encontrado 473,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 7,88-7,72 (m, 3 H), 7,38-7,12 (m, 2H), 6,74-6,70 (s, 0,6 H), 6,55-6,50 (s, 0,4 H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,30-3,87 (m, 2H), 3,85-3,46 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 3 H), 2,46-2,39 (s, 2 H), 2,32-1,80 (m, 3 H), 1,74-1,11 (m, 5H).

Ejemplo 181: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0750]



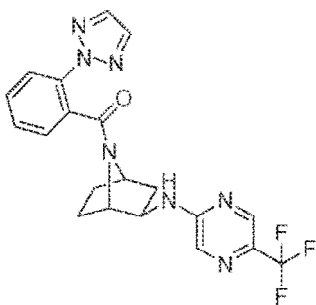
[0751] Etapa A: (1S,2R,4R)-terc-butilo-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-5 (1,6 g, 7,3 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 10 mmol) en DMF (11 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (1,1 mL, 8,8 mmol). Después de calentarse a 70°C durante 2 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 4% (ac) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,8 g, 67%). MS (ESI) masa calc. para $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$, 358,2; m/z encontrado 359,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,32 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,38-4,15 (m, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 2H), 1,61-1,36 (m, 12H).

[0752] Etapa B: (1S,2R,4R)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (200 mg, 0,6 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró, se neutralizó con Na_2CO_3 al 5% (ac) y se extrajo con DCM (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{11}H_{13}F_3N_4$, 258,1; m/z encontrado 259,1 $[M+H]^+$.

[0753] Etapa C: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (140 mg, 0,5 mmol) e intermedio A-1 (113 mg, 0,6 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (230 mL, 1,4 mmol) y HATU (155 mg, 0,6 mmol). Una vez completada la reacción, la purificación se realizó usando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (172 mg, 74%). MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,2; m/z encontrado 430 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,32 (s, 0,3H), 8,17 (s, 0,7H), 7,99-7,89 (m, 1,5H), 7,88-7,77 (m, 1,5H), 7,62-7,30 (m, 4H), 6,24-6,15 (m, 0,3 H), 4,86 (s, 0,7 H), 4,76 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,3 H), 4,45-4,23 (m, 1H), 4,08-3,90 (m, 1H), 2,23-1,34 (m, 6H).

Ejemplo 182: (±)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0754]



[0755] Etapa A: (±)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 181 paso A sustituyendo el intermedio B-5 con intermedio B-6.

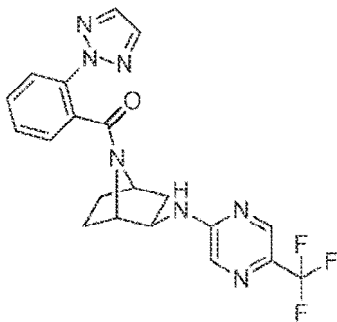
[0756] Etapa B: (6)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 181 Etapa B sustituyendo (1S,2R,4R)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato con (±)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato.

[0757] Etapa C: (±)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

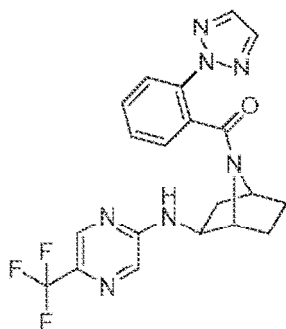
A ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoico (125 mg, 0,6 mmol) y DMF (4 mL) se añadió (*i*-Pr)₂NEt (0,23 ml, 1,3 mmol) y HBTU (155 mg, 0,6 mmol). Después de 10 minutos, se añadió el compuesto del título de la Etapa B (146 mg, 0,4 mmol). Después de agitarse durante la noche a ta, se añadió NaHCO₃ saturado (acuoso) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (89 mg, 47%) como un sólido beige. MS (ESI) masa calc. para C₂₀H₁₈F₃N₇O, 429,2; m/z encontrado 430 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-D₆): 8,47 (s, 0,3 H), 8,24 (s, 0,7 H), 8,14-8,05 (m, 2,2 H), 8,02 (s, 0,7 H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1,3H), 7,72-7,55 (m, 1,7H), 7,49-7,34 (m, 1,4H), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 0,7H), 4,58 (t, *J* = 4,3 Hz, 0,7H), 4,44 (d, *J* = 4,7 Hz, 0,3H), 4,04-3,93 (m, 0,3H), 3,82 (t, *J* = 4,1 Hz, 0,3H), 3,79-3,70 (m, 0,7H), 3,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,7 H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,85-1,07 (m, 5H).

Ejemplo 183a: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0758]



y Ejemplo 183 b: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.



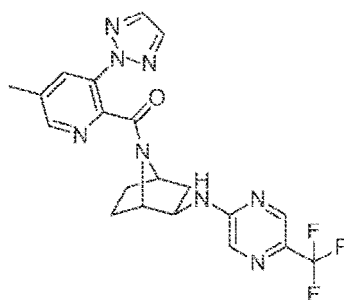
[0759] Los compuestos del título se obtuvieron por resolución de SFC quiral (CHIRALPAK OD-H 5 μ M 250 X 20 mm) del Ejemplo 182 (81 mg) usando 70% de CO₂/30% de EtOH como fase móvil para dar el enantiómero A (37 mg, Primer enantiómero de elución, ejemplo 183a) y enantiómero B (38 mg, segundo enantiómero de elución, Ejemplo 183b). Ejemplo 183a: >98% de enantiómero individual, 2,45 min de tiempo de retención; Ejemplo 183B >98% de enantiómero individual, 3,33 min de tiempo de retención.

[0760] Ejemplo 183a: Masa del enantiómero A: MS (ESI) calculada. para C₂₀H₁₈F₃N₇O, 429,2; m/z encontrado 430 [M+H]⁺.

[0761] Ejemplo 183b: Masa del enantiómero B: MS (ESI) calculada. para C₂₀H₁₈F₃N₇O, 429,2; m/z encontrado 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 184: (+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

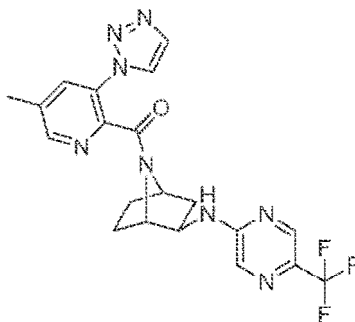
[0762]



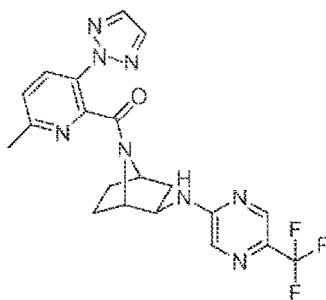
[0763] Preparado análogamente al Ejemplo 182 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-19 y HBTU con HATU. MS (ESI) masa calc. para C₂₀H₁₉F₃N₈O, 444,2; m/z encontrado 445,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 185: (+)-(5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0764]



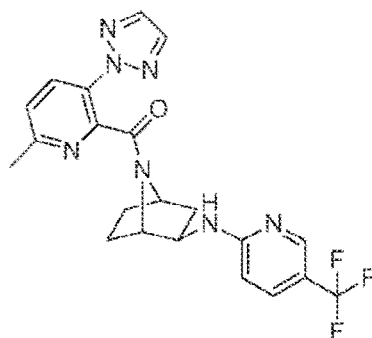
[0765] Preparado análogamente al Ejemplo 184 sustituyendo el intermedio A-19 con el intermedio A-20. MS (ESI) masa calc. para C₂₀H₁₉F₃N₈O, 444,2; m/z encontrado 445,1 [M+H]⁺. HPLC ta = 1,13. Ejemplo 186: (+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.



[0766] Preparado análogamente al Ejemplo 184 sustituyendo el intermedio A-19 con el intermedio A-21. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado 445,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,36-8,32 (s, 0,2 H), 8,27-8,23 (s, 0,8 H), 8,22-8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,2 H), 8,13-8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,8H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 0,8H), 7,40-7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,2H), 7,36-7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,8H), 7,26-7,22 (m, 0,2H), 6,26-6,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,2H), 4,96-4,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 0,8H), 4,83-4,75 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,2H), 4,36-4,19 (m, 1H), 4,13-3,92 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,29-2,14 (dd, $J = 13,1, 7,5$ Hz, 1H), 2,14-1,87 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 187: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0767]



[0768] Etapa A: $(\pm)$ -terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-6 (150 mg, 0,7 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió DIPEA (244 ml, 1,4 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (170 ml, 1,4 mmol). Después de calentarse a 100°C durante 4 h, la mezcla se enfrió a ta y se añadió $NaHCO_3$ saturado (ac). La mezcla se extrajo con DCM (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-13% de EtOAc en heptanos) dio el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{17}H_{22}F_3N_7O_2$, 357,2; m/z encontrado 358,0 $[M+H]^+$.

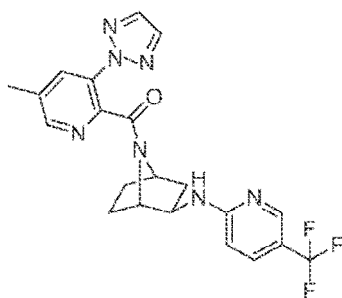
[0769] Etapa B: Hidrocloruro de $(\pm)$ -N-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (262 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió 6 N HCl en iPrOH (700 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 2 h, se enfrió a ta, se concentró y se usó sin purificación adicional en etapas posteriores.

[0770] Etapa C: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

Preparado análogamente al Ejemplo 182 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-21 y $(\pm)$ -N-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina con el compuesto del título de la Etapa B. MP = 193,9°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,38 (s, 0,3 H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,7 H), 7,69 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 0,3 H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 0,7 H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,3 H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,7 H), 7,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,7 H), 7,14 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,3 H), 6,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,3 H), 6,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,7H), 4,60 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,7H), 4,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,3H), 3,99-3,90 (m, 0,6H), 3,89-3,77 (m, 1,4H), 2,60 (s, 0,9H), 2,23 (s, 2,1H), 1,99 (dd, $J = 12,6, 7,6$ Hz, 1H), 1,83-1,21 (m, 5H).

Ejemplo 188: $(\pm)$ -(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

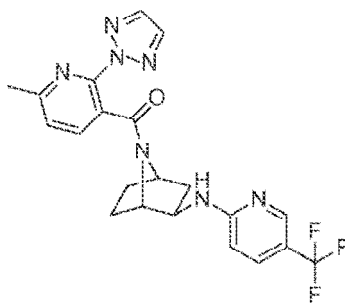
[0771]



[0772] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-19. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,49-8,44 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 0,2H), 8,41-8,32 (m, 1H), 8,28-8,21 (m, 0,8H), 8,18-8,11 (m, 0,2H), 8,06-7,98 (m, 0,8 H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,60-7,53 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 0,2 H), 7,45-7,35 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 0,8H), 6,71-6,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,8H), 6,45-6,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,2H), 6,27-6,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,8H), 5,82-5,72 (m, 0,2H), 4,95-4,84 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,8H), 4,82-4,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,2H), 4,36-4,18 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 2,51-2,47 (s, 0,7 H), 2,45-2,41 (m, 2,3 H), 2,22-2,14 (dd, $J = 13,0, 7,7$ Hz, 0,8 H), 2,11-1,90 (m, 2,2H), 1,82-1,40 (m, 3H).

Ejemplo 189: (+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

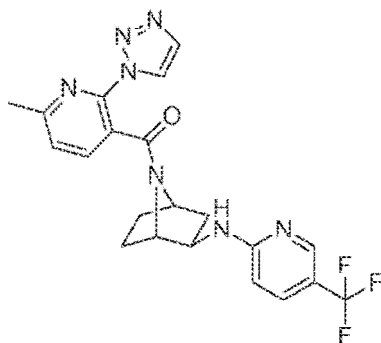
[0773]



[0774] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-3. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,40-8,33 (s, 0,4 H), 8,26-8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6 H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,78-7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,4 H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 1,6 H), 7,20-7,08 (m, 0,7 H), 6,43-6,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,3 H), 6,13-6,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,7H), 5,74-5,56 (m, 0,3H), 4,90-4,81 (m, 0,7H), 4,78-4,71 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,3H), 4,38-4,14 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 2,78-2,55 (m, 3H), 2,24-2,10 (dd, $J = 13,2, 7,9$ Hz, 1H), 2,08-1,39 (m, 5H).

Ejemplo 190: (+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

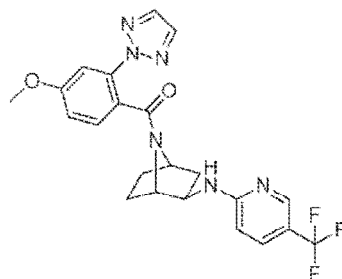
[0775]



[0776] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-4. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,50-8,46 (m, 0,6 H), 8,37-8,34 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,4 H), 8,34-8,31 (s, 0,6 H), 8,24-8,17 (s, 0,4 H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,75-7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,6 H), 7,65-7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,4 H), 7,55-7,47 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 0,7H), 7,36-7,27 (m, 1,3H), 7,22-7,14 (m, 0,4H), 6,94-6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,6H), 6,29-6,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,91-4,74 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,55-4,28 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 2,66-2,62 (s, 1,9H), 2,59-2,55 (s, 1,1 H), 2,23-2,15 (dd, $J = 13,1, 8,1$ Hz, 0,5 H), 2,06-1,79 (m, 2,5 H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 191: (+)-(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

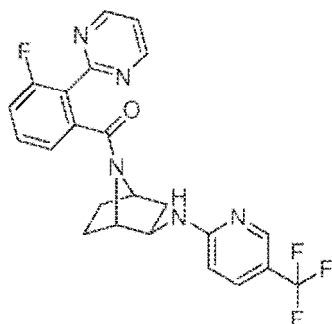
[0777]



[0778] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-5. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$, 458,2; m/z encontrado 459,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,38-8,32 (s, 0,3H), 8,26-8,19 (s, 0,7H), 7,93-7,87 (s, 1,3H), 7,87-7,80 (s, 0,7 H), 7,60-7,53 (m, 0,4 H), 7,49-7,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 0,4 H), 7,40-7,26 (m, 2,7 H), 7,00-6,93 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 0,4H), 6,90-6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,7H), 6,43-6,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,4H), 6,12-6,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,7H), 5,77-5,67 (m, 0,3H), 4,84-4,79 (m, 0,7H), 4,74-4,68 (m, 0,3H), 4,36-4,15 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,94-3,87 (s, 1H), 3,87-3,81 (s, 2H), 2,20-2,11 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 0,7H), 2,07-1,99 (dd, $J = 12,9, 7,6$ Hz, 0,3 H), 1,99-1,83 (s, 2 H), 1,79-1,34 (m, 3 H).

Ejemplo 192: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

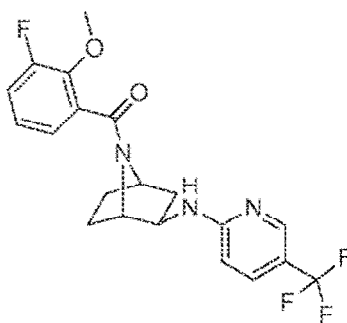
[0779]



[0780] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-6. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado 458,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,91-8,76 (m, 2H), 8,36-8,18 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 3 H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,29-6,15 (m, 1H), 4,78-4,66 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 4,16-4,02 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,19-2,11 (dd, $J = 12,9, 8,2$ Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 193: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0781]

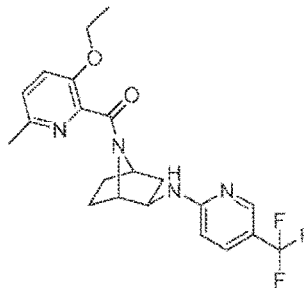


[0782] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}F_4N_3O_2$, 409,1; m/z encontrado 410,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,39 (s, 0,3 H), 8,18 (s, 0,7 H), 7,69 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 0,3 H), 7,60 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 0,7 H), 7,36 (ddd, $J = 11,7,$

7,6, 2,1 Hz, 0,3 H), 7,30-7,05 (m, 2,3 H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,7 H), 6,85-6,73 (m, 0,7 H)), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,3 H), 6,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,7 H), 4,66 (br s, 0,7 H), 4,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,3 H), 4,00-3,90 (m, 0,3H), 3,89-3,77 (m, 3,7H), 3,75 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,3H), 3,64 (sa, 0,7H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,80-1,37 (m, 5H).

5 Ejemplo 194: ($\pm$)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

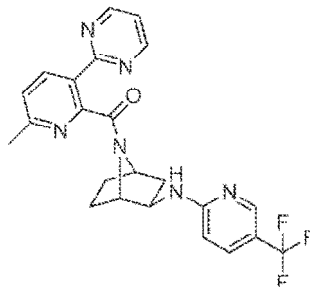
[0783]



[0784] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-8. MP = 147°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,38 (s, 0,3 H), 8,16 (s, 0,7 H), 7,68 (dd, $J = 8,9$, 2,3 Hz, 0,3 H), 7,59 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 0,7H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,3H), 7,3b-7,18 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,7H), 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,3 H), 6,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,7 H), 4,65 (br s, 0,7 H), 4,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,3 H), 4,13-3,84 (m, 2,3 H), 3,83-3,72 (m, 0,7 H), 3,67 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,41 (s, 0,9 H), 2,16 (s, 2,1 H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,80-1,37 (m, 5H), 1,31-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 195: ($\pm$)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

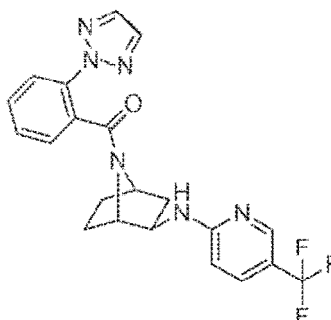
[0785]



[0786] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 con el intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, 454,2; m/z encontrado 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,95-8,81 (m, 2H), 8,37 (s, 0,3 H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,3 H), 8,25-8,13 (m, 1,4H), 7,68 (dd, $J = 8,8$, 2,1 Hz, 0,3H), 7,60 (dd, $J = 8,9$, 2,2 Hz, 0,7H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,7 H), 7,25 (d, $J = 3,7$ Hz, 0,3 H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,3 H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,7 H), 4,61 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,7H), 4,51 (d, $J = 4,2$ Hz, 0,3H), 4,01-3,82 (m, 2H), 2,58 (s, 0,9H), 2,24 (s, 2,1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,86-1,32 (m, 5H).

Ejemplo 196: ($\pm$)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

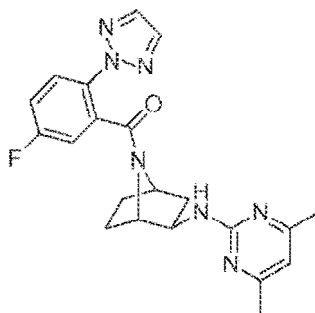
[0787]



[0788] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-1. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,2; m/z encontrado 409,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,38 (s, 0,3 H), 8,16 (s, 0,7 H), 8,08 (s, 2 H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,3H), 7,74-7,53 (m, 3H), 7,46-7,35 (m, 1,3H), 7,31 (d, $J = 6,1$ Hz, 0,7H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 0,7H), 6,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,3 H), 6,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,7 H), 4,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,7 H), 4,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,3 H), 4,04-3,95 (m, 0,3 H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,55 (br s, 0,7 H), 1,97 (dd, $J = 12,7, 8,0$ Hz, 1H), 1,79-1,23 (m, 5H)

Ejemplo 197: $(\pm)$ -(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1), 2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[0789]



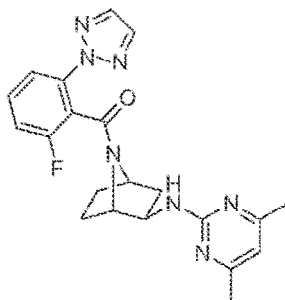
[0790] Etapa A: $(\pm)$ -terc-butilo2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A un vial de microonda se pesó intermedio B-6 (210 mg, 1 mmol), 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (212 mg, 1,5 mmol), terc-butóxido de sodio (142 mg, 1,5 mmol), $Pd(dba)_2$ (28 mg, 5% en moles), Ctc-Q-Phos (44 mg, 10 moles). El vial se tapó, se evacuó y se rellenó con N_2 (2X). Luego se añadió $PhCH_3$ (1 mL) y la reacción se calentó a $125^\circ C$ durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a ta, se aplicó directamente purificado por cromatografía en gel de sílice 1-7% de 2 M $NH_3/MeOH$ en DCM para dar P1 (125 mg, 40%). MS (ESI) masa calc. para $C_{17}H_{26}N_4O_2$, 318,2; m/z encontrado 319,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 6,31 (s, 1H), 5,18-4,94 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 4,08 (td, $J = 7,9, 3,2$ Hz, 1H), 2,27 (s, 6 H), 1,97 (dd, $J = 12,9, 7,8$ Hz, 1H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,62-1,30 (m, 12 H).

[0791] Etapa B: $(\pm)$ -N-(4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (125 mg, 0,4 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (3 mL). Después de consumir el material de partida, la reacción se concentró, se neutralizó con Na_2CO_3 al 5% y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. MS (ESI) masa calc. para $C_{12}H_{18}N_4$, 218,2; m/z encontrado 219,2 $[M+H]^+$.

[0792] Etapa C: $(\pm)$ -(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10 y (1S,2R,4R)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina con el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,23-7,67 (m, 2,5H), 7,54-6,93 (m, 2,5H), 6,40-6,19 (m, 1H), 4,89-4,65 (m, 1H), 4,41-3,66 (m, 2H), 2,39-1,34 (m, 12H).

Ejemplo 198: $(\pm)$ -(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(2H-1), 2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[0793]

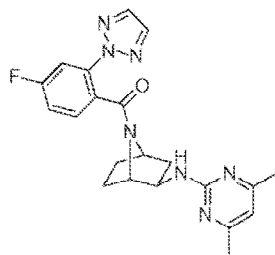


[0794] Preparado análogamente al Ejemplo 197 sustituyendo el intermedio A-10 por el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199: $(\pm)$ -(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-fluoro-2-(2H-1), 2,3-triazol-

2-ilo)fenilo)metanona.

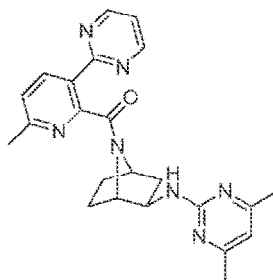
[0795]



[0796] Preparado análogamente al Ejemplo 197 sustituyendo el intermedio A-10 por el intermedio A-12. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_7O$, 407,2; m/z encontrado 408,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (MeOD): 8,23-7,33 (m, 4 H), 7,22-6,75 (m, 1H), 6,42-6,21 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 1H), 4,44-4,01 (m, 1H), 3,97-3,71 (m, 1H), 2,41-1,30 (m, 12H).

Ejemplo 200: ($\pm$)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

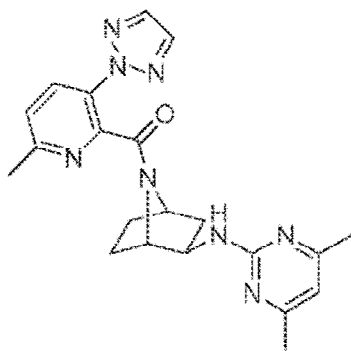
[0797]



[0798] Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina con 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina y el intermedio A-21 con intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_7O$, 415,2; m/z encontrado 416 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 9,05 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,6H), 8,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 1,4H), 8,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,3H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,7H), 7,57-7,45 (m, 1,3H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,7H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,7H), 6,46 (s, 0,3H), 6,43-6,29 (m, 1H), 4,62 (br s, 0,7H), 4,51 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,3H), 4,15-3,97 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 0,3 H), 3,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 0,7 H), 2,59 (s, 0,9 H), 2,50 (s, 2,1 H), 2,26 (s, 1,8 H), 2,14 (s, 4,2 H), 2,05 (dd, $J = 12,5, 7,6$ Hz, 1H), 1,99-1,37 (m, 5H).

Ejemplo 201: ($\pm$)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1, 2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[0799]

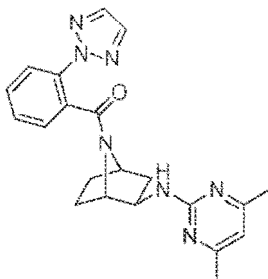


[0800] Preparado análogamente al Ejemplo 200 sustituyendo el intermedio A-9 por el intermedio A-21. MP = 171,9°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,28-8,17 (m, 1,2 H), 8,17-8,09 (m, 1,8 H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4 H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,6 H), 6,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,6 H), 6,46 (s, 0,4 H), 6,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 0,4 H), 6,35 (s, 0,6 H), 4,59 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,6 H), 4,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,4 H), 4,08 (td, $J = 7,8, 3,0$ Hz, 0,4 H), 4,00-3,86 (m, 1,6 H), 2,60 (s, 1,2H), 2,45 (s,

1,8H), 2,26 (s, 2,4H), 2,15 (s, 3,6H), 1,97 (ddd, $J = 16,3, 12,6, 7,9$ Hz, 1H), 1,83-1,35 (m, 5H).

Ejemplo 202: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

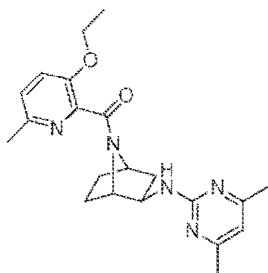
[0801]



[0802] Preparado análogamente al Ejemplo 200 sustituyendo el intermedio A-9 por el intermedio A-1. MP = 154,2°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5 H), 7,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5 H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 10,7, 4,2$ Hz, 0,5 H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 0,5 H), 6,99 (d, $J = 6,1$ Hz, 0,5 H), 6,87 (br s, 0,5 H), 6,43 (s, 0,5 H), 6,33 (s, 0,5 H), 4,51 (t, $J = 4,1$ Hz, 0,5 H), 4,37 (d, $J = 3,9$ Hz, 0,5 H), 4,12-3,97 (m, 0,5 H), 3,88-3,72 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5 H), 2,24 (s, 3 H), 2,15 (s, 3H), 1,97-1,21 (m, 6H).

Ejemplo 203: $(\pm)$ -(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona.

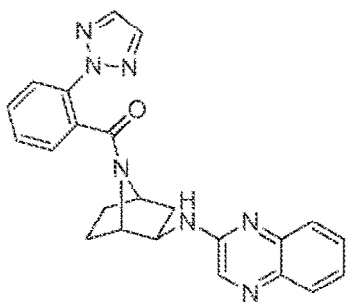
[0803]



[0804] Preparado análogamente al Ejemplo 200 sustituyendo el intermedio A-9 por el intermedio A-8. MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 381,2; m/z encontrado 382,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Pf = 137,8°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 7,20-7,01 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,7H), 6,31 (s, 0,3 H), 6,24 (s, 0,7 H), 5,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,3 H), 4,91 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,7 H), 4,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,3 H), 4,32-4,14 (m, 1,7 H), 4,14-3,98 (m, 1,3H), 3,80 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,3H), 3,75 (d, $J = 4,6$ Hz, 0,7H), 2,53 (s, 2,1H), 2,49 (s, 0,9H), 2,26 (s, 1,8H), 2,22 (s, 4,2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,05-1,49 (m, 5H), 1,48-1,40 (m, 3H).

Ejemplo 204: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0805]



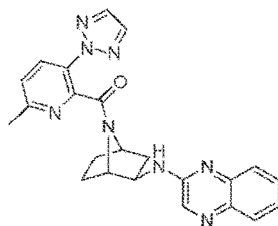
[0806] Etapa A: ($\pm$)-terc-butilo 2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al compuesto intermedio B-6 (500 mg, 2,4 mmol) en DMA seco (7 mL) se le añadieron K_2CO_3 (650 mg, 4,7 mmol) y 2-cloroquinoxalina (580 mg, 3,5 mmol). Después de calentarse a 80°C durante 48 h, la mezcla se enfrió a ta y se añadió $NaHCO_3$ saturado (acuoso). La mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-25% de EtOAc en heptanos) dio el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{24}N_4O_2$, 340,2; m/z encontrado 341,0 $[M+H]^+$.

[0807] Etapa B: Hidrocloruro de N-((6)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)quinoxalina-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (343 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió 6 N HCl en iPrOH (1 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 2 h, se enfrió a ta, se concentró y se usó sin purificación adicional en etapas posteriores.

[0808] Etapa C: ($\pm$)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 187 sustituyendo el intermedio A-21 por el intermedio A-1 y ($\pm$)-N-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Hidrocloruro con el compuesto del título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}N_7O$, 411,2; m/z encontrado 412 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,38 (s, 0,3 H), 8,31 (s, 0,7 H), 8,08 (s, 2 H), 7,88-7,73 (m, 1,3 H), 7,72-7,20 (m, 7 H), 7,14-7,04 (m, 0,7H), 4,60 (t, $J = 4,4$ Hz, 0,7H), 4,54 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,3H), 4,15-4,03 (m, 0,3H), 3,97-3,87 (m, 0,7 H), 3,82 (t, $J = 3,9$ Hz, 0,3 H), 3,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 0,7 H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,84-1,28 (m, 5H).

Ejemplo 205: ($\pm$)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]ilo)heptano-7-metanona.

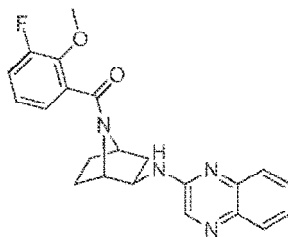
[0809]



[0810] Preparado análogamente al Ejemplo 204 sustituyendo con intermedio A-1 con A-21 intermedio. MP = 260,8°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,44 (s, 0,3H), 8,32 (s, 0,7H), 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,3H), 8,13 (s, 2H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,7H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,68-7,27 (m, 4,3H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,7H), 4,64 (br s, 1H), 4,06-3,86 (m, 2H), 2,61 (s, 0,9H), 2,09 (s, 2,1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,88-1,62 (m, 2H), 1,62-1,38 (m, 3H).

Ejemplo 206: ($\pm$)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

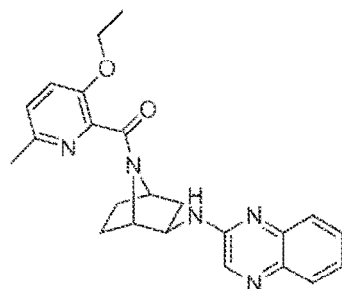
[0811]



[0812] Preparado análogamente al Ejemplo 204 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MP = 179,2°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,38 (s, 0,3H), 8,27 (s, 0,7H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,3H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,7H), 7,65-7,52 (m, 1,4H), 7,52-7,28 (m, 2,7H), 7,28-7,15 (m, 0,7H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,7H), 6,96 (ddd, $J = 11,7$, 8,2, 1,4 Hz, 0,7H), 6,75 (td, $J = 7,9$, 4,8 Hz, 0,7H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,11-4,1 (m, 0,4H), 3,99-3,90 (m, 0,7H), 3,86 (br s, 0,9H), 3,83-3,73 (m, 2,1H), 2,06 (dt, $J = 16,7$, 8,4 Hz, 1H), 1,87-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 207: ($\pm$)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

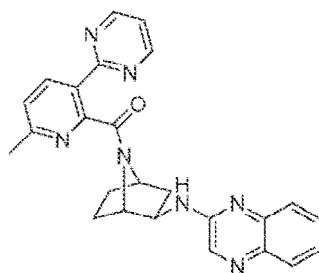
[0813]



[0814] Preparado análogamente al Ejemplo 204 sustituyendo con intermedio A-1 con intermedio A-8. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404 $[M+H]^+$. MP = 184,9 C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,41 (s, 0,3H), 8,26 (s, 0,7H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 0,3H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 0,7H), 7,64-7,53 (m, 1,7H), 7,50-7,22 (m, 2,9H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 0,7H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 0,7H), 4,68 (br s, 1H), 4,12-3,83 (m, 3H), 3,79 (d, J = 4,1 Hz, 0,7H), 3,71 (br s, 0,3H), 2,41 (s, 0,9H), 2,11-1,96 (m, 3,1H), 1,89-1,42 (m, 5H), 1,25 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 208: ($\pm$)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

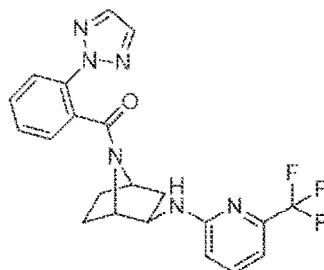
[0815]



[0816] Preparado análogamente al Ejemplo 204 sustituyendo con intermedio A-1 con A-9 intermedia. MS (ESI) masa calc. para $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,2; m/z encontrado 438 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,93-8,82 (m, 2H), 8,46 (s, 0,3H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 0,3H), 8,27 (s, 0,7H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 0,7H), 7,81-7,26 (m, 6,3H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 0,7H), 4,66 (br s, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 2,60 (s, 0,9H), 2,13 - 2,01 (m, 3,1H), 1,92-1,36 (m, 5H).

Ejemplo 209: ($\pm$)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0817]



[0818] Etapa A: ($\pm$)-terc-butilo-2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina (113 mg, 0,6 mmol) en THF (3 mL) se añadió terc-butoxido de sodio (120 mg, 1,2 mmol), Xanphos (26 mg, 7% en moles) y $PD_2(dba)_3$ (23 mg, 4% en moles) a temperatura ambiente mientras se borboteó N_2 a través de la solución. Después de 10 minutos, se añadió el intermedio B-6 (132 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h. Después de dejarse enfriar a ta, $NaHCO_3$ saturado (ac), la mezcla se extrajo con EtOAc (2X). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$). La purificación mediante

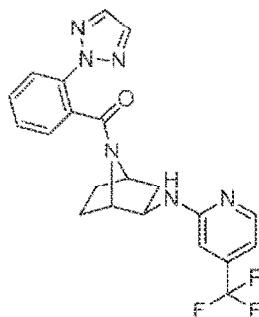
cromatografía en gel de sílice (0-7% de EtOAc en heptano) dio el compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$, 357,2; m/z encontrado 358,4 $[M+H]^+$.

[0819] Etapa B: ($\pm$)-N-(6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 204 sustituyendo ($\pm$)-terc-butilo 2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato con el compuesto de título de la Etapa A.

[0820] Etapa C: ($\pm$)-terc-butilo-2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogo al Ejemplo 204 sustituyendo N-((6)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)quinoxalina-2-amina con el compuesto de título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 28,2; m/z encontrado 429. $[M+H]^+$. MP = 96,8°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,07 (s, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 0,3H), 7,74-7,51 (m, 2,7H), 7,46-7,36 (m, 1,3H), 7,17-6,94 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 0,7H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 0,3H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 4,55 (t, J = 4,5 Hz, 0,7H), 4,41 (d, J = 4,6 Hz, 0,3H), 3,94-3,84 (m, 0,3H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,6 Hz, 0,7H), 1,96 (dd, J = 12,6, 8,0 Hz, 1H), 1,80-1,21 (m, 5H).

Ejemplo 210: ($\pm$)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

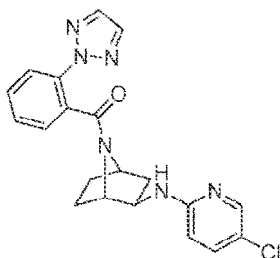
[0821]



[0822] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo piridina-2-cloro-6-(trifluorometilo) con 4-2-cloro piridina (trifluorometilo). MP = 153,5°C. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,2; m/z encontrado 429 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 0,3H), 8,12-7,99 (m, 2,7H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 0,3H), 7,72-7,54 (m, 1,6H), 7,50-7,33 (m, 1,4H), 7,13-6,92 (m, 2H), 6,82 (d, J = 12,6 Hz, 0,3H), 6,78 (s, 0,7H), 6,67 (d, J = 5,3 Hz, 0,7H), 4,56 (t, J = 4,5 Hz, 0,7H), 4,41 (d, J = 4,6 Hz, 0,3H), 4,04-3,93 (m, 0,3H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,52 (br s, 0,7H), 1,96 (dd, J = 12,6, 8,0 Hz, 1H), 1,78-1,17 (m, 5H).

Ejemplo 211: ($\pm$)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

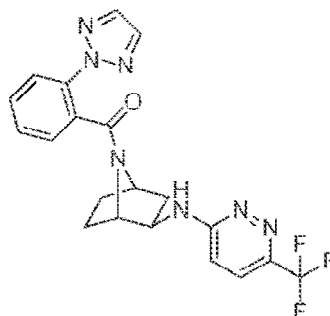
[0823]



[0824] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo piridina-2-cloro-6-(trifluorometilo) con 5-cloro-2-yodopiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}ClN_6O$, 394,1; m/z encontrado 395 $[M+H]^+$. MP = 157,0°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,14-7,99 (m, 2,3H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,71-7,52 (m, 1,7H), 7,52-7,36 (m, 2,6H), 7,23-7,11 (m, 0,7H), 6,80 (d, J = 6,4 Hz, 0,7H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 0,3H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 0,7H), 4,53 (t, J = 4,6 Hz, 0,7H), 4,37 (d, J = 4,6 Hz, 0,3H), 3,92-3,82 (m, 0,3H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,52 (d, J = 4,3 Hz, 0,7H), 1,94 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 1H), 1,73-1,22 (m, 5H).

Ejemplo 212: ($\pm$)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

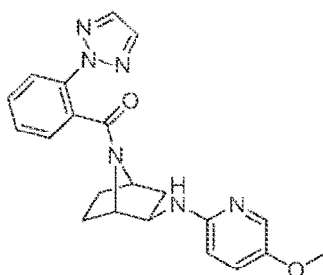
[0825]



[0826] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo piridina-2-cloro-6-(trifluorometilo) con-6-3-cloro piridazina (trifluorometilo). MP = 134,0 °C. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,2; m/z encontrado 430 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,08 (s, 1,4H), 8,07 (s, 0,6H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,3H), 7,77-7,46 (m, 3,6H), 7,44-7,31 (m, 1,4H), 7,20-7,09 (m, 0,7H), 7,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 0,3H), 6,98 (d, $J = 9,3$ Hz, 0,7H), 4,59 (t, $J = 4,4$ Hz, 0,7H), 4,48 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,3H), 3,97-3,87 (m, 0,7H), 3,81 (t, $J = 4,0$ Hz, 0,3H), 3,58-3,56 (m, 1H), 2,01 (dd, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 1H), 1,82-1,18 (m, 5H).

Ejemplo 213: ($\pm$)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

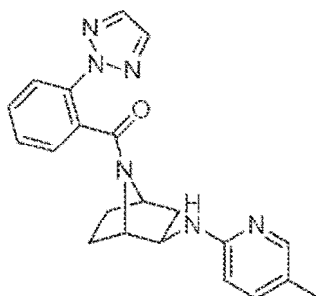
[0827]



[0828] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo piridina-2-cloro-6-(trifluorometilo) con 2-cloro-5-metoxipiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z encontrado 391 $[M+H]^+$. MP = 174,0°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,31 (s, 0,3H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,3H), 7,79 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,3H), 7,71-7,61 (m, 1,3H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 1,4H), 7,22-7,04 (m, 1,7H), 6,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,3 H), 6,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,7H), 6,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,7H), 4,52 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,7H), 4,37 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,2H), 3,90-3,79 (m, 0,3H), 3,79-3,68 (m, 1,9H), 3,64 (s, 2,1H), 3,57 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,7H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,76-1,21 (m, 5H).

Ejemplo 214: ($\pm$)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0829]

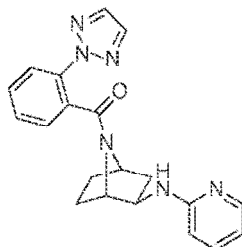


[0830] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina con 2-cloro-5-metilpiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{22}N_6O$, 374,2; m/z encontrado 375,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,32 (s, 0,7H), 8,09 (s, 0,6H), 8,07 (s, 1,4H), 7,89-7,80 (m, 0,6H), 7,72-7,53 (m, 2,1H), 7,52-7,37 (m, 1,3H), 7,27 (dd, $J = 8,5$,

2,2 Hz, 0,3H), 7,23-7,11 (m, 1,3H), 6,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,3H), 6,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,7H), 6,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,7H), 4,53 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,7H), 4,37 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,3H), 3,95-3,84 (m, 0,3H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 4,3$ Hz, 0,7H), 2,12 (s, 0,9H), 2,04 (s, 2,1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,78-1,24 (m, 5H).

5 Ejemplo 215: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(piridina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

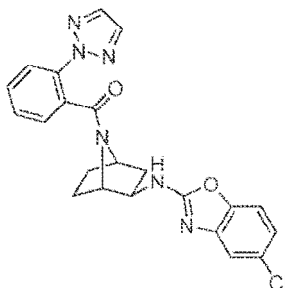
[0831]



20 [0832] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina con 2-yodopiridina. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{20}N_6O$, 360,2; m/z encontrado 361 $[M+H]^+$. MP = 167,9°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,12-8,00 (m, 2,3H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,73-7,53 (m, 1,5H), 7,50-7,28 (m, 2,5H), 7,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 0,7H), 6,63-6,37 (m, 3H), 4,54 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,7H), 4,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,3H), 3,92 (td, $J = 7,5,3,2$ Hz, 0,3H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,58 (d, $J = 4,3$ Hz, 0,7H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,78-1,23 (m, 5H).

25 Ejemplo 216: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0833]



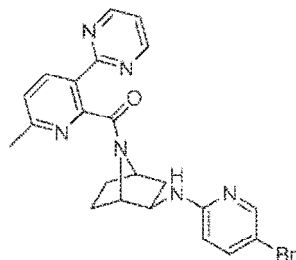
45 [0834] Etapa A: $(\pm)$ -terc-butilo 2-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-6 (116 mg, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió DIPEA (190 mL, 1,1 mmol) y benzo 5-cloro-2-(metilsulfonilo)[d]oxazol (235 mg, 1,1 mmol). Después de calentarse a 80°C durante 4 h, la mezcla se enfrió a ta y se añadió $NaHCO_3$ saturado (ac). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (130 mg, 66%). MS (ESI) masa calc. para $C_{18}H_{22}ClN_3O_3$, 363,1; m/z encontrado 364,0 $[M+H]^+$.

50 [0835] Etapa B: N-((6)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)-5-clorobenzo[d]clorhidrato oxazol-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo $(\pm)$ -terc-butilo-2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato con el título compuesto de la Etapa A. MS (ESI) masa calc. para $C_{13}H_{14}ClN_3O$, 263,1; m/z encontrado 264,0 $[M+H]^+$.

55 [0836] Etapa C: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo hidrocloreto de $(\pm)$ -N-(6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina con el compuesto de título de la Etapa B. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{19}ClN_6O_2$, 434,1; m/z encontrado 435 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,13-8,5 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,3H), 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,3H), 7,72-7,55 (m, 1,3H), 7,53-7,44 (m, 0,7H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 0,7H), 7,16-7,8 (m, 0,7H), 7,08-6,98 (m, 1H), 4,66-4,47 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 0,3H), 3,82 (t, $J = 3,9$ Hz, 0,3H), 3,79-3,66 (m, 1,4H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,88-1,22 (m, 5H).

Ejemplo 217: $(\pm)$ -(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

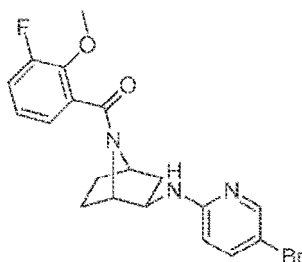
[0837]



[0838] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina con 5-bromo-2-yodopiridina e intermedio A-1 con intermedio A-9. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{21}BrN_6O$, 464,1; m/z encontrado 466 $[M+H]^+$. MP = 221,8°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,96-8,78 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 0,3H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 0,7H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,56 (dd, J = 8,9,2,5 Hz, 0,3H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 0,7H), 6,93 (d, J = 7,1 Hz, 0,7H), 6,66 (d, J = 5,6 Hz, 0,3H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 0,3H), 6,36 (d, J = 8,9 Hz, 0,7H), 4,59 (t, J = 4,1 Hz, 0,7H), 4,47 (d, J = 4,3 Hz, 0,3H), 3,96-3,75 (m, 2H), 2,58 (s, 0,9H), 2,31 (s, 2,1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,88-1,30 (m, 5H).

Ejemplo 218: $(\pm)$ -(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona.

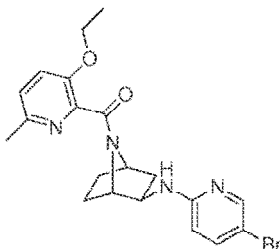
[0839]



[0840] Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-9 con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{19}BrFN_3O_2$, 419,1; m/z encontrado 420,1 $[M+H]^+$. MP = 175,2°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 0,3H), 7,47 (dd, J = 8,9,2,5 Hz, 0,7H), 7,34 (ddd, J = 11,7, 7,5, 2,3 Hz, 0,3H), 7,24-7,08 (m, 1,3H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 0,7H), 6,87-6,66 (m, 1,7H), 6,54 (d, J = 8,9 Hz, 0,3H), 6,46 (d, J = 8,9 Hz, 0,7H), 4,63 (br s, 0,7H), 4,50 (d, J = 4,8 Hz, 0,3H), 3,88-3,68 (m, 4,3H), 3,58 (d, J = 2,9 Hz, 0,7H), 2,05-1,87 (m, 1H), 1,78-1,20 (m, 5H).

Ejemplo 219: $(\pm)$ -(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona.

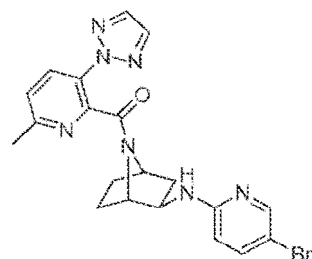
[0841]



[0842] Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-9 con intermedio A-8. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{23}BrN_4O_2$, 430,1; m/z encontrado 431,1 $[M+H]^+$. MP = 134,5°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,55 (dd, J = 8,9,2,5 Hz, 0,3H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 0,7H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 0,3H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 0,7H), 6,76 (d, J = 5,7 Hz, 0,7H), 6,63 (d, J = 5,3 Hz, 0,3H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 0,3H), 6,43 (d, J = 8,9 Hz, 0,7H), 4,62 (br s, 0,7H), 4,51 (d, J = 2,8 Hz, 0,3H), 4,13-3,88 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 0,3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,59 (d, J = 3,5 Hz, 0,7H), 2,39 (s, 0,9H), 2,21 (s, 2,1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,75-1,33 (m, 5H), 1,25 (td, J = 6,9, 3,6 Hz, 3H).

Ejemplo 220: $(\pm)$ -(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

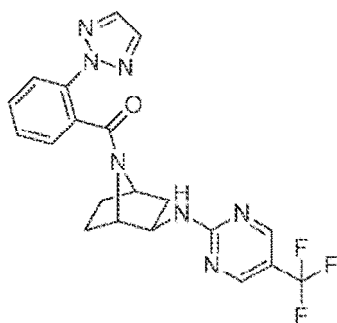
[0843]



[0844] Preparado análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio A-9 con intermedio A-21. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{20}BrN_7O$, 453,1; m/z encontrado 454,1 $[M+H]^+$. MP = 214,9°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 8,14-8,09 (m, 2,3H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,62-7,53 (m, 0,6H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 0,7H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 6,76 (d, J = 6,3 Hz, 0,7H), 6,61 (d, J = 8,9 Hz, 0,3H), 6,52 (d, J = 5,7 Hz, 0,3H), 6,45 (d, J = 8,9 Hz, 0,7H), 4,58 (t, J = 4,5 Hz, 0,7H), 4,47 (d, J = 4,8 Hz, 0,3H), 3,91 (t, J = 4,3 Hz, 0,3H), 3,88-3,68 (m, 1,7H), 2,60 (s, 0,9H), 2,31 (s, 2,1H), 2,03 -1,90 (m, 1H), 1,81-1,29 (m, 5H).

Ejemplo 221: $(\pm)$ -(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

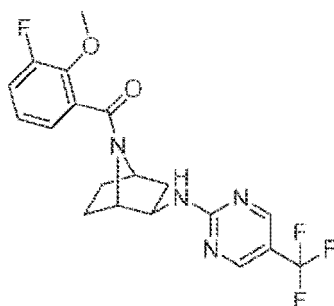
[0845]



[0846] Preparado análogamente al Ejemplo 220 sustituyendo el 5-bromo-2-yodopiridina con 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina e intermedio A-21 con intermedio A-1. MP = 167,1°C. ^1H RMN ($DMSO-d_6$): 8,75 (s, 0,4H), 8,70 (s, 0,4H), 8,66 (s, 0,6H), 8,53 (s, 0,6H), 8,12-8,03 (m, 2,6H), 7,86 (d, J = 7,3 Hz, 0,4H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 0,4H), 7,72-7,54 (m, 1,6H), 7,48-7,34 (m, 1,4H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 0,6H), 4,56 (br s, 0,6H), 4,41 (d, J = 4,3 Hz, 0,4H), 4,08 (dd, J = 11,1, 6,8 Hz, 0,4H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,3 Hz, 0,6H), 2,01 - 1,27 (m, 6H).

Ejemplo 222: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

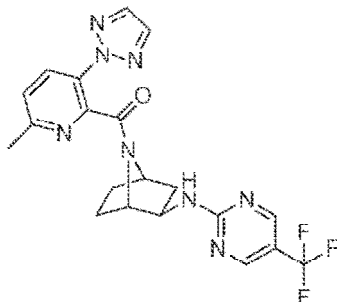
[0847]



[0848] Preparado análogamente al Ejemplo 221 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,72 (d ancho, *J* = 22,6 Hz, 0,8H), 8,58 (d ancho, *J* = 24,1 Hz, 1,2H), 8,12 (br d, *J* = 5,6 Hz, 0,4H), 7,99 (d ancho, *J* = 5,0 Hz, 0,6H), 7,45-7,23 (m, 0,8H), 7,26-7,06 (m, 1,2H), 6,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 0,6H), 6,90-6,72 (m, 0,6H), 4,65 (br s, 0,6H), 4,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,4H), 3,97 (dd, *J* = 11,4, 6,0 Hz, 0,4H), 3,84 (s, 1,2H), 3,93-3,71 (m, 1H), 3,78 (s, 1,8H), 3,69 (br d, *J* = 2,9 Hz, 0,6H), 2,06-1,35 (m, 6H)

Ejemplo 223: (±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

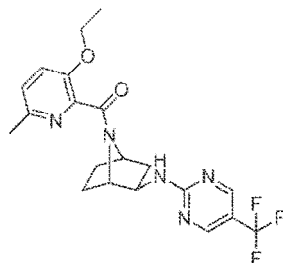
[0849]



[0850] Preparado análogamente al Ejemplo 221 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-21. ¹H RMN (DMSO-D₆): 8,74 (d ancho, *J* = 12,1 Hz, 0,4H), 8,63 (d ancho, *J* = 13,2 Hz, 1,2H), 8,26-8,01 (m, 3,4H), 7,61 (dd, *J* = 21,8, 7,4 Hz, 0,4H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H), 4,61 (br s, 0,6H), 4,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 0,4H), 4,11 - 4,01 (m, 0,4H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,1, 6,1 Hz, 0,6H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,06 - 1,34 (m, 6H).

Ejemplo 224: (±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

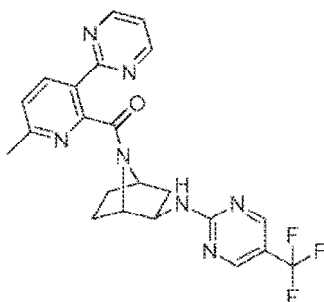
[0851]



[0852] Preparado análogamente al Ejemplo 221 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-8. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,79 (d ancho, *J* = 22,9 Hz, 0,6H), 8,65 (d ancho, *J* = 17,4 Hz, 1,4H), 8,21 (d, *J* = 5,3 Hz, 0,7H), 7,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,3H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,3H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,7H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,3H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,7H), 4,71 (br s, 0,7H), 4,64 (br d, *J* = 4,7 Hz, 0,3H), 4,23-3,93 (m, 2,5H), 3,93-3,78 (m, 1,4H), 3,78-3,55 (m, 1,7H), 3,31-3,07 (m, 1,4H), 2,47 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,06 - 1,40 (m, 6H).

Ejemplo 225: (±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

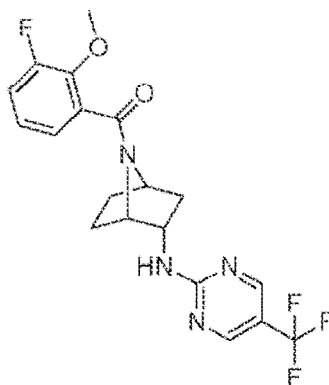
[0853]



[0854] Preparado análogamente al Ejemplo 221 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-9. MP = 203°C. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado 427,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,94 (d, J = 4,9 Hz, 0,4H), 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 1,6H), 8,77 (s, 0,2H), 8,71 (s, 0,2H), 8,61 (s, 1,4H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 0,2H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1,8H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 0,2H), 7,54-7,44 (m, 1,2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 0,8H), 4,64 (br s, 0,8H), 4,58 (d, J = 4,6 Hz, 0,2H), 4,06-3,90 (m, 2H), 2,60 (s, 0,6H), 2,35 (s, 2,4H), 2,11-1,73 (m, 4H), 1,62-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 226: (+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

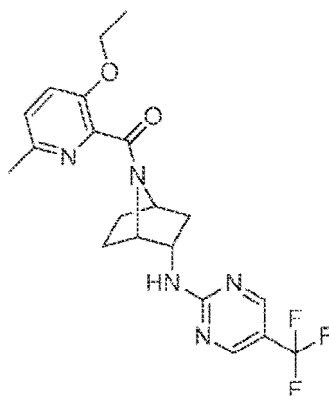
[0855]



[0856] Preparar análogo al Ejemplo 222 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_4O_2$, 410,2; m/z encontrado 411,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,75 (s, 0,5H), 8,68 (s, 0,5H), 8,61 (s, 0,5H), 8,57 (s, 0,5H), 8,52 (d, J = 6,3 Hz, 0,5 H), 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 0,5H), 7,44-7,29 (m, 1H), 7,23-7,8 (m, 2H), 4,82 (t, J = 3,9 Hz, 0,5H), 4,58 (t, J = 4,5 Hz, 0,5H), 4,34-4,12 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 3,5H), 3,68 (t, J = 4,2 Hz, 0,5H), 2,31-2,11 (m, 1H), 1,93-1,40 (m, 5H).

Ejemplo 227: (+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

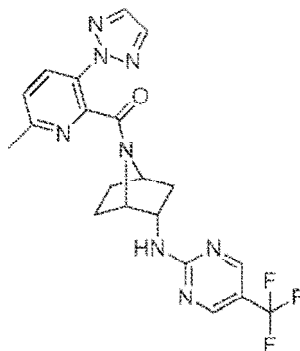
[0857]



[0858] Preparar análogo al Ejemplo 224 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MP = 79,7°C. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$, 421,2; m/z encontrado 422,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,76 (s, 0,5H), 8,68 (s, 0,5H), 8,61 (s, 0,5H), 8,56 (s, 0,5H), 8,52 (d, J = 6,4 Hz, 0,5 H), 8,44 (d, J = 6,6 Hz, 0,5H), 7,48 (d, J = 3,2 Hz, 0,5H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 0,5H), 7,28 (d, J = 3,3 Hz, 0,5H), 7,25 (d, J = 3,3 Hz, 0,5H), 4,83 (t, J = 4,2 Hz, 0,5H), 4,59 (t, J = 4,3 Hz, 0,5H), 4,40-4,29 (m, 0,5 H), 4,28-4,19 (m, 0,5H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 0,5H), 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 2,41 (s, 1,5H), 2,40 (s, 1,5H), 2,30-2,9 (m, 1H), 1,93-1,41 (m, 5H), 1,34-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 228: (+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

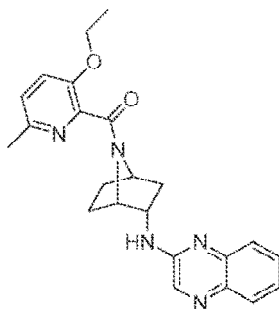
[0859]



[0860] Preparar análogo al Ejemplo 223 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado 445,4 $[M+H]^+$, M.P. = 89,1°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,77 (s, 0,6H), 8,68 (s, 0,6H), 8,61 (s, 0,4H), 8,55 (s, 0,4H), 8,51 (d, J = 6,3 Hz, 0,6 H), 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 0,4H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 4,81 (t, J = 4,2 Hz, 0,6H), 4,55 (t, J = 4,2 Hz, 0,4H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,06 (t, J = 4,4 Hz, 0,4H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 0,6H), 2,61 (s, 1,2H), 2,58 (s, 1,8H), 2,34-2,20 (m, 0,6H), 2,19-2,03 (m, 0,6H), 1,94 -1,50 (m, 4,2 h), 1,44 (dd, J = 12,3, 4,6 Hz, 0,6H).

Ejemplo 229: $(\pm)$ -(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

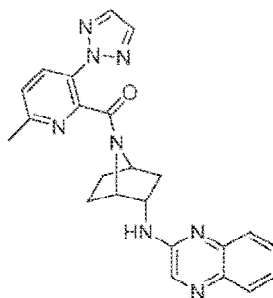
[0861]



[0862] Preparar análogo al Ejemplo 207 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{25}N_5O_2$, 403,2; m/z encontrado 404,5 $[M+H]^+$. MP = 115,1°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,37 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 0,5H), 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 0,5H), 7,69-7,44 (m, 2,5H), 7,43-7,23 (m, 2,5H), 4,99 (t, J = 4,4 Hz, 0,5H), 4,63 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,48-4,27 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 2H), 3,96 (t, J = 4,4 Hz, 0,5H), 3,64 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 2,44 (s, 1,5H), 2,41 (s, 1,5H), 2,39-2,26 (m, 1H), 1,98-1,37 (m, 5H), 1,36-1,28 (m, 3H).

Ejemplo 230: $(\pm)$ -(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]ilo)heptano-7-metanona.

[0863]

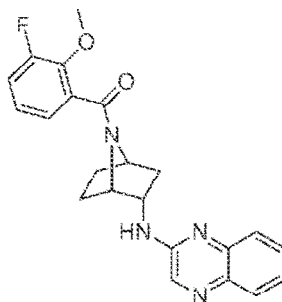


[0864] Preparar análogo al Ejemplo 205 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{22}N_8O$, 426,2; m/z encontrado 427,5 $[M+H]^+$, M.P. = 152,3°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,37 (s, 0,5H), 8,28-8,20

(m, 2H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 5,6, 3,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 7,70-7,48 (m, 2,5H), 7,41-7,23 (m, 1,5H), 4,98 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 4,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5H), 3,81 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,60 (s, 1,5H), 2,43-2,17 (m, 1H), 1,97-1,25 (m, 5H).

5 Ejemplo 231: $(\pm)$ -(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

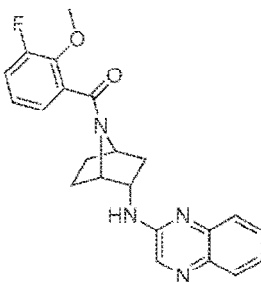
[0865]



[0866] Preparar análogamente al Ejemplo 206 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,36 (s, 0,5H), 8,29 (s, 0,5H), 8,08-7,95 (m, 1H), 7,85-7,69 (m, 1H), 7,69-7,49 (m, 1,5H), 7,49-7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,12 (m, 2,5H), 5,00 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 4,62 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 4,43-4,17 (m, 1H), 4,11 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,88 (s, 1,5H), 3,72 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5H), 2,45-2,25 (m, 1H), 1,99-1,46 (m, 4H), 1,46-1,28 (m, 1H).

Ejemplo 232: $(\pm)$ -(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilmetanona.

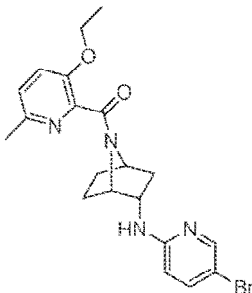
[0867]



[0868] Preparar análogamente al Ejemplo 220 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MP = 196,0°C. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,25-8,16 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 2,6H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,4H), 7,63-7,53 (m, 1,6H), 7,50 (dd, $J = 8,9,2,5$ Hz, 0,4H), 7,19 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,6H), 7,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 0,4H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,6H), 6,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,4H), 4,81 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,6H), 4,54 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,4H), 4,23 - 4,07 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,4H), 3,75 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,6H), 2,61 (s, 1,2H), 2,58 (s, 1,8H), 2,36-2,05 (m, 1H), 1,92-1,41 (m, 4H), 1,30 (dd, $J = 12,4,4,4$ Hz, 0,4H), 1,18 (dd, $J = 12,2,4,6$ Hz, 0,6H).

Ejemplo 233: $(\pm)$ -(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona.

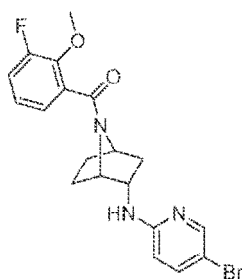
[0869]



[0870] Preparar análogamente al Ejemplo 219 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MP = 176,1°C. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,61-7,43 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 1,5 H), 7,15 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 0,5H), 6,46 (d, J = 8,9 Hz, 0,5H), 4,83 (t, J = 4,3 Hz, 0,5H), 4,57 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,20 (d, J = 5,5 Hz, 0,5H), 4,09 (dq, J = 10,2, 6,9 Hz, 2,5H), 3,79 (t, J = 4,3 Hz, 0,5H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 2,41 (s, 1,5H), 2,40 (s, 1,5H), 2,32-2,14 (m, 1H), 1,93-1,45 (m, 4H), 1,36-1,17 (m, 4H).

Ejemplo 234: (+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona.

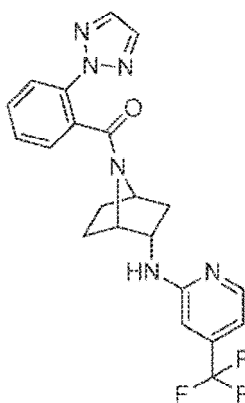
[0871]



[0872] Preparar análogamente al Ejemplo 217 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MP = 144,5°C. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 7,56 (dd, J = 8,9,2,5 Hz, 0,6H), 7,50 (dd, J = 8,9,2,5 Hz, 0,4H), 7,43-7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,05 (m, 3H), 6,54 (d, J = 8,9 Hz, 0,6H), 6,46 (d, J = 8,9 Hz, 0,4H), 4,83 (t, J = 4,3 Hz, 0,6H), 4,57 (t, J = 4,7 Hz, 0,4H), 4,21- 3,99 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 3,4 H), 3,66 (t, J = 4,7 Hz, 0,6H), 2,36-2,14 (m, 1H), 1,94-1,43 (m, 4H), 1,36-1,14 (m, 1H).

Ejemplo 235: (+)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

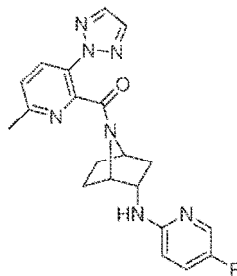
[0873]



[0874] Preparar análogamente al Ejemplo 210 sustituyendo el intermedio B-6 con intermedio B-7. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₁₉F₃N₆O, 428,2; m/z encontrado 429 [M+H]⁺. MP = 274,2°C. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 0,5H), 8,13-8,01 (m, 2,5H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,73-7,61 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,38 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,83-6,75 (m, 1H), 6,73-6,63 (m, 1H), 4,78 (t, J = 3,9 Hz, 0,5H), 4,50 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,27-4,4 (m, 1H), 3,96 (t, J = 4,1 Hz, 0,5H), 3,64 (t, J = 4,1 Hz, 0,5H), 2,40-2,21 (m, 0,5H), 2,17-1,99 (m, 0,5H), 1,88-1,32 (m, 4H), 1,27 (dd, J = 12,3, 4,3 Hz, 0,5H), 1,12 (dd, J = 12,2,4,5 Hz, 0,5H).

Ejemplo 236: (±)-(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

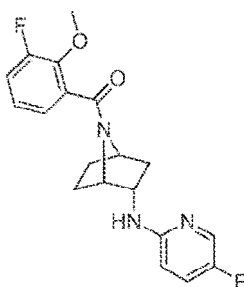
[0875]



[0876] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina con 5-fluoro-2-yodopiridina e intermedio A-1 con A-21. MP = 100,1°C. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,2; m/z encontrado 394,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (DMSO- D_6): 8,24-8,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1,2H), 8,11 (s, 0,8H), 8,00 (d, $J = 2,9$ Hz, 0,6H), 7,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,4H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,43-7,26 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 0,6H), 6,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,4H), 6,55 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,6H), 6,45 (dd, $J = 9,1$, 3,7 Hz, 0,4H), 4,81 (t, $J = 4,2$ Hz, 0,6H), 4,52 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,4H), 4,19-3,99 (m, 1,4H), 3,73 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,6H), 2,60 (s, 1,2H), 2,58 (s, 1,8H), 2,35-2,20 (m, 0,6H), 2,19 - 2,05 (m, 0,4H), 1,96-1,38 (m, 4H), 1,27 (dd, $J = 12,5,4,2$ Hz, 0,6H), 1,15 (dd, $J = 12,2,4,8$ Hz, 0,4H).

Ejemplo 237: (+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

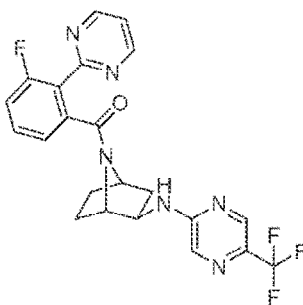
[0877]



[0878] Preparado análogamente al Ejemplo 209 sustituyendo 2-cloro-6-(trifluorometilo)piridina con 5-fluoro-2-yodopiridina e intermedio A-1 con ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{19}F_2N_3O_2$, 359,1; m/z encontrado 360,2 $[M+H]^+$. MP = 134,7°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): 8,00 (d, $J = 2,9$ Hz, 0,5H), 7,80 (d, $J = 2,9$ Hz, 0,5H), 7,45-7,26 (m, 2H), 7,24-7,06 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,89 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 6,56 (dd, $J = 9,1$, 3,6 Hz, 0,5H), 6,48 (dd, $J = 9,2$, 3,6 Hz, 0,5H), 4,83 (t, $J = 4,3$ Hz, 0,5H), 4,56 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,5H), 4,18-3,98 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 3,5 H), 3,64 (t, $J = 4,6$ Hz, 0,5H), 2,35-2,14 (m, 1H), 1,96-1,43 (m, 4H), 1,30 -1,13 (m, 1H).

Ejemplo 238: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0879]



[0880] Etapa A: Hidrocloruro de (1S,2R,4R)-N-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al intermedio del Ejemplo 181 Etapa A (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,8 mL).

La reacción se dejó proceder durante la noche luego se concentró neutralizada con Na_2CO_3 al 5% (ac) y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título de la Etapa A que se usó sin purificación adicional.

[0881] Etapa B: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa A (1,44 g, 5,6 mmol) en DCM (56 mL) se añadió DIPEA (1,25 μL , 7,3 mmol) e intermedio A-2 (1,43 g, 6,1 mmol). Después, se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 10 μL , 17 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 45°C durante 16 h. Después de dejarse enfriar a ta, se añadió DCM y la mezcla se lavó con H_2O y luego NaHCO_3 saturado (ac). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100% en hexanos) dio el compuesto del título (2 g, 78%). MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$, 458,2; m/z encontrado 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3) 8,91-8,73 (m, 2H), 8,35-8,22 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44-7,13 (m, 4H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,12-4,3 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,79-1,45 (m, 3H).

[0882] Ejemplo 238 también se preparó del siguiente modo:

Etapa A: 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzonitrilo. A un matraz de fondo redondo de 12 L de 4 cuellos equipado con una sonda termopar, un agitador mecánico, condensador y entrada de nitrógeno se cargó 3-fluorobenzonitrilo (140 g, 123,6 mmol), 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (353,7 mL, 1,699 mol), y THF (2,35 L). La mezcla se enfrió a -78°C se le añadió $^\circ\text{C}$ y diisopropilamida de litio (623 mL, 1,246 mol, 2 M) durante 45 min manteniendo una temperatura de < -71°C. La mezcla se agitó durante 1 h a -76°C después se inactivó con bicarbonato de sodio_(ac) (172 g en 1500 mL de agua). Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente para producir una suspensión de color blanco apagado. La suspensión se trató con 2-bromopirimidina (171,8 g, 1,059 mol) y luego se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. A continuación se añadió Dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (17 g, 25,8 mmol) y la mezcla se calentó a 66°C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo (5,6 L). Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (2 x 300 mL). Las capas se cortaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1,2 L) y después se concentró. Se añadió etanol (600 mL) y la mezcla se concentró adicionalmente para proporcionar un líquido marrón oscuro (382,0 g, 96% de recuperación de masa, 75,5% deseado, 19,1% regioisómero (3-fluoro-4-(pirimidina-2-ilo)benzonitrilo). Este líquido se calentó en etanol (600 mL) a 66°C hasta que fue homogénea y después se enfrió gradualmente a 20°C. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con 1/1 hexanos/etanol frío (2 x 100 mL). Después de secarse durante 3 horas bajo aspiración de aire, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (118 g, 30%, 99,2% regioisómero deseado de color blanquecino). El licor madre contenía ~ 2 0% de producto deseado adicional que podría recuperarse a través de cromatografía y cristalización ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,69 -. 7,61 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H) Etapa B: Ácido 3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoico a un matraz de fondo redondo de 5-L, de 4 bocas equipado con un termopar, un agitador mecánico, condensador, y entrada de nitrógeno. Se cargó el compuesto del título de la Etapa A (100 g, 502,0 mmol) en THF (500 mL) y metanol (500 mL). La mezcla se agitó durante 5 min a 20°C y luego hidróxido de sodio_(ac) (1,0 L, 3 N) fue añadido. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 24 h. La mezcla se concentró a 500 mL y la capa acuosa espesa resultante se diluyó con agua (500 mL) y después se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5-L de 4 bocas. El matraz se enfrió a 4°C y el pH se ajustó de 14,0 a 2-3 con cloruro de hidrógeno concentrado_(ac) (260 mL, 37%). La suspensión de color blanco resultante se agitó a 0°C durante 20 min, y a continuación, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (4 x 200 mL), se secaron bajo succión de aire durante 20 h, y luego se colocaron en un horno de vacío a 60°C durante 20 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (106 g, 97%) de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,01 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,7,1,2$ Hz, 1H), 7,69-7,54 (m, 2H), 7,52 (t, 1H). HPLC tiempo de retención: 1,765 min.

Etapa C: (1S,2R,4R)-terc-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Una mezcla racémica de terc-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (578 g) se separó en una columna Chiralcel OD (1000A, 20 μm (Daicel), 110 mm de diámetro, 42 cm de longitud) con una fase móvil de 90:10 heptano:etanol sobre 126 inyecciones con un tiempo de ejecución de 15 min. Rasurado de picos fue empleado en conjunción con 1 reciclaje. El compuesto del título se aisló mediante filtración después de la cristalización de la concentración (249,8 g, 86% de la teoría). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,20-5,00 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,12 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,78 (td, $J = 8,0,2,9$ Hz, 1H), 1,93 (dd, $J = 13,1, 8,1$ Hz, 1H), 1,83-1,62 (m, 2H), 1,54-1,29 (m, 3H), 1,43 (s, 9H). HPLC tiempo de retención: 3,461 min.

Etapa D: (1S,2R,4R)-terc-butilo de 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A un recipiente L Parr de 2,25 se añadieron (1S,2R,4R)-terc-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (91,2 g, 261,4 mmol) y 5% Pd/C (Johnson Matthey A102038-5, (9,6 g, 2,26 mmol). se añadieron etanol (912 mL) y el recipiente se agitó bajo una presión de gas hidrógeno (60 psi) durante ~ 2,5 h. a medio camino a través de ese período de tiempo se evacuó y se recargó con gas hidrógeno (60 psi) al matraz. Después se filtró la mezcla para eliminar el catalizador heterogéneo residual. Después de lavar la torta de filtro con etanol (90 mL) el filtrado se concentró a presión reducida y se concentró de nuevo a partir de acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (57 g, cuant, rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (br s, 1H), 3,88 (sa, 1H), 2,96 (dd, $J = 7,6, 3,1$ Hz, 1H), 1,81 (dd, $J = 12,9, 7,8$ Hz, 1H), 1,77-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H),

1,39 -1,20 (m, 3H).

Etapa E: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A un matraz de fondo redondo de 3 L equipado con un mecanismo mecánico de agitación, sonda de temperatura, condensador de reflujo, manto de calentamiento y entrada de nitrógeno se le añadió (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-amino-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (56,92 g, 264,4 mmol) en acetonitrilo (360 mL). Se añadió trietilamina (55,1 mL, 396,6 mmol) y 2-cloro-5-trifluorometilopirazina (57,91 g, 317,2 mmol) se añadieron en rápida sucesión y la mezcla se calentó entonces a reflujo durante 16,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo (189,57 g) se recogió en cloruro de amonio (*ac*) (500 mL, 13% en peso) y acetato de etilo (500 mL). Las capas se mezclaron y se separaron y la orgánica se lavó con carbonato de sodio (*ac*) (500 mL, 1/2 saturada). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró a una masa final de 94,73 g. Este sólido de color naranja se recogió en heptano (500 mL) a 98°C. La solución homogénea se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se filtró, y se lavó con 100 mL de heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (79,62 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,45 (bs, 1H), 4,44-4,25 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,05 (td, *J* = 7,6, 3,0 Hz, 1H), 2,06 (dd, *J* = 13,1, 7,6 Hz, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,61-1,38 (m, 3H), 1,44 (s, 9H). HPLC tiempo de retención: 3,424 min.

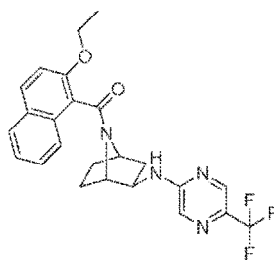
Etapa F: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. En un matraz de fondo redondo de 2 L, (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (79,52 g, 221,9 mmol) se recogió en IPA (584 mL). Se añadió cloruro de hidrógeno (121,0 mL, 665,7 mmol, 5,5 M en IPA) y la reacción se calentó a 60°C durante 14 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre acetato de isopropilo (1 L) y carbonato de sodio (*ac*) (1 kg, 8,1% en peso). Las capas se mezclaron y se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de isopropilo (500 mL), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (700 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco rosado (57,11 g, 99 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,95 (td, *J* = 7,8, 3,0 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,95 (m, *J* = 12,9, 7,8 Hz, 1H), 1,69-1,39 (m, 5H). HPLC tiempo de retención: 1,938 min.

Paso G: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Un matraz de fondo redondo de 3 L de 3 bocas se equipó con agitación mecánica y un termómetro y se cargó con la amina de la Etapa F (51,61 g, 200 mmol), ácido de la Etapa B (56,69 g, 260 mmol), y 2-MeTHF (1 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varios minutos hasta que casi todos los sólidos se hubieron disuelto. Diisopropiletilamina (45,2 mL, 260 mmol) se añadió seguido inmediatamente por T3P (178 mL de una solución al 50% en EtOAc, 300 mmol). Exotermia suave a 27°C observada. La reacción se calentó a 40°C y se dejó agitar durante 9 h. Resultó una mezcla de reacción de color marrón oscuro. HPLC y análisis de MS indicó la conversión completa de la amina. La reacción se inactivó mediante la adición de 1: 1 saturado. NH₄Cl/agua (1 L) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo una vez con 2-MeTHF (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3: 1 saturado. Na₂CO₃/agua (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 L) provocando una emulsión que fue administrada varias horas para limpieza. Las capas se separaron, y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentraron hasta un aceite marrón viscoso. Este material se combinó con material de dos reacciones de menor escala anterior para la purificación del producto. Los cálculos de rendimiento se basan en la cantidad total combinada de limitar amina para las tres reacciones, 221,3 mmol. Los productos brutos combinados se cromatografiaron primero por flash (1,5 kg cartucho de gel de sílice, elución en gradiente lineal inicial de EtOAc 50%/hex a 100% de EtOAc y elución con 20% THF/EtOAc y 40% de THF/EtOAc, 400 mL/min, el material cargado como una solución de CH₂Cl₂). Banda de color púrpura rojizo fuerte y varios puntos de menor importancia se co-eluyeron con las fracciones iniciales de producto. Las tres cuartas partes últimas de menos color de las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron hasta un jarabe de color rojo-naranja espeso (83 g). Este material se trató con carbón activado (17 g) en acetonitrilo (1,1 L) a 46°C durante 30 min. El carbón se eliminó por filtración a vacío a través de una almohadilla de Celite, y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo caliente (500 mL) para proporcionar una solución de color amarillo paja. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar el producto bruto impuro en forma de una espuma de color blanco (~ 70 g). Para cristalizar el material, la espuma se disolvió en EtOAc caliente (175 mL, 77°C) con agitación mecánica. Se añadió heptano en porciones a 76-80°C. A 300 mL de heptano añadido, se observaron sólidos para precipitar lentamente. La adición de heptano se continuó hasta que se añadió un volumen total de 650 mL. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 5 h. El producto se recogió por filtración al vacío y se lavó con un exceso de heptano y se dejó secar al aire. El producto era cristales granulares densos blanquecinos (Forma 1). El análisis por HPLC parecía indicar una impureza menor (área de 0,7% de pico, 2,23 min, 220 nm); por lo tanto, una segunda cristalización se llevó a cabo en condiciones idénticas. Durante esta cristalización, se observó el producto a cristalizar rápidamente en agujas blancas esponjosas (Forma 2) que "congeló" la mezcla de prevención de agitación controlada. Se añadió heptano adicional, y una espátula se utiliza para romper mecánicamente la mezcla y restaurar la agitación de una suspensión de producto cristalino debido a la continua observancia del pico menor, el producto se cristalizó dos veces más con comportamiento de cristalización similar a la observada en la segunda cristalización. Se observó que más EtOAc fue necesario para disolver inicialmente los cristales de forma 2. El producto final se secó en un horno de vacío (~ 10 torr) a 60°C durante la noche y luego 80°C durante la noche para proporcionar la forma cristalina 2 (pequeñas agujas blancas esponjosas). Rendimiento = 54,46 g (54%). Por ¹H RMN, el contenido de EtOAc fue de 900 ppm, y el contenido heptano era

660 ppm. La cromatografía restante que contiene producto se concentraron y se cromatografiaron una segunda vez. Las fracciones mezcladas se cromatografiaron una tercera vez. Las fracciones del producto se concentraron para dar una espuma de color naranja claro (28,6 g). La espuma se decoloró con carbón activado (5,6 g) en acetonitrilo caliente (46°C). El carbón se eliminó mediante filtración a vacío a través de una almohadilla de Celite. La torta del filtro se lavó con acetonitrilo caliente, y el filtrado se concentró y se cristalizó a partir de EtOAc/heptano como antes. Con este lote, la forma cristalina 2 se generó sobre la cristalización inicial. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con un exceso de heptano, y se secó en un horno de vacío (~10 torr) a 50°C durante la noche. Rendimiento = 23,69 g (23%). Por ¹H RMN, el contenido de EtOAc era de 3500 ppm, y el contenido heptano fue de 600 ppm. El rendimiento total combinado de dos lotes = 78,15 g (77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) rotámero mayoritario (90%) δ 8,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,37 (td, *J* = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 12,8, 8,1 Hz, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 2H). Rotámero menor (10%) solo picos únicos δ 8,76 (d, *J* = 4,88 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 4,59 (bd, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H).

Ejemplo 239: (2-etoxinaftaleno-1-ilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

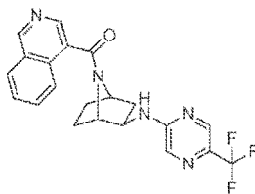
[0883]



[0884] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 2-etoxi-1-naftoico. MS (ESI) masa calc. para C₂₄H₂₃F₃N₄O₂, 456,2; m/z encontrado 457,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 8,39-8,31 (m, 0,3H), 8,18 (s, 0,5H), 8,08-7,98 (m, 0,3H), 7,96-7,67 (m, 3,6H), 7,57-7,32 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 1,3H), 7,10-7,4 (m, 0,2H), 6,34 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,5H), 5,90-5,75 (m, 0,3H), 5,17-4,95 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 0,2H), 4,49-4,07 (m, 2,7H), 3,90 (td, *J* = 7,4,2,9 Hz, 0,2H), 3,77-3,65 (m, 0,3 H), 3,62-3,56 (m, 0,2H), 3,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,4H), 2,30-1,94 (m, 2H), 1,81-1,47 (m, 5H), 1,47-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 240: isoquinolina-4-ilo((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

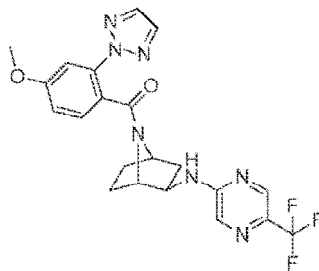
[0885]



[0886] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido isoquinolina-4-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para C₂₁H₁₈F₃N₅O, 413,2; m/z encontrado 414,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 9,31 (s, 0,5H), 9,13 (s, 0,5H), 8,68-8,49 (m, 1H), 8,40-7,53 (m, 5,5 H), 7,42 (s, 0,5H), 6,20 (s, 0,5H), 4,99 (s, 1,5H), 4,21 (s, 0,5H), 4,06-3,77 (m, 1,5H), 2,27-1,43 (m, 6H).

Ejemplo 241: (4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

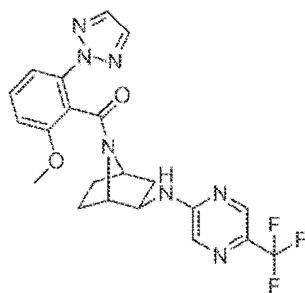
[0887]



[0888] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-5. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$, 459,2; m/z encontrado 460,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,31 (s, 0,3H), 8,18 (s, 0,7H), 7,91 (s, 1,5H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,54 (s, 0,8H), 7,48-7,39 (m, 0,7H), 7,35-7,28 (m, 1,7H), 6,97 (dd, $J = 8,5,2,5$ Hz, 0,3H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,7H), 6,29 (s, 0,3 H), 4,85-4,79 (m, 0,7H), 4,75-4,70 (m, 0,3H), 4,40-4,22 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 0,3H), 3,99 (s, 0,7H), 3,94-3,83 (m, 3H), 2,19-1,41 (m, 6H).

Ejemplo 242: (2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

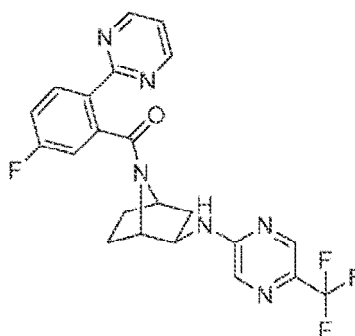
[0889]



[0890] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-13. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$, 459,2; m/z encontrado 460,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,37-8,30 (m, 0,3H), 8,25-8,17 (m, 0,7H), 7,97-7,85 (m, 1,5H), 7,84-7,74 (m, 0,8H), 7,65-7,56 (m, 0,4H), 7,55-7,37 (m, 2,7H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,17-5,98 (m, 0,2H), 5,90-5,66 (m, 0,4H), 5,02-4,86 (m, 0,7H), 4,86-4,71 (m, 0,3H), 4,45-4,18 (m, 0,8H), 4,05 (s, 0,7H), 3,97-3,75 (m, 3,3H), 3,62-3,57 (m, 0,2H), 2,25-1,29 (m, 6H).

Ejemplo 243: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0891]

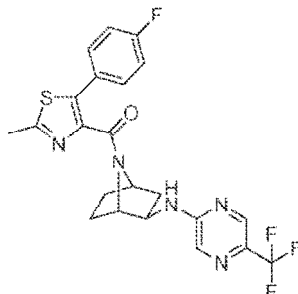


[0892] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-7. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,2; m/z encontrado 459,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,88-8,79 (m, 1,7H), 8,77-8,69 (m, 0,3H), 8,36-8,14 (m, 1,8H), 8,01 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 0,2H), 7,42-7,30-7,2 (m, 3,8H), 6,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,2H), 4,90-4,81 (m, 0,8H), 4,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,2H), 4,42 (s, 0,8H), 4,27 (s, 0,2H), 4,12-3,96 (m, 1H), 2,29-1,39 (m,

6H).

Ejemplo 244: (5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

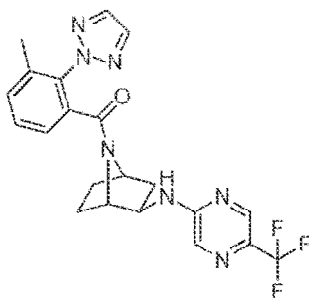
[0893]



[0894] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{19}F_4N_5OS$, 477,2; m/z encontrado 478,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,32-8,20 (m, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,97-6,77 (m, 0,8H), 6,01-5,88 (m, 0,2H), 4,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,21- 3,90 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 3H), 2,19 -1,95 (m, 1,7H), 1,93 -1,31 (m, 4,3H).

Ejemplo 245: (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

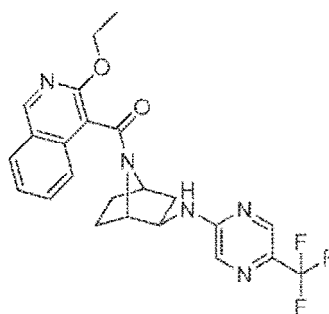
[0895]



[0896] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-24. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,3 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,29-8,23 (m, 0,2H), 8,21- 8,15 (m, 0,8H), 7,95-7,88 (m, 1,6H), 7,84-7,74 (m, 1,3H), 7,62-7,39 (m, 1,2H), 7,37-7,19 (m, 2,7H), 5,81 (s, 0,2H), 4,79-4,65 (m, 0,8H), 4,61-4,51 (m, 0,2H), 4,38-3,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14-1,42 (m, 6H).

Ejemplo 246: (3-etoxiisquinolina-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0897]

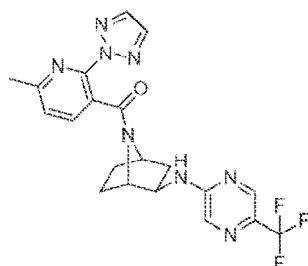


[0898] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-22. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$, 457,2; m/z encontrado 458,3 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 9,01- 8,92 (m, 0,8H), 8,82 (s, 0,2H),

8,35 (s, 0,5H), 8,22 (s, 0,3H), 8,05 (s, 0,1H), 8,00-7,85 (m, 1,6H), 7,84-7,71 (m, 1H), 7,71- 7,54 (m, 1,2H), 7,50-7,39 (m, 0,8H), 7,39-7,31 (m, 0,4H), 7,18 (s, 0,3H), 6,11 (s, 0,1H), 5,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,3H), 5,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,4H), 5,15 - 5,06 (m, 0,3H), 5,06-4,94 (m, 0,7H), 4,92-4,72 (m, 0,5H), 4,68-4,41 (m, 1,5H), 4,40-4,30 (m, 0,3H), 4,24-4,7 (m, 0,4H), 3,89-3,81 (m, 0,2H), 3,81- 3,67 (m, 0,7H), 3,51 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,3H), 2,30 -1,95 (m, 2,5H), 1,91 -1,21 (m, 6,5H).

Ejemplo 247: (6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

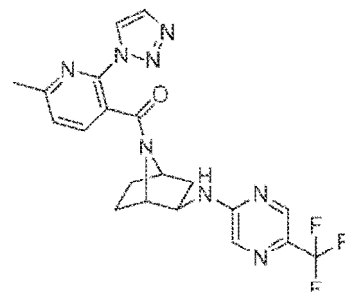
[0899]



[0900] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con intermedio A-3. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,32 (s, 0,4H), 8,18 (s, 0,6H), 7,96 (s, 1,3H), 7,88 (d, $J = 4,6$ Hz, 1,1H), 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 7,73-7,52 (m, 1,5H), 7,35-7,27 (m, 0,5H), 7,18 (s, 0,7H), 6,28 (s, 0,4H), 4,89-4,70 (m, 1H), 4,42-4,19 (m, 1H), 4,03-3,81 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 3H), 2,26-1,40 (m, 6H).

Ejemplo 248: (6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

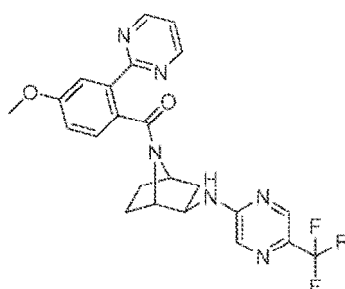
[0901]



[0902] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-4. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado 445,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,51- 8,35 (m, 1,6 H), 8,29 (s, 0,7 H), 8,17 (s, 0,3 H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,76-7,60 (m, 1,3 H), 7,35-7,18 (m, 1,4 H), 6,81-6,61 (m, 0,7 H), 4,95-4,85 (m, 0,3 H), 4,84-4,75 (m, 0,7 H), 4,49-4,32 (m, 1H), 4,07 (t, $J = 4,4$ Hz, 0,7 H), 3,93 (s, 0,3 H), 2,70-2,54 (m, 3 H), 2,22 (dd, $J = 13,1, 8,0$ Hz, 0,4 H), 2,14-1,46 (m, 5,6H).

Ejemplo 249: (4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

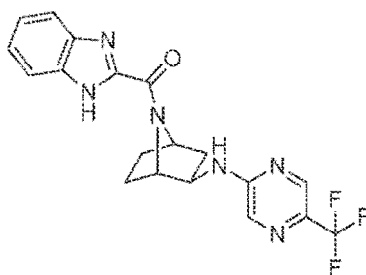
[0903]



[0904] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-15. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$, 470,2; m/z encontrado 471,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,89-8,69 (m, 2H), 8,38-8,12 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 0,1 H), 7,70-7,62 (m, 0,1 H), 7,49-7,28 (m, 3,8H), 6,91 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 0,9H), 6,48-6,39 (m, 0,1H), 4,85-4,77 (m, 0,9H), 4,73-4,67 (m, 0,1H), 4,48-4,34 (m, 0,9H), 4,24 (s, 0,1H), 4,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,94-3,79 (m, 3H), 2,18 (dd, $J = 13,0,8,1$ Hz, 1H), 2,13-1,37 (m, soh).

Ejemplo 250: (1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

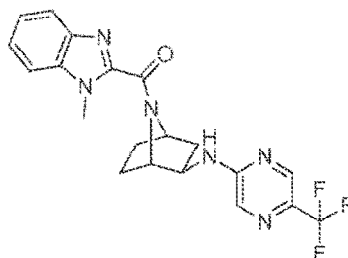
[0905]



[0906] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1; m/z encontrado 403,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,35-7,61 (m, 3,5 H), 7,40-7,13 (m, 3,5 H), 6,26-5,75 (m, 1H), 5,06-4,63 (m, 1,5 H), 4,27-3,95 (m, 1,5 H), 2,86-2,47 (m, 1H), 2,33-1,45 (m, 5H).

Ejemplo 251: (1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

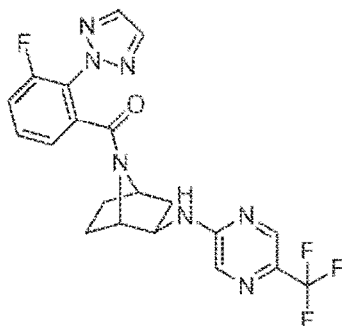
[0907]



[0908] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{19}F_3N_6O$, 416,2; m/z encontró 417,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 252: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

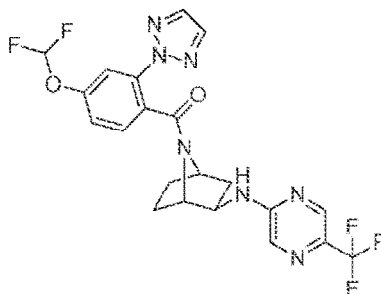
[0909]



[0910] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-16. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447.1; m/z encontrado 448,3 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,30 (s, 0,3 H), 8,19 (s, 0,7 H), 7,96-7,75 (m, 2,8 H), 7,58-7,49 (m, 0,3 H), 7,45-7,11 (m, 3,7 H), 5,83 (s, 0,2 H), 4,80-4,58 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 0,8H), 4,24-4,13 (m, 0,2H), 4,13-4,04 (m, 0,2 H), 3,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,8 H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,07-1,40 (m, 5H).

Ejemplo 253: (4-(difluorometoxi)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

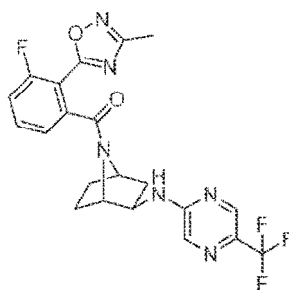
[0911]



[0912] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-23. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{18}F_5N_7O_2$, 495,1; m/z encontrado 496,3 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($EDCl_3$): 8,32 (s, 0,3 H), 8,19 (s, 0,7 H), 7,98-7,81 (m, 2,4 H), 7,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 0,4 H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,7 H), 7,58-7,45 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,7 H), 7,21 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 0,5 H), 7,18-7,00 (m, 0,9 H), 6,59 (td, $J = 72,6, 31,4$ Hz, 1H), 6,33-6,16 (m, 0,4 H), 4,92-4,70 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 1H), 4,09-3,83 (m, 1H), 2,30-1,44 (m, 6H).

Ejemplo 254: (3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

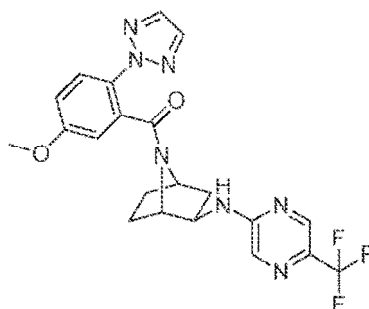
[0913]



[0914] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-17. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$, 462,1; m/z encontrado 463,3 $[M+H]^+$, ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,31 (s, 0,3H), 8,18 (s, 0,7H), 8,09 (s, 0,3H), 7,75-7,68 (m, 0,7H), 7,63 (td, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 0,3H), 7,49 (td, $J = 7,9, 5,1$ Hz, 0,7H), 7,44-7,13 (m, 2,6H), 5,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,4H), 4,88-4,67 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 1H), 4,10-3,88 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,28-1,54 (m, 6H).

Ejemplo 255: (5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

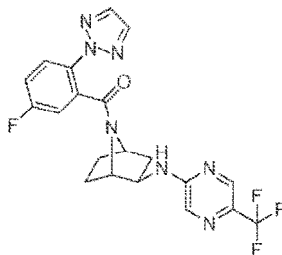
[0915]



[0916] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-18. MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$, 459,2; m/z encontrado 460,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,32 (s, 0,3 H), 8,19 (s, 0,7 H), 7,96-7,76 (m, 2,5 H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 0,4H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 2,9$ Hz, 0,8H), 6,17-6,05 (m, 0,3 H), 4,89-4,70 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 3 H), 2,25-1,43 (m, 6H).

Ejemplo 256: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

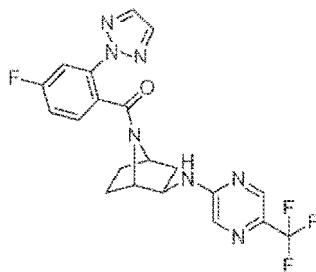
[0917]



[0918] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-10. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,2; m/z encontrado 448,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,32 (s, 0,3 H), 8,20 (s, 0,7 H), 8,02-7,87 (m, 1,5 H), 7,88-7,71 (m, 1,5 H), 7,54 (s, 0,7 H), 7,38-7,00 (m, 3H), 6,32-6,08 (m, 0,3H), 4,92-4,68 (m, 1H), 4,46-4,20 (m, 1H), 4,12-3,88 (m, 1H), 2,28-1,39 (m, 6H).

Ejemplo 257: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

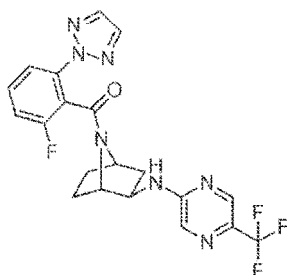
[0919]



[0920] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-12. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,2; m/z encontrado 448,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,33 (s, 0,3 H), 8,20 (s, 0,7 H), 8,01-7,79 (m, 2,4 H), 7,73 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 0,4 H), 7,63-7,44 (m, 1,7 H), 7,38 (dd, $J = 8,5,5,7$ Hz, 0,7 H), 7,21-6,94 (m, 1,4 H), 6,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,4 H), 4,91-4,73 (m, 1H), 4,46-4,17 (m, 1H), 4,09-3,85 (m, 1H), 2,25-1,44 (m, 6H).

Ejemplo 258: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

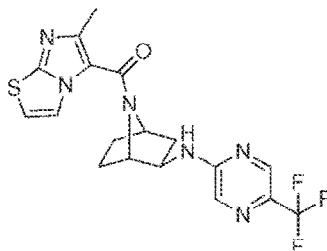
[0921]



[0922] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-11. MS (ESI) masa calc. para $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,2; m/z encontrado 448,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,41- 8,29 (m, 0,3H), 8,20 (s, 0,7H), 8,01- 7,60 (m, 3H), 7,60-7,11 (m, 3,2H), 7,03-6,89 (m, 0,2H), 6,20-6,06 (m, 0,2 H), 5,45-5,34 (m, 0,2 H), 5,16-5,04 (m, 0,2 H), 4,99-4,75 (m, 1H), 4,49-4,16 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 0,3H), 3,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 3,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,2H), 2,33-1,36 (m, 6H).

Ejemplo 259: (6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

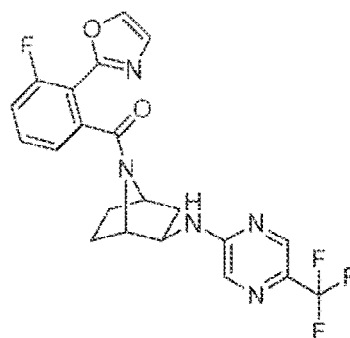
[0923]



[0924] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con ácido 6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico. MS (ESI) masa calc. para $C_{18}H_{17}F_3N_6OS$, 422,2; m/z encontrado 423,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,26 (s, 1H), 7,91-7,75 (m, 2H), 6,96-6,80 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,21-4,05 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (dd, $J = 13,2, 7,5$ Hz, 1H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 3H).

Ejemplo 260: (3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0925]

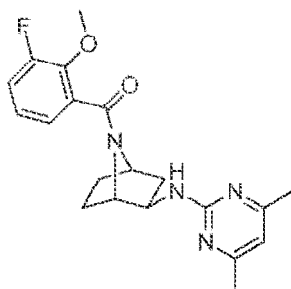


[0926] Etapa A: (3-fluoro-2-yodofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{18}H_{15}F_4IN_4O$, 506,0; m/z encontrado 507,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,27-8,14 (m, 1H), 8,10-7,81 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 0,5 H), 7,23-6,83 (m, 2,5H), 6,66-5,98 (m, 1H), 4,94-4,69 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 0,5 H), 4,08-3,90 (m, 0,5 H), 3,90-3,75 (m, 0,5 H), 3,72-3,44 (m, 0,5 H), 2,27-1,41 (m, 6H).

[0927] Etapa B: (3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. El compuesto del título de la Etapa A (35 mg) y 2-(tributylestannilo)oxazol (17 mL) se disolvieron en DME (1 mL). La solución se desgasificó con N_2 como CuI (mg) y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg). La reacción se calentó a $120^\circ C$ durante 3 h. CuI y $Pd(PPh_3)_4$ adicionales y la reacción purgada con N_2 . El calentamiento se continuó durante la noche. La reacción se enfrió a ta, se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó por HPLC prep. Para dar el compuesto del título (12 mg, 39%). MS (ESI) masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado 448,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98-7,78 (m, 1H), 7,69 (s, 0,8 H), 7,60-7,06 (m, 4 H), 6,80-6,61 (m, 0,2 H), 4,92-4,66 (m, 1H), 4,46-4,23 (m, 1H), 4,06-3,80 (m, 1H), 2,36-1,51 (m, 6H).

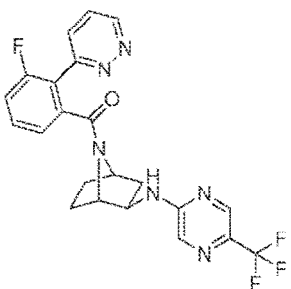
Ejemplo 261: (2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabibciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona.

[0928]

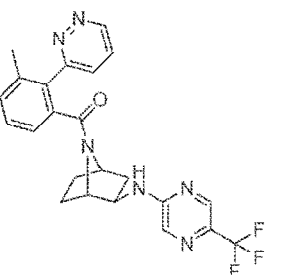


Ejemplo 262: (3-fluoro-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[0929]



[0930] Preparado análogamente al Ejemplo 260 sustituyendo 2-(tributilestannilo)oxazol por 3-(tributilestannilo)piridazina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado 459,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 9,25-9,14 (m, 1H), 8,50 (s, 0,5 H), 8,28 (s, 0,8 H), 8,17 (s, 0,5 H), 7,97-7,80 (m, 1,5 H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 2,2H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5 H), 4,79-4,72 (m, 0,55 H), 4,71-4,64 (m, 0,45H), 4,53-4,43 (m, 0,6 H), 4,38-4,28 (m, 0,45H), 4,18 (s, 0,4 H), 4,13-4,05 (m, 0,55 H), 2,30 -1,47 (m, 6H). Ejemplo 263: (3-metilo-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.



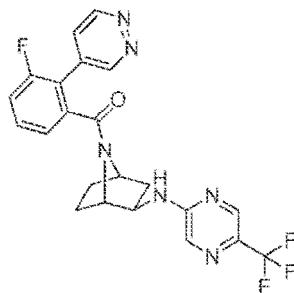
[0931] Etapa A: (2-yodo-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con ácido 2-yodo-3-metilo-benzoico. MS (ESI) masa calc. para $C_{19}H_{18}F_3IN_4O$, 502,0; m/z encontrado 503,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,26-8,03 (m, 1,4H), 7,88-6,60 (m, 4,6 H), 4,93-4,58 (m, 1H), 4,32-4,15 (m, 0,4 H), 3,92 (s, 0,4 H), 3,86-3,76 (m, 0,6 H), 3,57 (s, 0,6 H), 2,51 (s, 1,4 H), 2,40 (s, 1,6 H), 2,21-0,66 (m, 6H).

[0932] Etapa B: (3-metilo-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 260, Etapa B, sustituyendo 2-(tributilestannilo)oxazol por 3-(tributilestannilo)piridazina. MS (ESI) masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado 455,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 9,22 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 0,25 H), 9,19 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 0,75 H), 8,57 (s, 0,75 H), 8,27 (s, 0,25 H), 8,21 (s, 0,25 H), 8,16 (s, 0,75 H), 7,97 (s, 0,75 H), 7,72-7,56 (m, 2H), 7,44-7,27 (m, 2,25 H), 7,25-7,19 (m, 0,75 H), 6,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,25 H), 4,68-4,62 (m, 0,75 H), 4,59-4,54 (m, 0,25

H), 4,39 (ddd, $J = 9,3, 8,1, 3,9$ Hz, 0,75 H), 4,28-4,15 (m, 0,5H), 4,08-4,03 (m, 0,75H), 2,32 (s, 0,75H), 2,21 (s, 2,25H), 2,18 -1,42 (m, 6H).

Ejemplo 264 (3-fluoro-2-(piridazina-4-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

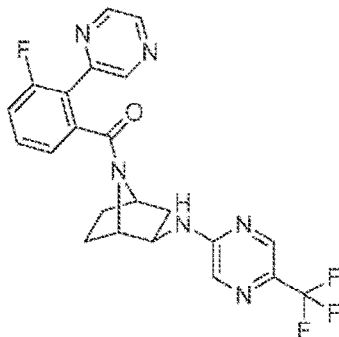
[0933]



[0934] Preparado análogamente al Ejemplo 260 sustituyendo 2-(tributylestannilo)oxazol con 4-(tributylestannilo)piridazina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) 9,38-9,20 (m, 2H), 8,28 (s, 0,6 H), 8,19 (s, 0,4 H), 8,00 (s, 0,6 H), 7,94 (s, 0,4 H), 7,71-7,63 (m, 0,6 H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 1,4 H), 5,24 (s, 0,4 H), 4,80 (s, 0,6H), 4,67 (s, 0,4H), 4,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,6H), 4,02-3,92 (m, 0,6H), 3,85-3,75 (m, 0,4H), 3,70-3,59 (m, 1H), 1,90-2,07 (m, 1H), 1,84-0,79 (m, 5H).

Ejemplo 265 (3-fluoro-2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

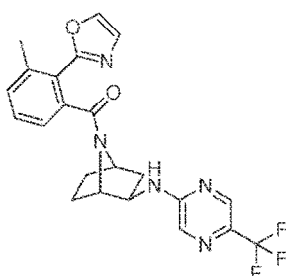
[0935]



[0936] Preparado análogamente al Ejemplo 260 sustituyendo 2-(tributylestannilo)oxazol por 2-(tributylestannilo)pirazina. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) 8,99-8,94 (m, 1H), 8,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,58-8,51 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,40 (td, $J = 8,6, 3,6$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 1H).

Ejemplo 266 (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

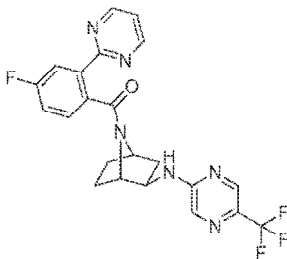
[0937]



[0938] Preparado análogamente al Ejemplo 263 sustituyendo 3-(tributylestannilo)piridazina con 2-(tributylestannilo)oxazol. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$, 443,2; m/z encontrado 444,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,29 (td, $J = 8,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 267 (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

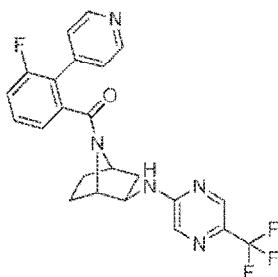
[0939]



[0940] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-25. MS (ESI) masa calc para: $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,89-8,81 (m, 1,7 H), 8,80-8,73 (m, 0,3 H), 8,33-7,87 (m, 2H), 7,80 (s, 0,2 H), 7,74-7,66 (m, 0,8H), 7,56-7,31 (m, 2,8H), 7,21-7,14 (m, 0,2H), 7,14-7,06 (m, 0,8H), 6,58 (s, 0,2H), 4,88-4,78 (m, 0,8H), 4,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,2H), 4,40 (s, 0,8H), 4,26 (s, 0,2H), 4,10-3,97 (m, 1H), 2,27-1,39 (m, 6H)

Ejemplo 268 (3-fluoro-2-(piridina-4-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

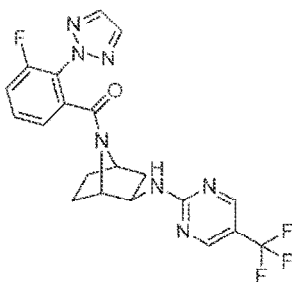
[0941]



[0942] Preparado análogamente al Ejemplo 260 sustituyendo 2-(tributylestannilo)oxazol por 4-(tributylestannilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,78-8,61 (m, 2H), 8,28 (s, 0,6 H), 8,15 (s, 0,4 H), 7,87 (s, 1H), 7,72-7,28 (m, 4,2 H), 7,23-7,02 (m, 1,4 H), 5,49 (s, 0,4 H), 4,67-4,60 (m, 0,4 H), 4,56 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,6 H), 3,99-3,89 (m, 0,6 H), 3,82-3,72 (m, 0,4H), 3,65-3,58 (m, 0,6H), 3,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,4H), 2,00-0,80 (m, 6H).

Ejemplo 269 (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0943]



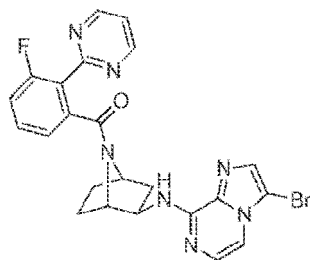
[0944] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al compuesto intermedio B-5 (250 mg, 1,2 mmol) y K₂CO₃ (244 mg, 1,8 mmol) en DMF (1,7 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina (258 mg, 1,4 mmol). Después de calentarse a 70°C durante 17 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con MgSO₄ al 4% (ac) y se secaron (MgSO₄). La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-30% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (356 mg, 84%). MS (ESI) masa calc. para C₁₆H₂₁F₃N₄O₂, 358,2; m/z encontrado 359,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) 8,58-8,37 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 2,03 (dd, *J* = 13,1, 7,8 Hz, 1H), 1,63-1,37 (m, 12H).

[0945] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (355 mg, 1 mmol) en DCM (9,7 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (1,2 mL). La reacción se dejó transcurrir durante la noche, luego se concentró y se neutralizó con Na₂CO₃ (ac) al 5% y se extrajo con DCM (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional.

[0946] Etapa C: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (25 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 mL) se añadió DIPEA (22 ml, 0,13 mmol) e intermedio A-16 (22 mg, 0,1 mmol). A continuación, se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 0,17 ml, 0,29 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 45°C durante 12 h. Después de dejarse enfriar a ta, se añadió DCM y la mezcla se lavó con H₂O y luego con NaHCO₃ saturado (ac). Las capas combinadas ac se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La purificación se realizó usando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (35 mg, 80%). MS (ESI) masa calc. para: C₂₀H₁₇F₄N₇O, 447,1; m/z encontrado 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) 8,50 (s, 0,9 H), 8,41 (s, 1,1 H), 8,09 (s, 0,9 H), 7,95 (s, 1,1 H), 7,56-7,47 (m, 0,5 H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 1,5 H), 7,20-7,14 (m, 0,5 H), 6,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,5 H), 4,83-4,74 (m, 0,5 H), 4,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,5 H), 4,34-4,19 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 0,5 H), 3,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 0,5 H), 2,21-1,44 (m, 6H).

Ejemplo 270 ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

[0947]



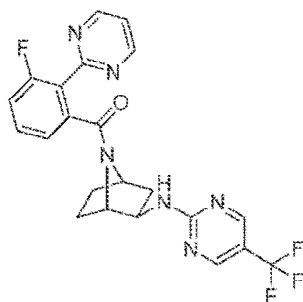
[0948] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((3-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa A, sustituyendo 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina con 3-bromo-8-cloroimidazo[1,2-*a*]pirazina. MS (ESI) masa calc. para: C₁₇H₂₂N₅O₂, 407,1; m/z encontrado 408,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,0, 7,8 Hz, 1H), 1,90-1,33 (m, 14H).

[0949] Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*,4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)-3-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazina-8-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa B, usando el compuesto del título de la Etapa A.

[0950] Etapa C: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-bromoimidazo[1,2-*a*]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa C, sustituyendo el intermedio A-16 por el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para: C₂₃H₁₉BrFN₇O, 507,1; m/z encontrado 508,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) 8,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 0,7 H), 8,88 (d, *J* = 4,9 Hz, 1,3 H), 7,53-7,03 (m, 7,6 H), 5,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,4H), 4,81-4,75 (m, 0,6H), 4,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,4H), 4,47-4,37 (m, 0,6H), 4,31-4,22 (m, 0,4 H), 4,13-4,07 (m, 0,6 H), 4,06-3,99 (m, 0,4 H), 2,26-1,36 (m, 6H).

Ejemplo 271 (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

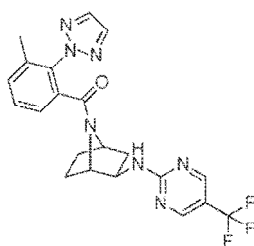
[0951]



[0952] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 por el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para: $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 8,49 (s, 1H), 8,44-8,31 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,22 (dd, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 1H), 2,11-1,51 (m, 5H).

Ejemplo 272 (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

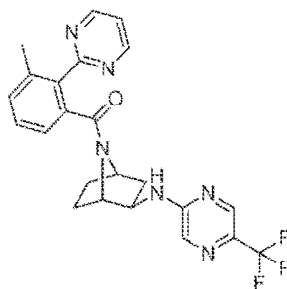
[0953]



[0954] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 por el intermedio A-24. MS (ESI) masa calc. para: $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z encontrado 444,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,49 (s, 0,8H), 8,41 (s, 1,2H), 8,02 (s, 0,8H), 7,91 (s, 1,2H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 0,6H), 5,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,4H), 4,77-4,68 (m, 0,6H), 4,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,4 H), 4,29-4,17 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 0,4 H), 3,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,6 H), 2,27 (s, 1,3 H), 2,24 (s, 1,7H), 2,18-1,41 (m, 6H).

Ejemplo 273 (3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

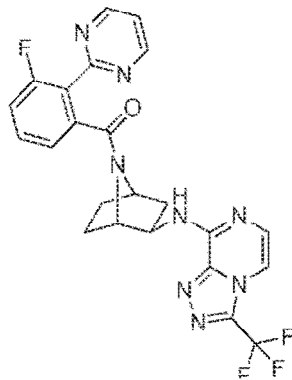
[0955]



[0956] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-26. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado 455,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 8,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 3H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,35 (td, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 274 (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0957]



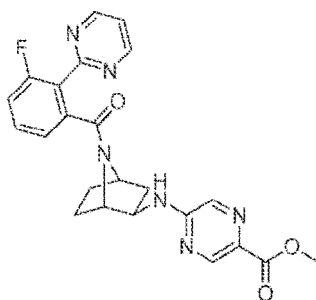
[0958] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa A, sustituyendo 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina con 8-cloro-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina. MS (ESI) masa calc. para: $C_{17}H_{21}F_3N_8O_2$, 398,2; m/z encontrado 399,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) 7,51-7,48 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,41-4,25 (m, 3 H), 1,94-1,83 (m, 1H), 2,12 (dd, $J = 13,1, 7,8$ Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 10 H).

[0959] Etapa B: N-((1*S*,2*R*,4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)-3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa B, usando el compuesto del título de la Etapa A.

[0960] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa C, sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{18}F_4N_8O$, 498,2; m/z encontrado 499,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) 8,99 (d, $J = 4,9$ Hz, 0,6 H), 8,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 1,4 H), 8,72 (s, 0,7 H), 7,55-7,28 (m, 4,6H), 7,21-7,10 (m, 1,4H), 6,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 0,3H), 4,88-4,80 (m, 0,7H), 4,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,3H), 4,67 (s, 0,7H), 4,33 (s, 0,3H), 4,16-4,06 (m, 1H), 2,27 (dd, $J = 12,7, 8,2$ Hz, 0,7H), 2,11 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 0,3 H), 2,04-1,41 (m, 5H).

Ejemplo 275 metilo 5-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato

[0961]



[0962] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-(metoxicarbonilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa A, sustituyendo 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina con 5-cloropirazina-2-carboxilato. MS (ESI) masa calc. para: $C_{17}H_{24}N_4O_4$, 348,2; m/z encontrado 349,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) 8,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,95 (s, 3 H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,63-1,38 (m, 12 H).

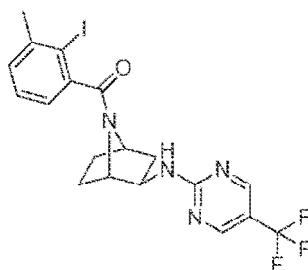
[0963] Etapa B: 5-((1*S*,2*R*,4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilamino)pirazina-2-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa B, usando el compuesto del título de la Etapa A.

[0964] Etapa C: metilo 5-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 269, Etapa C, sustituyendo el intermedio A-16 por el intermedio A-2. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{21}FN_6O_3$, 448,2; m/z encontrado 449,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500

MHz, cloroformo-d) 8,87 (d, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,18 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,97-1,62 (m, 3H), 1,58-1,48 (m, 1H).

5 Ejemplo 276 (2-yodo-3-metilfenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

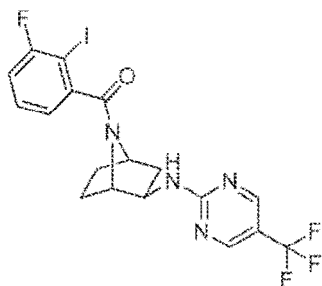
[0965]



[0966] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con ácido 2-yodo-3-metilbenzoico. MS (ESI) masa calc para: $C_{19}H_{18}F_3IN_4O$, 502,0; m/z encontrado 503,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,59-8,30 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1,4 H), 7,19-6,96 (m, 1H), 6,93-6,83 (m, 0,6 H), 6,02 (s, 0,5 H), 5,54 (s, 0,5 H), 5,01-4,91 (m, 0,5 H), 4,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,5 H), 4,28 (s, 0,5 H), 4,02 (s, 0,5 H), 3,84-3,66 (m, 1H), 2,50 (s, 1,5 H), 2,43 (s, 1,5 H), 2,24-1,39 (m, 6H).

Ejemplo 277 (3-fluoro-2-yodofenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

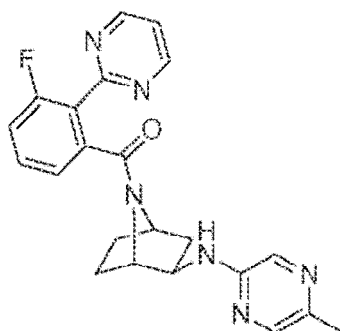
[0967]



[0968] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico. MS (ESI) masa calc. para: $C_{18}H_{15}F_4IN_4O$, 506,0; m/z encontrado 507,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,57-8,33 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 0,5 H), 7,16-7,02 (m, 1,5 H), 6,99-6,88 (m, 1H), 5,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,5 H), 5,55 (s, 0,5 H), 5,00-4,91 (m, 0,5 H), 4,85 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,5 H), 4,32-4,24 (m, 0,5 H), 4,05-3,97 (m, 0,5 H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,22-1,93 (m, 2H), 1,91-1,43 (m, 4 H).

Ejemplo 278 (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0969]



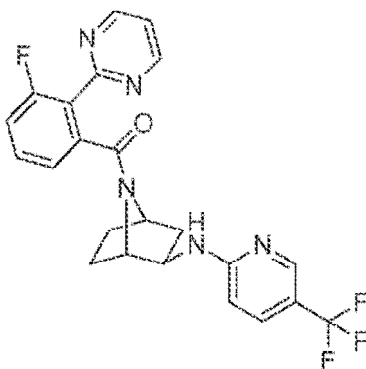
[0970] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 279, Etapa A, sustituyendo 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina con 2-cloro-5-metilpirazina. MS (ESI) masa calc. para: C₁₆H₂₄N₄O₂, 304,2; m/z encontrado 305,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,38 (s, 3 H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,58-1,33 (m, 12 H).

[0971] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-metilpirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 279, Etapa B, usando el compuesto del título de la Etapa A.

[0972] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 279, Etapa C. MS (ESI) masa calculada para: C₂₂H₂₂FN₆O, 404,2; m/z encontrado 405,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,87 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 3 H), 7,23-7,12 (m, 2H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 2,30 (s, 3 H), 2,15 (dd, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,74-1,46 (m, 3 H).

Ejemplo 279 (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0973]



[0974] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. En un vial de microondas, se desgasificó tolueno (8,3 mL) con N₂ durante 10 minutos, luego se añadieron Pd(OAc)₂ (22 mg, 0,03 mmol) y BINAP racémico (21 mg, 0,03 mmol) y la solución se desgasificó con N₂ para 5 minutos. Luego se añadieron B-5 intermedio, 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (150 mg, 0,83 mmol) y terc-butoxido de sodio (115 mg, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C. Después de 15 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título de la Etapa A (192 mg, 65%). MS (ESI) masa calc. para: C₁₇H₂₂F₃N₃O₂, 357,2; m/z encontrado 358,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,33 (s, 1H), 7,61-7,49 (m, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 2,04 (dd, *J* = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,59-1,37 (m, 12H).

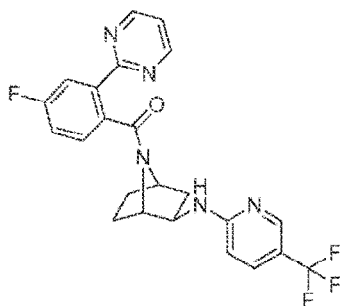
[0975] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (319 mg, 0,89 mmol) en DCM (8,7 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (1,1 mL). La reacción se dejó transcurrir toda la noche, luego se concentró y se neutralizó con Na₂CO₃ (ac) al 5% y se extrajo con DCM (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional.

[0976] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (3,9 mL) se añadió DIPEA (87 µL, 0,51 mmol) e intermedio A-2 (100 mg, 0,43 mmol). A continuación, se añadió gota a gota T3P (solución al 50% en DMF, 0,7 mL, 1,16 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante 12 h. Después de dejarse enfriar a ta, se agregó DCM y la mezcla se lavó con H₂O y luego con NaHCO₃ saturado (ac). Las capas combinadas ac se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La purificación se realizó usando el método de preparación X de Agilent para dar el compuesto del título (61 mg, 34%). MS (ESI) masa calc. para: C₂₃H₁₉F₄N₅O, 457,2; m/z encontrado 458,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,88 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 2,08-1,83 (m, 2H), 1,77-1,38 (m, 3H).

Ejemplo 280 (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-

azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

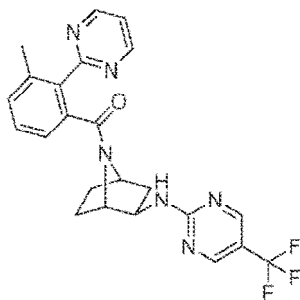
[0977]



[0978] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-25. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) 8,89-8,76 (m, 2H), 8,36 (s, 0,2H), 8,26-8,19 (m, 0,8H), 8,05-7,91 (m, 0,4H), 7,70 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Hz, 0,6 H), 7,60-7,53 (m, 0,3 H), 7,48-7,40 (m, 0,3H), 7,40-7,28 (m, 2,6 H), 7,25-6,99 (m, 1,6 H), 6,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,2 H), 5,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,8 H), 5,70 (s, 0,2 H), 4,87-4,80 (m, 0,8 H), 4,73 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,2 H), 4,38 (s, 0,8 H), 4,17 (s, 0,2 H), 4,06-4,00 (m, 0,8 H), 4,00-3,94 (m, 0,2 H), 2,21 (d, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 0,8 H), 2,12-1,35 (m, 5,2 H).

Ejemplo 281 (3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

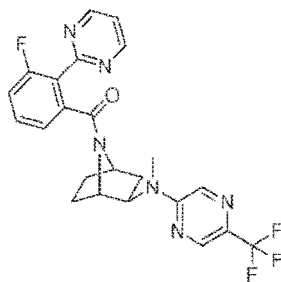
[0979]



[0980] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-26. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado 455,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) 8,89-8,85 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,44-8,32 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 3H).

Ejemplo 282 (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0981]

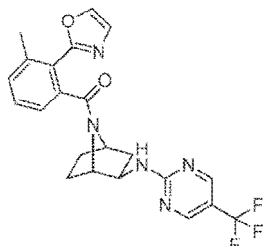


[0982] Se disolvió el compuesto del título del Ejemplo 238 (63 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,4 mL) y luego se añadieron terc-butóxido de sodio (15 mg, 0,15 mmol) seguido de yodometano (9 μ L, 0,14 mmol). Después de 15 h a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. La purificación se realizó usando método de prep Agilent X para dar el compuesto del título (40 mg, 62%). MS (ESI) masa calc. para: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$, 472,2; m/z encontrado 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,34-7,20 (m, 3H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,12 (dd, $J = 12,8, 8,3$ Hz, 1H), 1,98-1,44 (m, 5H).

Ejemplo 283 (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

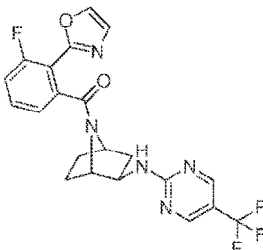
[0983]



[0984] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-31. MS (ESI) masa calc. para: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 443,2; m/z encontrado 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 1H), 7,68 (s, 0,4H), 7,44-7,21 (m, 3,6H), 7,15 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 0,6H), 7,06-6,97 (m, 0,4H), 4,84-4,78 (m, 0,6H), 4,73-4,67 (m, 0,4H), 4,33 (td, $J = 8,4, 3,0$ Hz, 0,4H), 4,24 (td, $J = 8,2, 3,7$ Hz, 0,6H), 4,04-3,98 (m, 0,4H), 3,97-3,89 (m, 0,6H), 2,47 (s, 1,7H), 2,37 (s, 1,3H), 2,19-1,41 (m, 6H).

Ejemplo 284 (3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

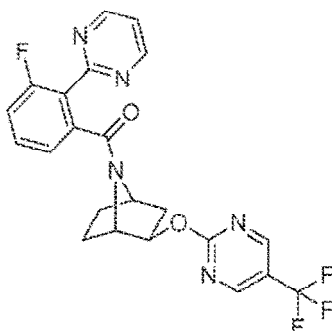
[0985]



[0986] En un vial de microondas se disolvió el compuesto del título del Ejemplo 277 (30 mg, 0,06 mmol) y 2-(tributilstannilo)oxazol (15 mL, 0,07 mmol) en DME (1 mL). La solución se desgasificó con N_2 durante 5 minutos y luego CuI (1 mg, 0,0045 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg, 0,0045 mmol) se añadieron. La reacción se purgó con N_2 y se calentó a 145°C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta, se filtró a través de una almohadilla de celite y se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (19 mg, 72%). MS (ESI) masa calc. para: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$, 447,1; m/z encontrado 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 0,8H), 7,85 (s, 0,8H), 7,76 (s, 0,4H), 7,62-7,45 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 1H), 4,91-4,85 (m, 0,4H), 4,78 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,6H), 4,42 (td, $J = 8,6, 2,8$ Hz, 0,6H), 4,28 (td, $J = 8,2, 3,6$ Hz, 0,4H), 4,00-3,95 (m, 0,6H), 3,89 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,4 H), 2,23 -1,44 (m, 6H).

Ejemplo 285 (6)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0987]

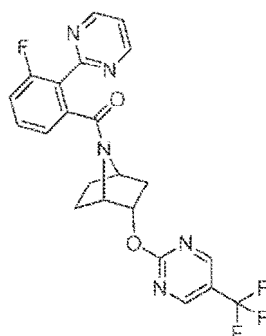


[0988] Etapa A: (+)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato: A (+)-terc-butilo 2-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (exo) (52 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 60% en peso de NaH (20 mg, 0,5 mmol) en una porción. La reacción se calentó a 80°C durante 5 min, después se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina (89,7 mg, 0,49 mmol). Después de calentarse a 80°C durante 2 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (20 mg, 23%). MS (ESI) masa calc. para: C₁₆H₂₀F₃N₃O₃, 359,4; m/z encontrado 260,1 [M-Boc]⁺.

[0989] Etapa B: (+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona: A (+)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (20 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 mL) se añadió 2 mL (2 M HCl en Et₂O) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se colocó bajo alto vacío durante 1 h. Al intermedio en DCM (2 mL) se añadió ácido intermedio (A-2) (13,3 mg, 0,06 mmol), HOBt (13,7 mg, 0,101 mmol), EDCI (19,4 mg, 0,101 mmol) y DIPEA (26 µL, 0,15 mmol). Después de agitarse a ta durante 2 h, se añadió NaHCO₃ saturado (ac.) y la mezcla se extrajo con DCM (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) dio el compuesto del título (9 mg, 38%) MS (ESI) masa calc. para: C₂₂H₁₇F₄N₅O₂, 459,1; m/z 460,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,63-7,27 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,99 (dt, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 4,87-4,66 (m, 1H), 4,16-3,97 (m, 1H), 2,07 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 32,9 Hz, 1H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,51 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 286 (+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[0990]



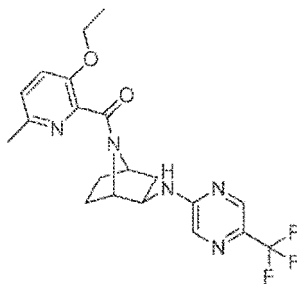
[0991] Etapa A: (+)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato: A (+)-terc-butilo 2-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (endo) (150 mg, 0,703 mmol) en DMF (8 mL) se añadió 60% en peso de NaH (56,3 mg, 1,41 mmol) en una porción. La reacción se calentó a 80°C durante 5 min, después se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina (257 mg, 1,4 mmol). Después de calentarse a 80°C durante 2 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (130 mg, 51%). MS (ESI) masa calc. para: C₁₆H₂₀F₃N₃O₃, 359,4; m/z encontrado 260,1 [M-Boc]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,82-8,71 (m, 2H), 5,28 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,43 (dddd, J = 13,1, 10,1, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,59 (s, 2H),

1,47 (s, 9H).

[0992] Etapa B: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona: A ($\pm$)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (143 mg, 0,398 mmol) en DCM (3 mL) se añadió 2M HCl en Et₂O (3 mL). Después de 3 h a ta la mezcla de reacción se concentró y se colocó bajo alto vacío durante 1 h. Al intermedio en DCM (3 mL) se le añadió ácido carboxílico (A-2) (95,5 mg, 0,438 mmol), HOBt (88,9 mg, 0,658 mmol), EDCI (126,1 mg, 0,658 mmol) y DIPEA (170 ml, 0,987 mmol). Después de agitarse a ta durante 2 h, purificación saturada de NaHCO₃ (ac.) se añadió y la mezcla se extrajo con DCM (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a través de cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (78,6 mg, 47%) MS (ESI) masa calc. para: C₂₂H₁₇F₄N₅O₂, 459,1; m/z 460,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,85 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,76 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,5,5,4 Hz, 1H), 7,29 (td, *J* = 5,4,4,9, 4,3 Hz, 3H), 5,58-5,40 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,09-4,92 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,61-2,39 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H).

Ejemplo 287 (3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

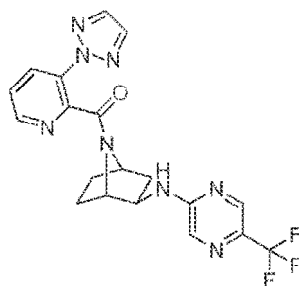
[0993]



[0994] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-8. MS (ESI) masa calc. para: C₂₀H₂₂F₃N₅O₂, 421,2; m/z encontrado 422,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (s, 0,2H), 8,24 (s, 0,8H), 8,01-7,81 (m, 1,8H), 7,25-7,9 (m, 2H), 6,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,2H), 5,01-4,93 (m, 0,8H), 4,87-4,80 (m, 0,2H), 4,32-4,24 (m, 0,2H), 4,18-4,2 (m, 2,8H), 3,95 (d, *J* = 4,6 Hz, 0,8H), 3,88-3,82 (m, 0,2H), 2,55-2,46 (m, 3H), 2,26-1,23 (m, 9H).

Ejemplo 288 (3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

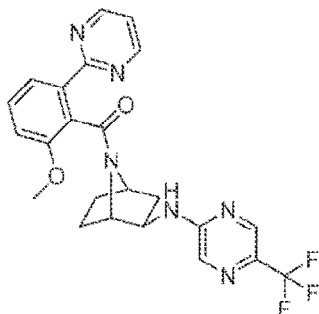
[0995]



[0996] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-27. MS (ESI) masa calc. para: C₁₉H₁₇F₃N₈O, 430,1; m/z encontrado 431,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,65 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 0,2H), 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 0,8H), 8,39-8,32 (m, 0,4H), 8,29-8,18 (m, 1,6H), 7,97-7,86 (m, 2,2H), 7,70 (s, 0,8H), 7,56 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 0,2H), 7,50 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 0,8H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,8H), 6,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,2H), 4,97-4,89 (m, 0,8H), 4,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,2H), 4,29 (td, *J* = 7,9, 2,8 Hz, 1H), 4,12-4,07 (m, 0,2H), 4,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 0,8H), 2,27-1,43 (m, 6H).

Ejemplo 289 (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

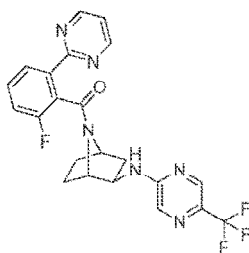
[0997]



[0998] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-28. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$, 470,2; m/z encontrado 471,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,89-8,71 (m, 2H), 8,53-8,14 (m, 1,5H), 7,99-7,76 (m, 0,5H), 7,60-7,29 (m, 3,7H), 7,23-6,99 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,2H), 5,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,1H), 5,00-4,78 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,07 (s, 0,5H), 3,91- 3,79 (m, 3,5H), 2,32 -1,24 (m, 6H).

Ejemplo 290 (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

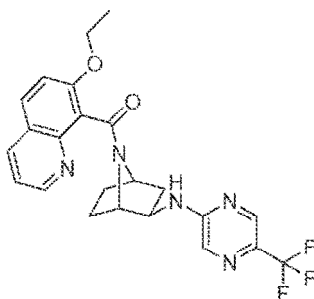
[0999]



[1000] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-6. MS (ESI) masa calc. para: $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,89-8,72 (m, 2H), 8,38-8,16 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,34-7,14 (m, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 2,31- 1,11 (m, 6H).

Ejemplo 291 (7-etoxiquinolina-8-ilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1001]



[1002] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-29. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$, 457,2 m/z 458,2 $[M+H]^+$.

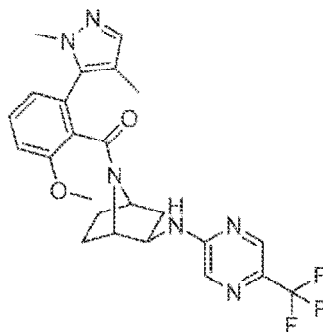
Ejemplo 292 (2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metoxifenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1003]

5

10

15



[1004] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con A-30 intermedio. MS (ESI) masa calc. para: $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$, 486,2 m/z 487,2 $[M+H]^+$.

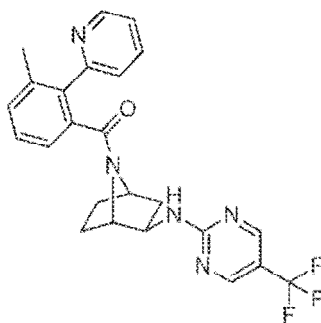
20 Ejemplo 293 ((piridina-2-ilo)fenilo-2-3-metilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1005]

25

30

35



[1006] Preparado análogamente al Ejemplo 284 sustituyendo el compuesto del título del Ejemplo 277 con el compuesto del título del Ejemplo 276 y 2-(tributylestannilo)oxazol con 2-(tributylestannilo)piridina. MS (ESI) masa calc. para: $C_{24}H_{22}F_3N_5O$, 453,2 m/z 454,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 8,72-8,66 (m, 1H), 8,45 (s, 0,5H), 8,39 (s, 1,5H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 4,2 h), 7,18-7,12 (m, 0,8H), 4,72-4,65 (m, 0,8H), 4,49-4,45 (m, 0,2H), 4,32 (s, 0,8H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 0,2H), 2,26 (s, 2,2H), 2,23 (s, 0,8H), 2,16 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 0,8H), 1,98 -1,08 (m, 5,2H).

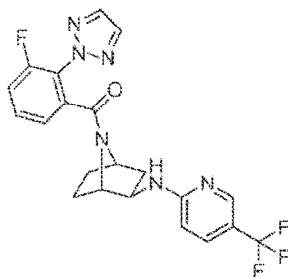
45 Ejemplo 294 (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1007]

50

55

60

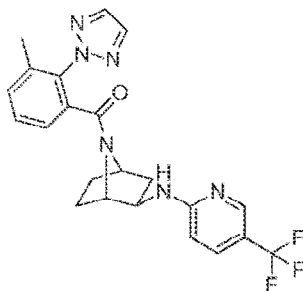


[1008] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-16. MS (ESI) masa calc. para: $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1 m/z 447,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,33 (s, 0,2H), 8,23 (s, 0,8H), 7,96 (s, 1,55H), 7,91 (s, 0,45H), 7,57-7,48 (m, 0,4H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,21 7,13 (m, 0,8H), 6,72 (s, 0,6H), 6,36-6,25 (m, 1H), 5,34 (s, 0,2H), 4,78-4,69 (m, 0,8H), 4,61 (d, J = 5,2 Hz, 0,2H), 4,28 (s, 0,8H), 4,12 (s, 0,2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,17 -1,41 (m, 6H).

65

Ejemplo 295 (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

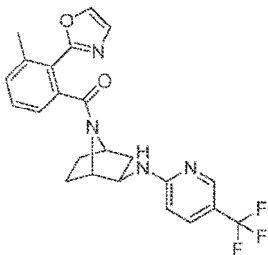
[1009]



[1010] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-24. MS (ESI) masa calc. para: $C_{22}H_{21}F_3N_6O$, 442,1 m/z 443,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,32 (s, 0,2H), 8,23 (s, 0,8H), 7,90 (s, 1,55H), 7,85 (s, 0,45H), 7,57-7,25 (m, 3,2H), 7,24-7,15 (m, 0,8H), 6,93 (s, 0,8H), 6,38-6,27 (m, 1H), 5,22 (s, 0,2H), 4,74-4,65 (m, 0,8H), 4,55 (d, $J = 4,7$ Hz, 0,2H), 4,28 (s, 0,8H), 4,09 (s, 0,2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13-1,38 (m, 6H).

Ejemplo 296 (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

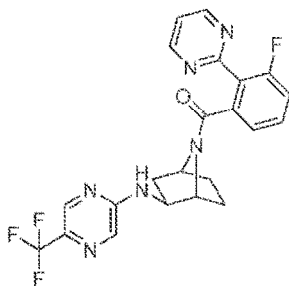
[1011]



[1012] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-31. MS (ESI) masa calc. para: $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$, 442,2 m/z 443,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,19 (s, 1H), 7,91-7,80 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,00 -1,85 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 297 (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

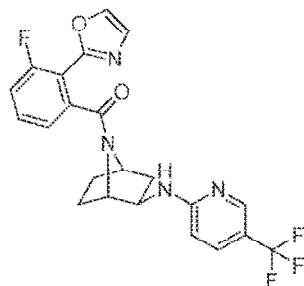
[1013]



[1014] Preparado de manera análoga al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio B-5 con B-8 intermedio. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,2; m/z encontrado 459,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 8,91-8,84 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 13,0, 8,2$ Hz, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 298: (3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

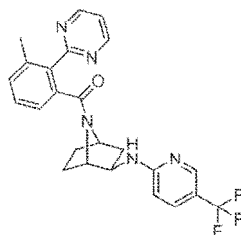
[1015]



[1016] Preparado análogamente al Ejemplo 320 sustituyendo 2-(tributylestannilo)piridina con 2-(tributylestannilo)oxazol. MS (ESI) masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$, 446,1; m/z encontrado 447,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$): 8,36 (s, 0,2H), 8,23 - 8,16 (m, 0,8H), 7,90 (s, 0,8H), 7,86 (s, 0,2H), 7,70-7,46 (m, 1,2H), 7,43-7,20 (m, 2,8H), 7,19-7,10 (m, 1,8H), 6,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,2H), 6,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,85-4,79 (m, 0,8H), 4,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,2H), 4,39-4,31 (m, 0,8H), 4,26 (s, 0,2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 12,9, 8,2$ Hz, 0,8H), 2,06-1,41 (m, 5,2H).

Ejemplo 299: (3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

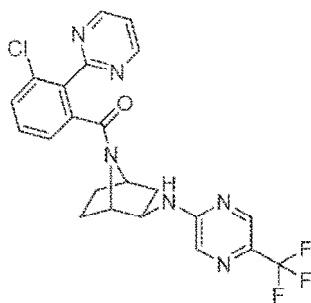
[1017]



[1018] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-26. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego se mantiene en 99% de ACN para 0,4 min, a una tasa de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). $t_R = 1,11$ min (rotámero mayor) a 254 nm. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), sólo rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 300: (3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1019]

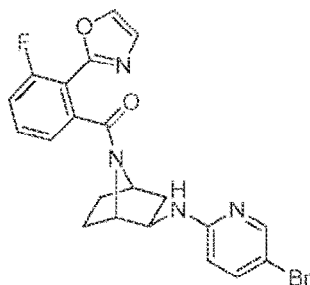


[1020] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-58. La HPLC

analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego se mantiene en 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). t_r = 1,26 min (rotámetro mayor) a 254 nm. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), solo rotámetro mayor informado) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,34 (td, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H).

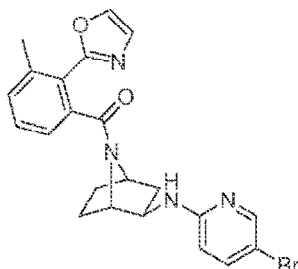
Ejemplo 301: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1021]



Ejemplo 302: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

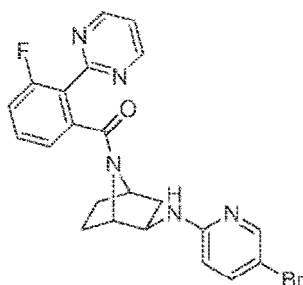
[1022]



[1023] Preparado análogamente al Ejemplo 305 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-31. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 452,1; m/z encontrado, 452,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,26 (serie de m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,90 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (dd, J = 12,8, 8,1 Hz, 1H), 1,95-1,85 (serie de m, 2H), 1,70-1,60 (serie de m, 2H), 1,52-1,44 (m, 1H).

Ejemplo 303: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

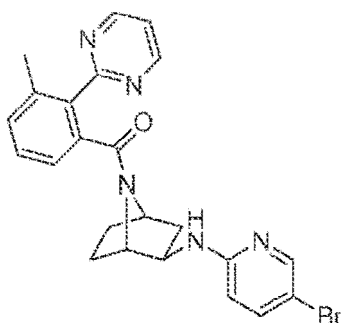
[1024]



[1025] Preparado análogamente para Ejemplo 305 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}BrFN_5O$, 467,1; m/z encontrado, 468,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), sólo rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,40-7,31 (serie de m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (serie de m, 2H), 6,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,13 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,06-1,83 (serie de m, 2H), 1,73-1,46 (serie de m, 2H). * 1H enterrado bajo pico del disolvente.

Ejemplo 304: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

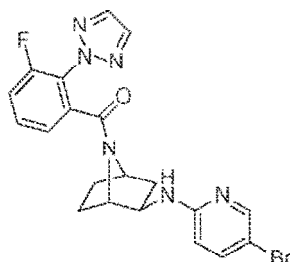
[1026]



[1027] Preparado análogamente al Ejemplo 305 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-26. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}BrN_5O$, 463,1; m/z encontrado, 464,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), solo rotámero mayor informado) δ 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (dd, $J = 12,8, 8,0, 1$ Hz, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 305: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1028]



[1029] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. En un vial de microondas, 5-bromo-2-yodopiridina (133 mg, 0,47 mmol) se disolvió en THF (2,4 mL) y terc-butoxido sódico (91 mg, 0,94 mmol) seguido por Xantphos (20 mg, 0,033 mmol) y $PD_2(dba)_3$ (17 mg, 0,019 mmol). La solución se desgasificó con N_2 durante 10 minutos y luego se añadió intermedio B-5 (100 mg, 0,47 mmol). Después de 2 días a 90°C la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título de la Etapa A (87 mg, 50%). MS (ESI: Masa calc. para $C_{16}H_{22}BrN_3O_2$, 367,1; m/z encontrado, 368,1 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,09-3,81 (m, 1H), 2,00 (dd, $J = 13,0, 7,6$ Hz, 1H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,57-1,34 (m, 12H).

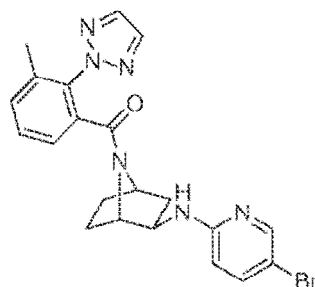
[1030] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-bromopiridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 382 etapa B. MS (ESI: Masa calc. para $C_{11}H_{14}BrN_3$, 267,0; m/z encontrado, 268,1 $[M+H]^+$).

[1031] Etapa C: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 382 Etapa C sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}BrFN_6O$, 456,1; m/z encontrado, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500

MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80: 0,20), sólo rotámero mayor informado) δ 8,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,16 (dt, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,10 (dd, *J* = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 306: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

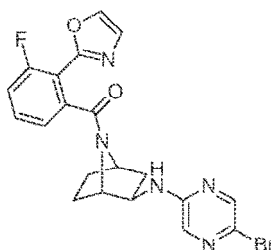
[1032]



[1033] Preparado análogamente al Ejemplo 305 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-24. MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₂₁BrN₆O, 452,1; m/z encontrado, 452,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,28-7,24 (serie de m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (dd, *J* = 12,9, 8,0 Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H).

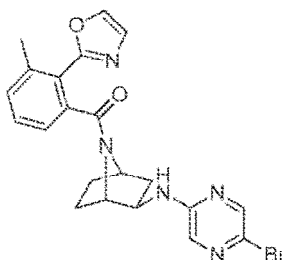
Ejemplo 307: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1034]



Ejemplo 308: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1035]

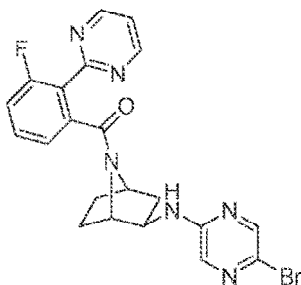


[1036] Preparado análogamente al Ejemplo 311 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-31. MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₂₀BrN₅O₂, 453,1; m/z encontrado, 453,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,04-7,93 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,17-4,9 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (dd, *J* = 12,9, 8,1 Hz, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H),

1,53-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 309: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

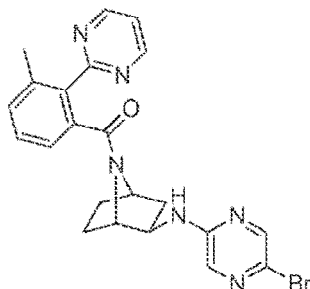
[1037]



[1038] Preparado de manera análoga el Ejemplo 311 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-2. MS (ESI: Masa calc. para $C_{21}H_{18}BrFN_6O$, 468,1; m/z encontrado, 469,9 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,86 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,14 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,73-1,62 (serie de m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H).

Ejemplo 310: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

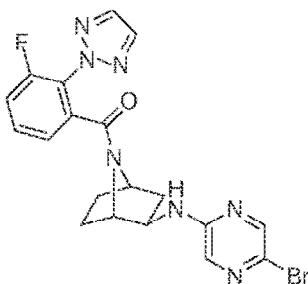
[1039]



[1040] Preparado de manera análoga el Ejemplo 311 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-26. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna ODS-3 Inertsil (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN durante 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). $t_R = 1,24$ min (rotámero mayor) a 254 nm. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H).

Ejemplo 311: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1041]



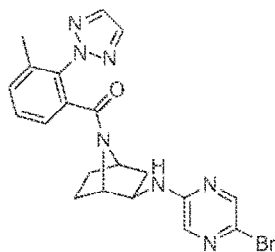
[1042] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. En un vial de microondas se disolvió intermedio B-5 (830 mg, 3,91 mmol) en DMSO (8 mL). Se añadió K₂CO₃ (811 mg, 5,87 mmol) seguido de 2,5-dibromopirazina (1,12 g, 4,70 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Entonces se añadieron agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (291 mg, 20%). MS (ESI): masa calc. para C₁₅H₂₁BrN₄O₂, 368,1; m/z encontrado, 370,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,57-1,37 (m, 12H).

[1043] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-bromopirazina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente a ejemplo 390 Etapa B. MS (ESI): masa calc. para C₁₀H₁₃BrN₄, 268,0; m/z encontrado, 270,9 [M+H]⁺.

[1044] Etapa C: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 390 Etapa C. MS (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₇BrFN₇O, 457,1; m/z encontrado, 459,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 7,94 (s, 3H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 4,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,19-4,8 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,10 (dd, *J* = 13,2, 8,2 Hz, 1H), 1,99-1,79 (serie de m, 3H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 312: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

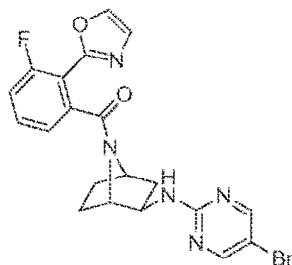
[1045]



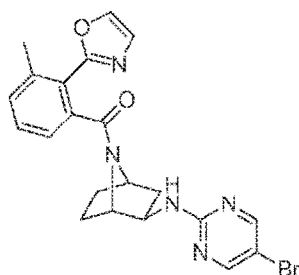
[1046] Preparado análogamente al Ejemplo 311 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-24. MS (ESI): Masa calc. para C₂₀H₂₀BrFN₇O, 453,1; m/z encontrado, 453,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 7,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,090 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,68 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,14-4,7 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 a 2,04 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,64-1,42 (OFM serie, 3H).

Ejemplo 313: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1047]

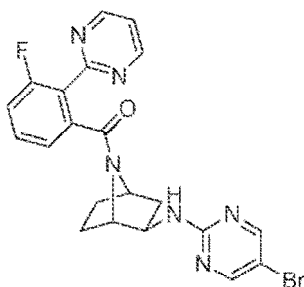


Ejemplo 314: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1048]

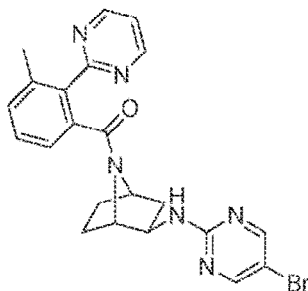
[1049] Preparado análogamente al Ejemplo 317 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-31. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}BrFN_5O_2$, 453,1; m/z encontrado, 453,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,55: 0,45), sólo rotámero mayor informado) δ 8,16 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26-7,22 (serie de m, 2H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (dd, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 1H), 1,88-1,68 (OFM serie, 3H), 1,61-1,39 (OFM serie, 2H).

Ejemplo 315: ((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

[1050]

[1051] Preparado análogamente al Ejemplo 317 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI: Masa calc. para $C_{21}H_{18}BrFN_6O$, 468,1; m/z encontrado, 470,8 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80: 0,20), informó solamente rotámero mayor) δ 8,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,18 (s, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 12,9, 7,9$ Hz, 1H), 2,02-1,79 (m, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 1H) * 2 H enterrado bajo pico de agua.

Ejemplo 316: ((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

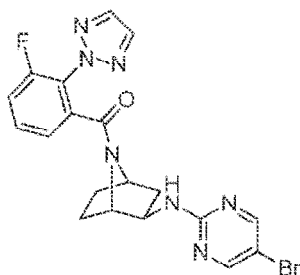
[1052]

[1053] Preparado análogamente al Ejemplo 317 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-26. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de

5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego se mantiene en 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). t_R = 0,82 min (rotámetro mayor) a 254 nm. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,34-7,23 (serie de m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,69 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,10-4,6 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,69-1,54 (serie de m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 317: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1054]



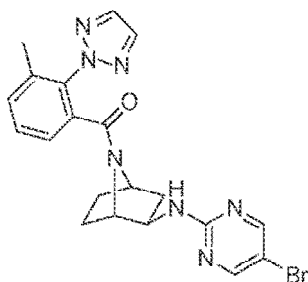
[1055] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución de intermedio B-5 (520 mg, 2,45 mmol) en DMA (8,2 mL) se añadió DIPEA (0,84 mL, 4,90 mmol) seguido de 2,5-dibromopirimidina (661 mg, 2,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos utilizando microondas y luego se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) dio el compuesto del título (651 mg, 72%). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 368,1; m/z encontrado, 370,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 2H), 1,62-1,32 (m, 12H).

[1056] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-bromopirimidina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (812 mg, 2,2 mmol) en DCM (11 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (2,7 mL). Después de 16 h, la reacción se concentró, se neutralizó con Na_2CO_3 (ac) al 5% y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$, 268,0; m/z encontrado, 270,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1057] Etapa C: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. A una solución del compuesto del título de la Etapa B (30 mg, 0,11 mmol) y el intermedio A-16 (25 mg, 0,12 mmol) en DCM (1,1 mL) se añadió DIPEA (0,12 mL, 0,67 mmol) seguido de HATU (51 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente y la purificación por HPLC prep dio el compuesto del título (50 mg, 98%). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrFN}_7\text{O}$, 457,1; m/z encontrado, 459,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,57: 0,43), sólo rotámetro mayor informado) δ 8,20 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,74 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,13 (td, J = 8,3, 3,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 13,0, 8,0 Hz, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 318: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

[1058]

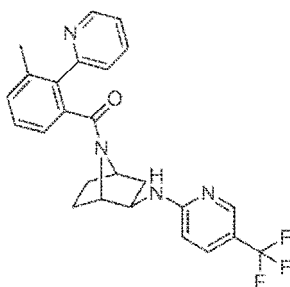


[1059] Preparado análogamente al Ejemplo 317 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-24. MS (ESI):

masa calc. para $C_{20}H_{20}BrN_7O$, 453,1; m/z fou nd, 453,9 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,59: 0,58), solo rotámero mayor informado) δ 8,20 (s, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,69 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 8,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (dd, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 1H).

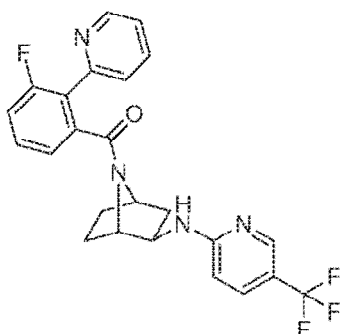
Ejemplo 319: (3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1060]



Ejemplo 320: (3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1061]



[1062] Etapa A: (3-fluoro-2-yodofenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con ácido 3-fluoro-2-yodobenzoico. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}BrFN_3O$, 505,0; m/z encontrado 506,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 0,5H), 8,24 (s, 0,5H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 0,6H), 7,14 - 7,02 (m, 1,4H), 6,98-6,92 (m, 0,5H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 0,5H), 6,47-6,37 (m, 1H), 5,36 (s, 0,5H), 4,95-4,90 (m, 0,5H), 4,82 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,5H), 4,76 (s, 0,5H), 4,28-4,20 (m, 0,5H), 3,99 (s, 0,5H), 3,80-3,75 (m, 0,5 H), 3,73 (d, $J = 4,3$ Hz, 0,5H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,08-1,44 (m, 5H).

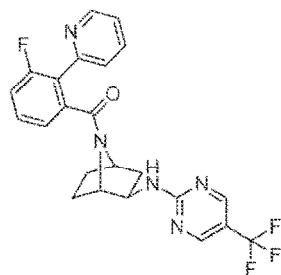
[1063] Etapa B: (3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 260 Etapa B sustituyendo 2-(tributylestannilo)oxazol con 2-(tributylestannilo)piridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{20}F_4N_4O$, 456,2; m/z encontrado, 457,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una tasa de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). $t_R = 7,26$ min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 321: (3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1064]

5

10



Ejemplo 322: (3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

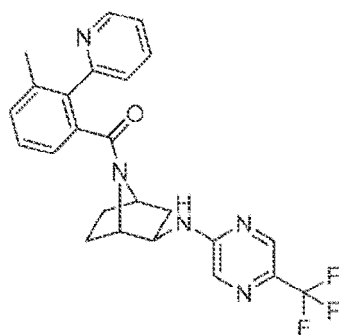
15

[1065]

20

25

30



Ejemplo 323: (3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((2S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

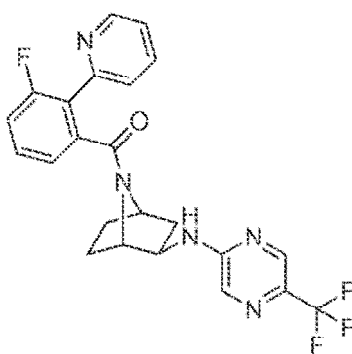
35

[1066]

40

45

50



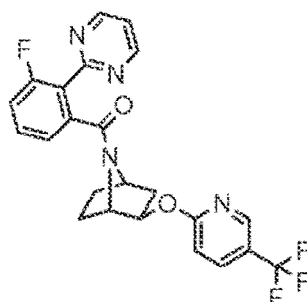
Ejemplo 324: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

55

[1067]

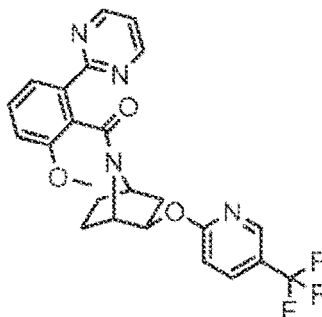
60

65



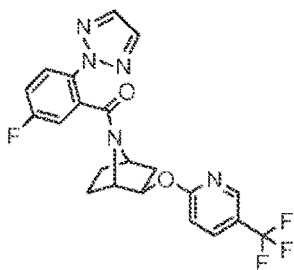
Ejemplo 325: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1068]



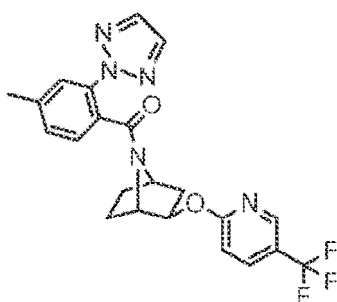
Ejemplo 326: (5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1069]



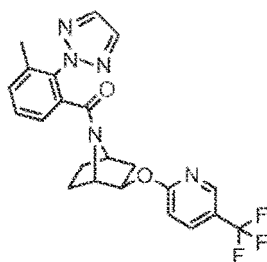
Ejemplo 327: (4-metilo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1070]



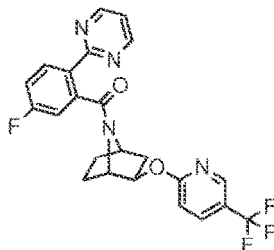
Ejemplo 328: (3-metilo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1071]



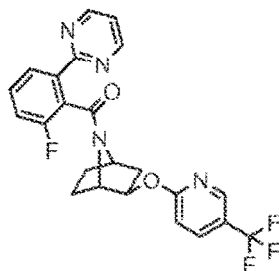
Ejemplo 329: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1072]



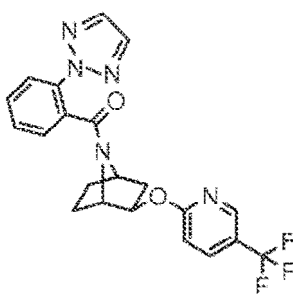
Ejemplo 330: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1073]

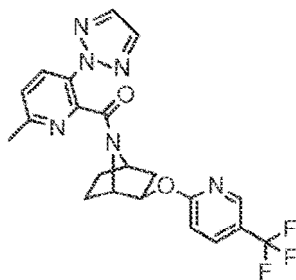


Ejemplo 331: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

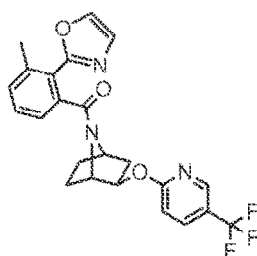
[1074]



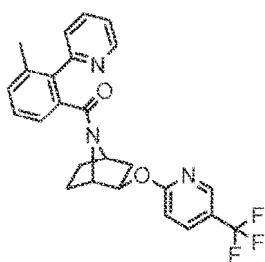
Ejemplo 332: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1075]

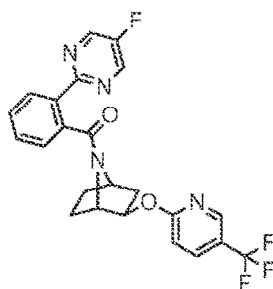
Ejemplo 333: (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(triauorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1076]

Ejemplo 334: (3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

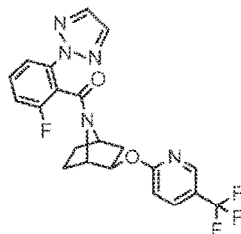
[1077]

Ejemplo 335: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1078]

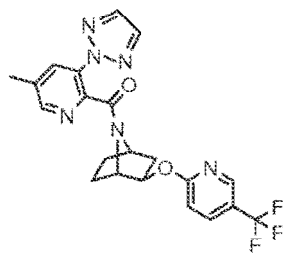
Ejemplo 336: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1079]



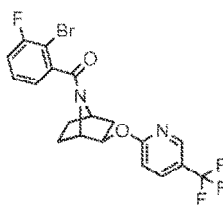
Ejemplo 337: (5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1080]



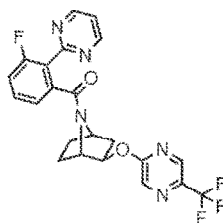
Ejemplo 338: (2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1081]



Ejemplo 339: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1082]



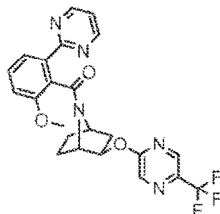
Ejemplo 340: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-

azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1083]

5

10



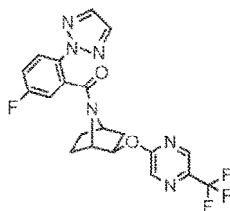
15

Ejemplo 341: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1084]

20

25



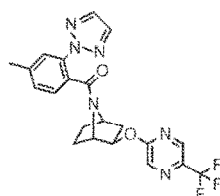
30

Ejemplo 342: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1085]

35

40



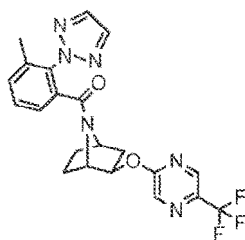
45

Ejemplo 343: (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1086]

50

55

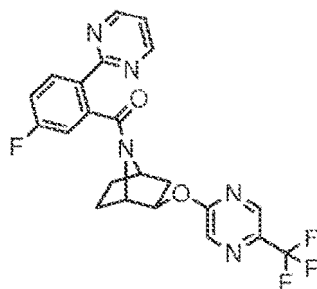


60

Ejemplo 344: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

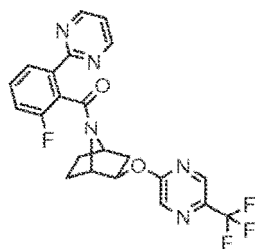
[1087]

65



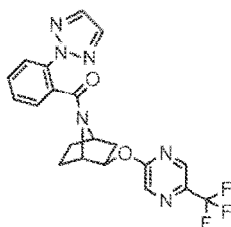
Ejemplo 345: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1088]



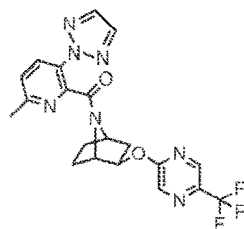
Ejemplo 346: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1089]



Ejemplo 347: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1090]

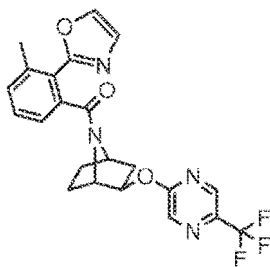


Ejemplo 348: (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1091]

5

10



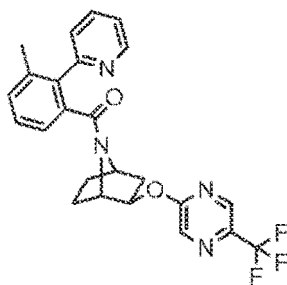
15 Ejemplo 349: (3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1092]

20

25

30



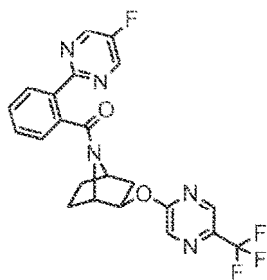
35 Ejemplo 350: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1093]

40

45

50

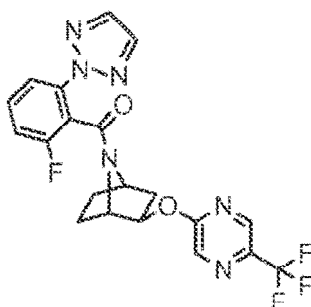


55 Ejemplo 351: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1094]

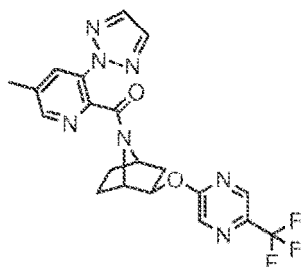
60

65



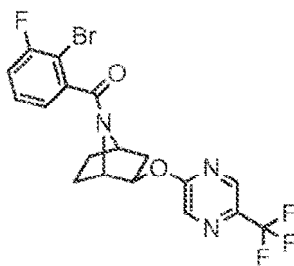
Ejemplo 352: (5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-yl)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1095]



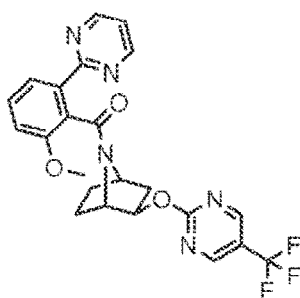
Ejemplo 353: (2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1096]



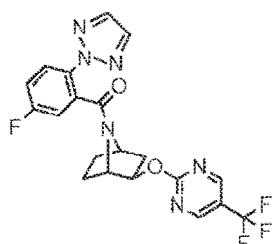
Ejemplo 354: (2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1097]



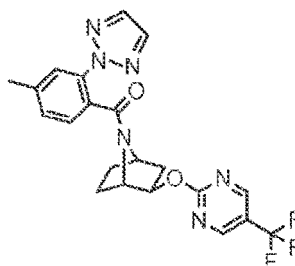
Ejemplo 355: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1098]



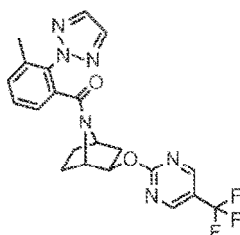
Ejemplo 356: (4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1099]



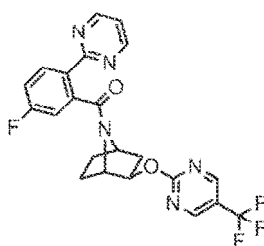
Ejemplo 357: (3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1100]



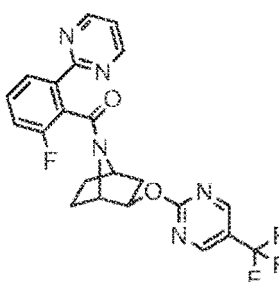
Ejemplo 358: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1101]



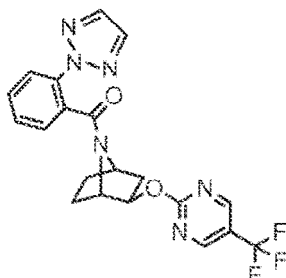
Ejemplo 359: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1102]



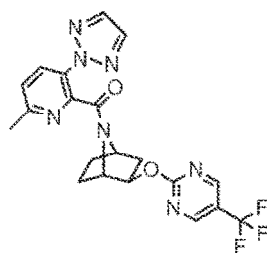
Ejemplo 360: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1103]



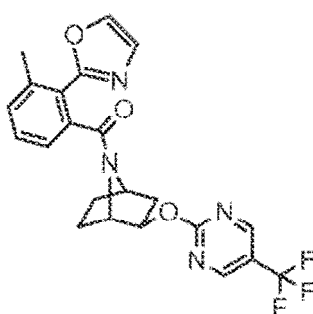
Ejemplo 361: (6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1104]



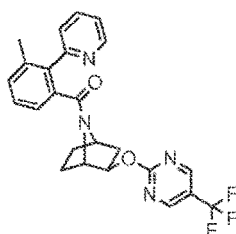
Ejemplo 362: (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1105]



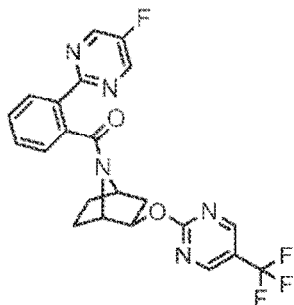
Ejemplo 363: (3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1106]



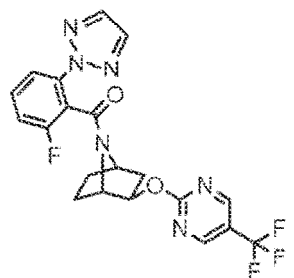
Ejemplo 364: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1107]



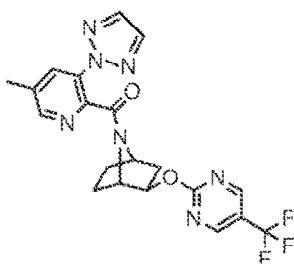
Ejemplo 365: (2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1108]



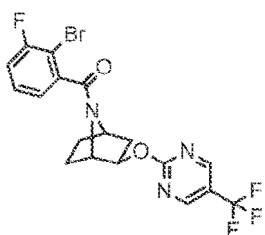
Ejemplo 366: (5-metilo-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)-ilo piridina-2)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1109]



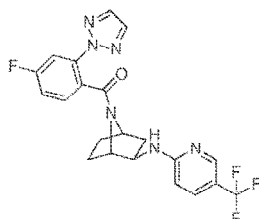
Ejemplo 367: (2-bromo-3-fluorofenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

[1110]



Ejemplo 368: (4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

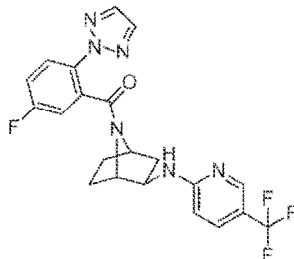
[1111]



[1112] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-12. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z encontrado, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,64: 0,36), sólo rotámero mayor informado) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,57 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 6,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,83 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,86 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 369: (5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

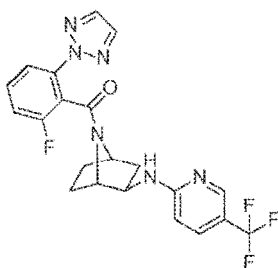
[1113]



[1114] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-10. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z encontrado, 446,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,40-8,19 (m, 1H), 7,99-7,73 (serie de m, 3H), 7,58-7,31 (m, 1H), 7,31-7,10 (serie de m, 2H), 7,06 (dd, J = 7,9,2,9 Hz, 1H), 6,16-5,67 (serie de m, 1H), 4,90-4,68 (serie de m, 1H), 4,38-3,84 (serie de m, 1H), 2,20-1,40 (serie de m, 6H).

Ejemplo 370: (2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

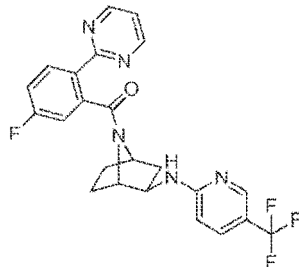
[1115]



[1116] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z encontrado, 446,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego se mantiene en 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). t_R = 1,27 min (rotámero mayor) a 254 nm.

Ejemplo 371: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo)metanona.

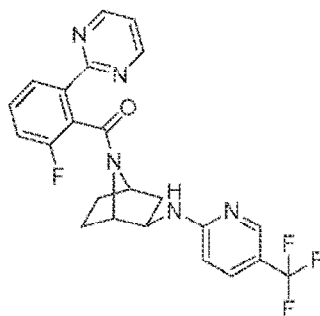
[1117]



[1118] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado, 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,80: 0,20), sólo rotámero mayor informado) δ 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,01-5,88 (m, 1H), 4,84 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 2,20 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,80-1,51 (serie de m, 3H).

Ejemplo 372: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

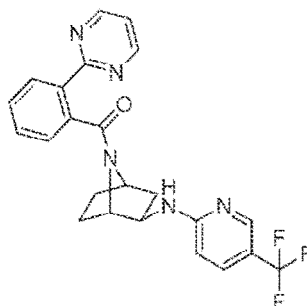
[1119]



[1120] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado, 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como mezcla de rotámeros) δ 8,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,37 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 12,9, 7,9$ Hz, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 2H). * 1H enterrado bajo pico del disolvente.

Ejemplo 373: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1121]

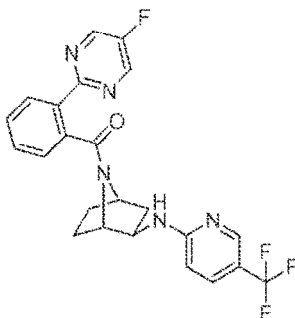


[1122] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-59. MS (ESI): masa

calc. para $C_{23}H_{20}F_3N_5O$, 439,2; m/z encontrado, 440,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), sólo rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H). * 1H enterrado bajo pico del disolvente.

Ejemplo 374: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

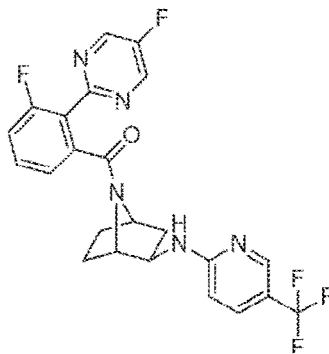
[1123]



[1124] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-55. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado, 457,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 6,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,83 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,05 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 375: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1125]



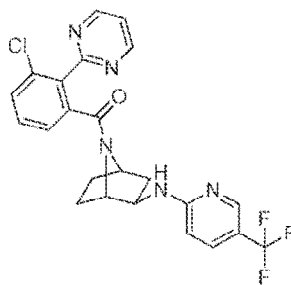
[1126] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-57. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z encontrado, 475,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 2H), 8,28-8,13 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 376: (3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1127]

5

10



15 **[1128]** Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-58. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O$, 473,1; m/z encontrado, 474,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,92: 0,08), sólo rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,24-8,19 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 5,9, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,32 (td, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 1H).

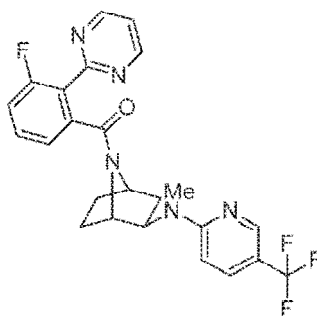
20 Ejemplo 377: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

25

[1129]

30

35



40

45 **[1130]** A una solución del compuesto del Ejemplo 279 (19 mg, 0,042 mmol) en DMF (0,42 mL) se añadió terc-butoxido sódico (5 mg, 0,05 mmol) seguido de yodometano (2,7 ml, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente y la purificación por HPLC prep dio el compuesto del título (16 mg, 82%). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z encontrado, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,82: 0,18), sólo rotámero mayor informado) δ 8,80 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,32-7,22 (serie de m, 3H), 6,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,09 (dd, J = 12,7, 8,3 Hz, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H).

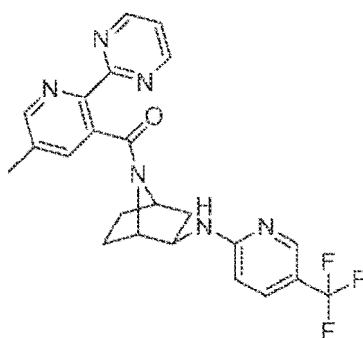
50 Ejemplo 378: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1131]

55

60

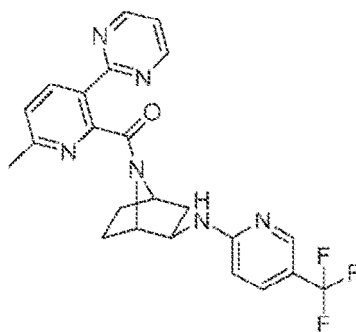
65



[1132] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo intermedio A-2 con A-66 intermedio. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), sólo rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (serie de m, 2H), 1,79-1,50 (serie de m, 3H).

Ejemplo 379: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

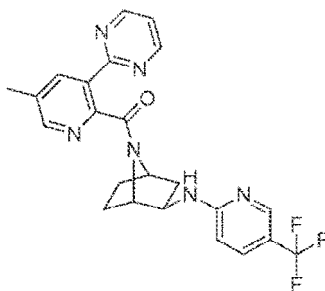
[1133]



[1134] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-63. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), sólo rotámero mayor informado) δ 8,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,31-7,26 (serie de m, 3H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,19 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,11-1,93 (OFM serie, 2H), 1,87-1,55 (serie de m, 3H).

Ejemplo 380: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

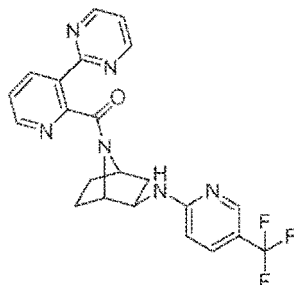
[1135]



[1136] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-67. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z encontrado, 455,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), sólo rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,40 (dd, $J = 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 8,16 (dd, $J = 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (dd, $J = 12,9, 7,7$ Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 381: (3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

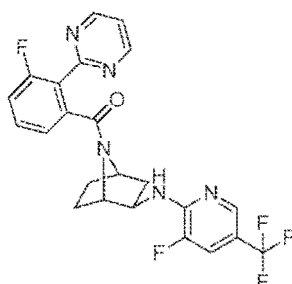
[1137]



[1138] Preparado análogamente al Ejemplo 279 sustituyendo el intermedio A-2 con A-64 intermedio. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z encontrado, 441,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,87: 0,13), sólo rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,59 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 13,0, 7,7$ Hz, 1H), 2,14-2,7 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 382: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1139]



[1140] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. En un vial de microondas se disolvió intermedio B-5 (1,6 g, 7,3 mmol) en ACN (11 mL). 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina (0,74 ml, 5,82 mmol) se añadió seguido de Et_3N (1 ml, 7,28 mmol). El vial de microondas se tapó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Se evaporó el disolvente y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1,7 g, 94%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{21}F_4N_3O_2$, 375,2; m/z encontrado, 376,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (s, 1H), 7,29 (dd, $J = 10,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 2,08 (dd, $J = 13,1, 7,7$ Hz, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,43 (s, 10H).

[1141] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (135 mg, 0,36 mmol) en DCM (3,6 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,9 mL). Después de 16 h, la reacción se concentró, se neutralizó con Na_2CO_3 (ac) al 5% y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI masa calc. para $C_{12}H_{13}F_4N_3$, 275,1; M/z 276,0 $[M+H]^+$.

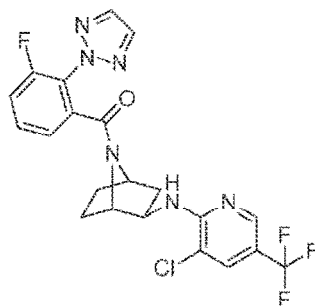
[1142] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

Al compuesto del título de la Etapa B (98 mg, 0,36 mmol) en DCM (3,6 mL) se añadió DIPEA (0,08 ml, 0,46 mmol) y el intermedio A-2 (93 mg, 0,43 mmol). Entonces T3P (solución al 50% en DMF, 0,64 ml, 1,07 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se calentó a 45°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y la purificación por HPLC prep dio el compuesto del título (133 mg, 79%). MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z encontrado, 476,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,83: 0,17), rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 3H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 12,8, 8,3$ Hz, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 383: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-

2-)metanona (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.

[1143]



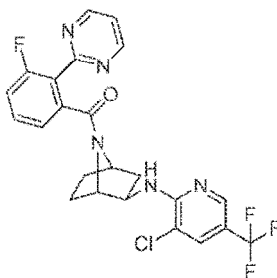
[1144] Etapa A: (1S,2R,4R)-terc-butilo 2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 382 Etapa A sustituyendo 2,3-difluoro-5-(trifluorometilo)piridina con 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{21}ClF_3N_3O_2$, 391,1; m/z encontrado, 392,2 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 2,09 (dd, $J = 13,1, 7,7$ Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,44 (s, 10H).

[1145] Etapa B: (1S,2R,4R)-N-(3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 382 Etapa B. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{13}ClF_3N_3$, 291,1; m/z encontrado, 292,1 $[M+H]^+$.

[1146] Etapa C: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 382 Etapa C sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}ClF_4N_6O$, 480,1; m/z encontrado, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,64: 0,36), sólo rotámero mayor informado) δ 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,77 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 2,13 (dd, $J = 13,1, 8,1$ Hz, 1H), 1,80-1,36 (serie de m, 5H).

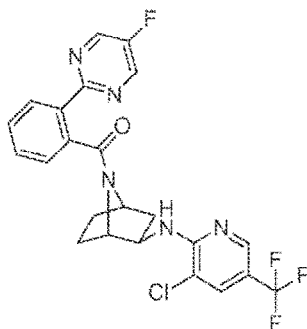
Ejemplo 384: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[1147]



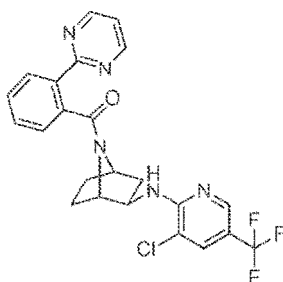
[1148] Preparado análogamente al Ejemplo 383 sustituyendo el intermedio A-16 con A-2. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O$, 491,1; m/z encontrado, 492,1 $[M+H]^+$ ^1H RMN. (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74: 0,26), sólo rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,32-7,26 (serie de m, 2H), 7,19-7,12 (serie de m, 2H), 4,77 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,93-1,63 (serie de m, 4H), 1,59-1,35 (m, 1H).

Ejemplo 385: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[1149]

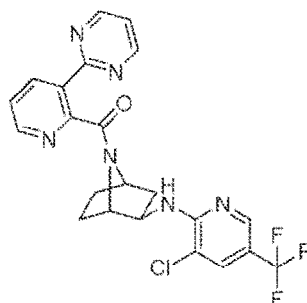
[1150] Preparado análogamente al Ejemplo 383 sustituyendo el intermedio A-16 con A-55. MS (ESI): masa calc. en masa. para $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O$, 491,1; m/z encontrado, 492,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,72: 0,28), sólo rotámero mayor informado) δ 8,63 (s, 2H), 8,17-8,12 (m, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,57-7,37 (serie de m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 4,93 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,00-1,51 (serie de m, 5H).

Ejemplo 386: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[1151]

[1152] Preparado análogamente al ejemplo 383 sustituyendo el intermedio A-16 con A-59. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O$, 473,1; m/z encontrado, 474,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74: 0,26), sólo rotámero mayor informado) δ 8,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,22 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 1,99-1,47 (serie de m, 5H).

Ejemplo 387: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

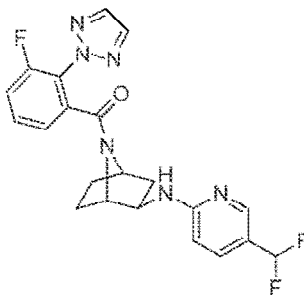
[1153]

[1154] Preparado análogamente al Ejemplo 383 sustituyendo el intermedio A-16 con A -64. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O$, 474,1; m/z encontrado, 475,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), sólo rotámero mayor informado) δ 8,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,64 (dd, $J = 4,8,$

1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 7,9$, 1,7 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,9$, 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,94 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,38 (td, $J = 7,6$, 2,9 Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 12,9$, 7,4 Hz, 1H), 2,16-1,98 (serie de m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,66-1,56 (serie de m, 2H).

Ejemplo 388: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[1155]



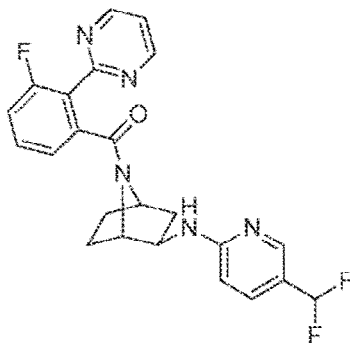
[1156] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo 2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Preparado análogamente al Ejemplo 279 Etapa A 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina sustituyendo con 2-cloro-5-(difluorometilo)piridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$, 339,2; m/z encontrado, 340,0 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego se mantiene en 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). $t_R = 0,601$ min a 254 nm.

[1157] Etapa B: (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-amina. Preparado análogamente al Ejemplo 279 Etapa B. MS (ESI): masa calc. para $C_{12}H_{15}F_2N_3$, 239,1; m/z encontrado, 240,0 $[M+H]^+$.

[1158] Etapa C: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. Preparado análogamente al Ejemplo 181, Etapa C, sustituyendo el intermedio A-1 por el intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,2; m/z encontrado, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,09-8,02 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16 (dt, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (t, $J = 56,3$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,99 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,12 (dd, $J = 13,0$, 8,1 Hz, 1H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H).

Ejemplo 389: ((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

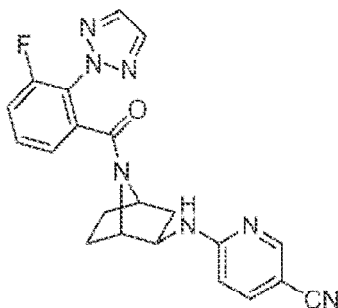
[1159]



[1160] Preparado análogamente al Ejemplo 388 sustituyendo el intermedio A-16 por el intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_3N_5O$, 439,2; m/z encontrado, 439,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), solo rotámero mayor informado) δ 8,87 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,37 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,47 (t, $J = 56,3$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,35 (td, $J = 8,7$, 3,7 Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 12,9$, 8,1 Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 390: 6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.

[1161]



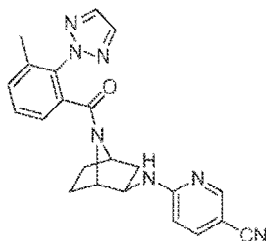
[1162] Etapa A: (1*S*,2*R*,4*R*)-terc-butilo-2-((5-cianopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución de intermedio B-5 (442 mg, 2,08 mmol) en DMA (7 mL) se añadió DIPEA (0,72 mL, 4,16 mmol) seguido de 2-cloro-5-cianopiridina (324 mg, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 90 minutos usando un microondas y luego se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (416 mg, 64%). MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₂₂N₄O₂, 314,2; m/z encontrado, 315,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,62-1,34 (m, 12H).

[1163] Etapa B: 6-((1*S*,2*R*,4*R*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilamino) nicotinonitrilo. Al compuesto del título de la Etapa A (416 mg, 1,32 mmol) en DCM (6,5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (1,7 mL). Después de 16 h, la reacción se concentró, se neutralizó con 5% de Na₂CO₃ (ac) y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para C₁₂H₁₄N₄, 214,1; m/z encontrado, 215,0 [M+H]⁺.

[1164] Etapa C: 6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo. A una solución del compuesto del título de la Etapa B (30 mg, 0,14 mmol) e intermedio A-16 (32 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,4 mL) se añadió DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) seguido de HATU (64 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y la purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (44 mg, 78%). MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₈FN₇O, 403,2; m/z encontrado, 404,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,40-7,27 (serie de m, 3H), 7,18 (dt, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, *J* = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 391: 6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-metilo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.

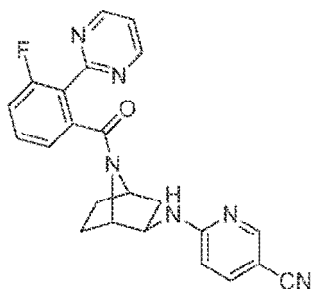
[1165]



[1166] Preparado análogamente al Ejemplo 390 sustituyendo el intermedio A-16 por A-24. MS (ESI): masa calc. para C₂₂H₂₁N₇O, 399,2; m/z encontrado, 400,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,81: 0,19), sólo rotámero mayor informado) δ 8,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,39-7,27 (series de m, 3H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,37-4,20 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,19 (s, 3 H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,52-1,39 (m, 1H).

Ejemplo 392: 6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.

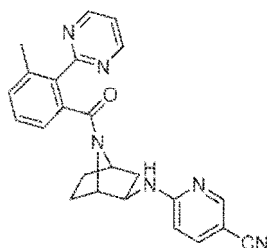
[1167]



[1168] Preparado análogamente al Ejemplo 390 sustituyendo el intermedio A-16 por A-2. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}FN_6O$, 414,2; m/z encontrado, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,87 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 13,0, 8,2$ Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 393: 6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.

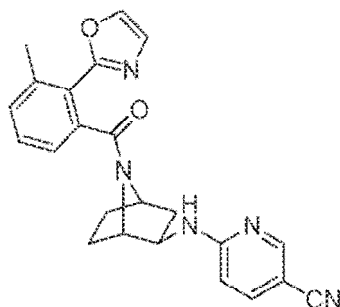
[1169]



[1170] Preparado análogamente al Ejemplo 390 sustituyendo el intermedio A-16 por A-26. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{22}N_6O$, 410,2; m/z encontrado, 411,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 394: 6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-7-(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.

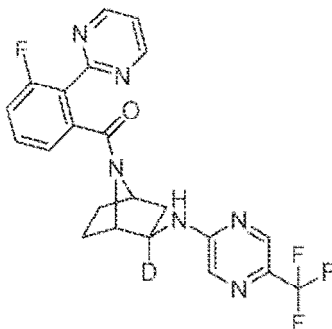
[1171]



[1172] Preparado análogamente al Ejemplo 390 sustituyendo el intermedio A-16 por A-31. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}N_5O_2$, 399,2; m/z encontrado, 400,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,89: 0,11), sólo rotámero mayor informado) δ 8,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,32-7,22 (series de m, 4 H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3 H), 2,09 (dd, $J = 12,9, 8,2$ Hz, 1H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 395: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-(2- ^2H)-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1173]



[1174] Etapa A: (1S, 4R)-(2- ^2H)-terc-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución del intermedio (+)-B-2 (640 mg, 1,9 mmol) en CD_3OD (5,5 mL) se añadió 0,45M $NaOCD_3$ en CD_3OD (5,8 mL, 2,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 1N $KHSO_4$ y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El material se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. A una solución del residuo en CD_3OD (9,6 mL) enfriada a $0^\circ C$ se añadió 2 M $NaOH$ en D_2O (3,9 ml, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se acidificó con 1 N $KHSO_4$ hasta pH 2-3. La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El material se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. Al residuo en $PhCH_3$ (4,8 mL) se añadió TEA (0,3 ml, 2,1 mmol). Después de calentarse en un baño de aceite a $70^\circ C$, se añadió DPPA (0,46 ml, 2,1 mmol) en $PhCH_3$ (1 mL). Después de 2,5 h, se añadió $BnOH$ (0,19 ml, 1,8 mmol) y la temperatura del baño de aceite aumentó a $90^\circ C$. Después de 18h adicionales, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con $EtOAc$ y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac). La capa acuosa se extrajo con $EtOAc$ (1X). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por HPLC prep. dio el compuesto del título (380 mg, 57%) como una mezcla de diastereoisómeros (80/20). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{25}DN_2O_4$, 347,2; m/z encontrado, 348,2 $[M+H]^+$. Informando solo del diastereoisómero principal. ^1H RMN (500 Hz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,22-4,91 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,85-1,59 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 12H).

[1175] Etapa B: (1S,2R,4R)-(2- ^2H)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2- y1)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio de la Etapa A (380 mg, 1,1 mmol) en $EtOH$ (6,5 mL) se añadió 10% en peso de Pd/C en Degussa húmedo (79 mg). La reacción se purgó con N_2 seguido por H_2 , después se dejó proceder bajo una atmósfera de H_2 (globo). Al finalizar, la reacción se filtró y se concentró para dar la amina desprotegida. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{19}DN_2O_2$, 213,2; m/z encontrado, 214,2 $[M+H]^+$. En un vial de microondas, se disolvió el residuo en ACN (3,7 mL). 5-cloro-2-trifluorometilopirazina (0,08 ml, 0,66 mmol) seguido por Et_3N (0,11 ml, 0,82 mmol). El vial de microondas se tapó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% de $EtOAc$ en hexanos) dio el compuesto del título (119 mg, 60%). Solo se aisló el diastereoisómero deseado. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{20}DF_3N_4O_2$, 359,2; m/z encontrado, 360,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,06 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,95-1,68 (m, 2H), 1,66-1,35 (m, 12H).

[1176] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-(2- ^2H)-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (119 mg, 0,33 mmol) en DCM (3,3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,4 mL). Después de 16 h, la reacción se concentró, se neutralizó con 5% de Na_2CO_3 (ac) y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar la amina desprotegida que se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ESI): masa calc. para $C_{11}H_{12}DF_3N_4$, 259,1; m/z encontrado, 260,2 $[M+H]^+$. Al residuo en DCM (3,3 mL) se añadió DIPEA (0,07 ml, 0,43 mmol) e intermedio A-2 (86 mg, 0,39 mmol). A continuación, se añadió gota a gota T3P (solución al 50% en DMF, 0,59 ml, 0,98 mmol) y la reacción se calentó a $45^\circ C$ durante 16 h. El disolvente se evaporó y la purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (107 mg, 71%). MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}DF_4N_6O$, 459,2; m/z encontrado, 460,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,93:

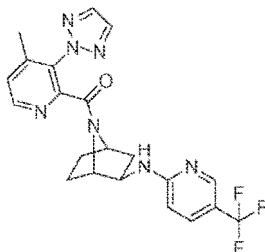
0,07), sólo rotámero mayor informado) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H).

5 Ejemplo 396: (4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1177]

10

15



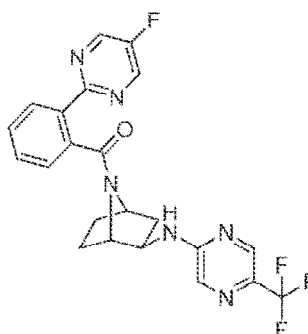
20 Ejemplo 397: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1178]

25

30

35



40 [1179] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-55. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 458,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 4H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09-3,90 (m, 1H), 2,19-1,50 (series de m, 6H).

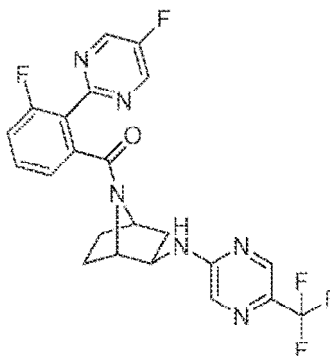
45 Ejemplo 398: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1180]

50

55

60

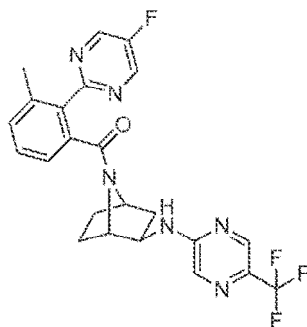


65 [1181] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-57. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}F_5N_6O$, 476,1; m/z encontrado, 476,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,33 (td, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 13,1, 8,1 Hz, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,96-

1,85 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 399: (2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

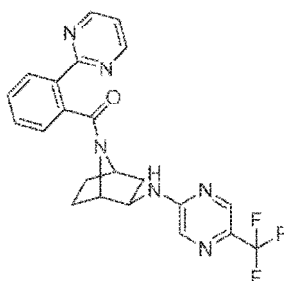
[1182]



[1183] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-56. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en TFA al 0,05% durante 1,6 min y luego se mantuvo al 99% de ACN para 0,4 minutos, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,38 min (rotámetro principal) a 254 nm. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 (dd, J = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H).

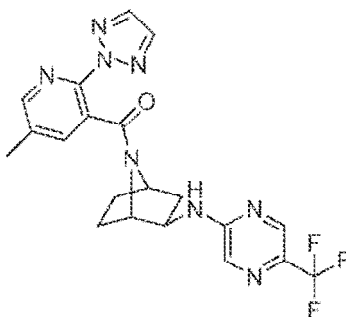
Ejemplo 400: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1184]



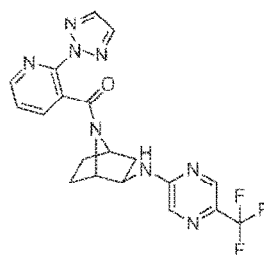
[1185] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-59. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, 440,2; m/z encontrado, 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,88: 0,12), sólo rotámetro mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,45-7,32 (series de m, 4 H), 4,85 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 13,0, 8,1 Hz, 1H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 401: (5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1186]

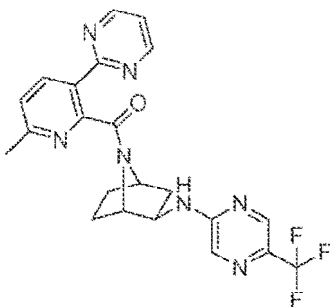
[1187] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-60. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z encontrado, 445,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en TFA al 0,05% durante 1,6 min y luego se mantuvo al 99% de ACN para 0,4 minutos, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,13 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 402: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1188]

[1189] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-61. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}F_3N_8O$, 430,1; m/z encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en TFA al 0,05% durante 1,6 min y luego se mantuvo al 99% de ACN para 0,4 minutos, a una tasa de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,05 min (rotámetro principal) a 254 nm.

Ejemplo 403: (6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

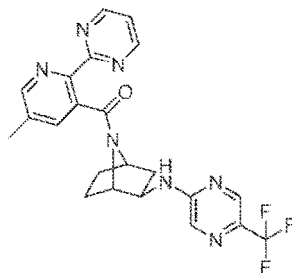
[1190]

[1191] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-63. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámetro principal informado) δ 8,80 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,94-4,87

(m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 2H).

Ejemplo 404: (5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

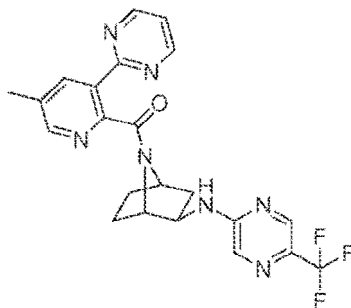
[1192]



[1193] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-66. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,79: 0,21), sólo rotámero mayor informado) δ 8,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,85 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 405: (5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

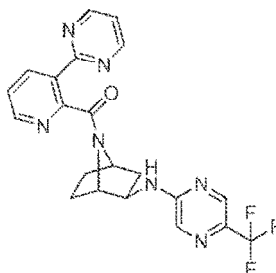
[1194]



[1195] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-67. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z encontrado, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,90: 0,10), sólo rotámero mayor informado) δ 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,31 (td, $J = 8,4, 3,0$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (dd, $J = 13,1, 7,8$ Hz, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,64-1,53 (series de m, 2H).

Ejemplo 406: (3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

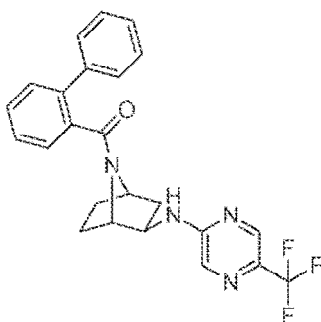
[1196]



[1197] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-64. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_3N_7O$, 441,2; m/z encontrado, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), sólo rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,58 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 13,1, 7,8$ Hz, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 407: [1,1'-bifenilo]-2-ilo((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

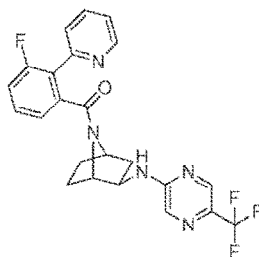
[1198]



[1199] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con ácido 2-bifenilcarboxílico. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{21}F_3N_4O$, 438,2; m/z encontrado, 438,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en TFA al 0,05% durante 1,6 min y luego se mantuvo al 99% de ACN durante 0,4 minutos, a una tasa de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). $T_a = 1,46$ min (rotámero principal) a 254 nm.

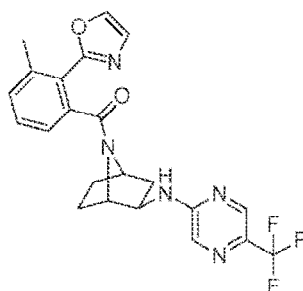
Ejemplo 408: (3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1200]



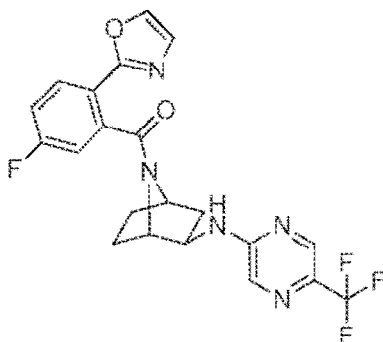
[1201] Preparado análogamente al Ejemplo 260 sustituyendo 2-(tributylestannilo)oxazol por 2-(tributylestannilo)piridina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado, 458,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, sólo el rotámero principal reportado) δ 8,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 3,2$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,78 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,19 (dd, $J = 12,9, 8,1$ Hz, 1H), 2,11-1,86 (series de m, 2H), 1,81-1,68 (series de m, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 409: (3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1202]

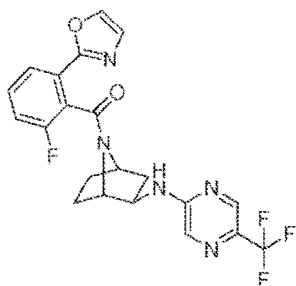
[1203] Preparado análogamente al Ejemplo 263 sustituyendo 3-(tributilestannilo)piridazina con 2-(tributilestannilo)oxazol. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,91: 0,09), sólo rotámero mayor informado) δ 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,78 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (dd, $J = 13,0, 8,2$ Hz, 1H), 2,06-1,88 (series de m, 2H), 1,77-1,64 (series de m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H).

Ejemplo 410: (5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1204]

[1205] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-69. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,65: 0,35), sólo rotámero mayor informado) δ 8,16 (s, 1H), 7,86-7,79 (serie de m, 2H), 7,37-7,30 (series de m, 2H), 7,19-7,09 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,19 (dd, $J = 13,1, 8,1$ Hz, 1H), 2,05-1,68 (series de m, 4H), 1,62-1,43 (m, 1H).

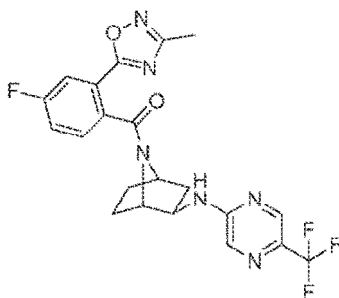
Ejemplo 411: (2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1206]

[1207] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-70. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,16 (s, 1H), 7,87-7,83 (serie de m, 2H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,19 (td, $J = 8,6, 1,1$ Hz, 1H), 4,99 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 13,1, 8,0$ Hz, 1H), 2,12-1,55 (series de m, 5H).

Ejemplo 412: (4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

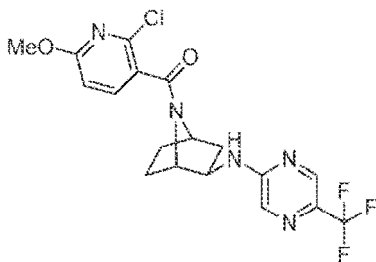
[1208]



[1209] Preparado análogamente al Ejemplo 238 sustituyendo el intermedio A-2 con el intermedio A-71. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$, 462,1; m/z encontrado, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,50: 0,50), ambos rotámeros informados) δ 8,32 (s, 0,5 H), 8,18 (s, 0,5 H), 8,08 (d, $J = 1,4$ Hz, 0,5 H), 7,83 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 0,5 H), 7,58 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 0,5 H), 7,54 (s, 0,5 H), 7,52-7,37 (m, 1H), 7,32 (td, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 0,5 H), 7,18 (td, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 0,5 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5 H), 4,88 (t, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 4,80 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,5 H), 4,39-4,21 (m, 1H), 3,91 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,5 H), 3,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5 H), 2,50 (dos s, 3 H), 2,23-2,06 (m, 1H), 2,07-1,67 (series de m, 4H), 1,64-1,46 (series de m, 1H).

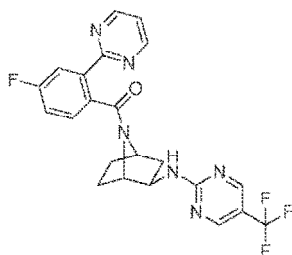
Ejemplo 413: (2-cloro-6-metoxipiridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1210]



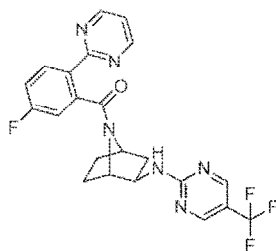
[1211] Preparado análogamente al Ejemplo 181 sustituyendo el intermedio A-1 con el intermedio A-65. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 427,1; m/z encontrado, 427,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,35-8,12 (m, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,71-7,48 (m, 1H), 6,84-6,35 (m, 1H), 6,29-5,68 (m, 1H), 4,92-4,73 (m, 1H), 4,30-3,73 (series de m, 5 H), 2,24-2,05 (m, 1H), 2,07-1,79 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 414: (4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1212]

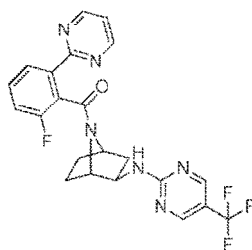
[1213] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-25. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,70: 0,30), sólo rotámero mayor informado) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 4,87 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 12,9, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,93 (series de m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 415: (5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1214]

[1215] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-7. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,70: 0,30), sólo el rotámero principal reportado) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,95-4,84 (m, 1H), 4,48-4,28 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 2,24 (dd, J = 12,9, 7,9 Hz, 1H), 2,10-1,89 (series de m, 2H), 1,82-1,63 (series de m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 416: (2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

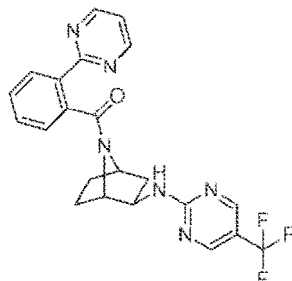
[1216]

[1217] Preparado análogamente al Ejemplo 269 que sustituía al intermedio A-16 con el intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,34 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 4,92 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 3,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 12,9, 7,8 Hz, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,73-1,54 (series de m, 2H).

Ejemplo 417: (2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

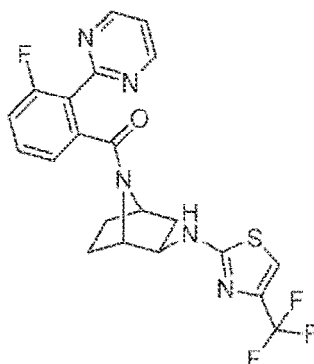
[1218]



[1219] Preparado análogamente al Ejemplo 269 sustituyendo el intermedio A-16 con el intermedio A-59. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z encontrado, 441,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros (0,74: 0,26), sólo rotámero mayor informado) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,07 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 12,9, 7,9 Hz, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,73-1,65 (series de m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H).

Ejemplo 418: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((4-(trifluorometilo)tiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1220]



[1221] Etapa A: (1S,2R,4R)-terc-butilo 2-((4-(trifluorometilo)tiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución de intermedio B-5 (107 mg, 0,50 mmol) en ACN (1,7 mL) se añadió DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol) seguido de 2-cloro-4-(trifluorometilo)tiazol (104 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170°C durante 2,5 h usando microondas. El disolvente se evaporó y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (37 mg, 20%). MS (ESI): masa calc. para $C_{15}H_{20}F_3N_3O_2S$, 363,1; m/z encontrado, 364,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,92-1,66 (m, 2H), 1,65-1,35 (m, 12 H).

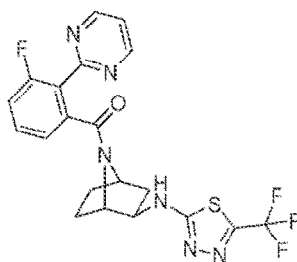
[1222] Etapa B: N-((1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)-4-(trifluorometilo)tiazol-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (37 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,26 mL). Después de 16 h, la reacción se concentró, se neutralizó con 5% de Na_2CO_3 (ac) y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{12}F_3N_3S$, 263,1; m/z encontrado, 264,0 $[M+H]^+$.

[1223] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((4-(trifluorometilo)tiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (27 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 mL) se añadieron DIPEA (0,04 mL, 0,21 mmol) e intermedio A-2 (25 mg, 0,11 mmol). A continuación, se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 0,19 mL, 0,31 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 45°C durante 16 h. El disolvente se evaporó y la purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (16 mg, 34%). MS

(ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5OS$, 463,1; m/z encontrado, 463,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,77-6,69 (m, 1H), 4,70 (t, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 13,1, 8,0 Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,76-1,57 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 1H).

Ejemplo 419: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1224]



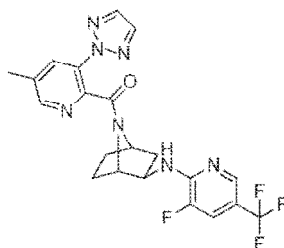
[1225] Etapa A: (1S,2R,4R)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución de intermedio B-5 (71 mg, 0,33 mmol) en ACN (0,85 mL) se añadió DIPEA (0,14 ml, 0,84 mmol) seguido de 2-cloro-5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol (73 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos utilizando un microondas. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ seguido de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (85 mg, 70%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (s, 1H), 4,38-4,22 (m, 2H), 3,96-3,82 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,43 (s, 11H). MS (ESI): masa calc. para $C_{14}H_{19}F_3N_4O_2S$, 364,1; m/z encontrado, 365,0 $[M+H]^+$.

[1226] Etapa B: N-((1S,2R,4R)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)-5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Al compuesto del título de la Etapa A (85 mg, 0,23 mmol) en DCM (2,3 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (0,30 mL). Después de 48 h, la reacción se concentró, se neutralizó con 5% de Na_2CO_3 (ac) y se extrajo con DCM (2X). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) para dar el compuesto del título de la Etapa B que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_9H_{11}F_3N_4S$, 264,1; m/z encontrado, 265,0 $[M+H]^+$.

[1227] Etapa C: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (58 mg, 0,10 mmol) en DCM (2,2 mL) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,55 mmol) y el intermedio A-2 (53 mg, 0,24 mmol). Después, se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 0,40 ml, 0,66 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 45°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y la purificación por HPLC prep dio el compuesto del título (63 mg, 62%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}F_4N_6OS$, 464,1; m/z encontrado, 464,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,71 (td, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 4,33-4,18 (m, 2H), 2,17 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 420: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[1228]

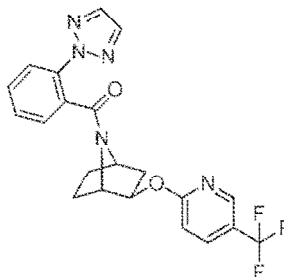


[1229] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-19. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,38 (td, J = 7,8, 3,0

Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,0, 1,3-1,97 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 421: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

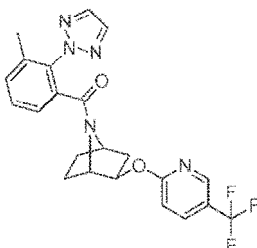
[1230]



[1231] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,1; m/z encontrado, 429,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,25 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,20 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 6,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H).

Ejemplo 422: (R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

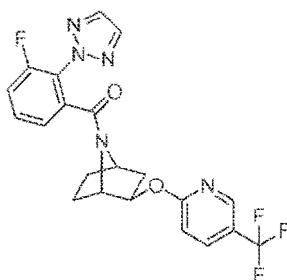
[1232]



[1233] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-24. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 443,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,43-8,28 (m, 1H), 7,85-7,75 (serie de m, 3H), 7,44-7,27 (serie de m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 423: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1234]

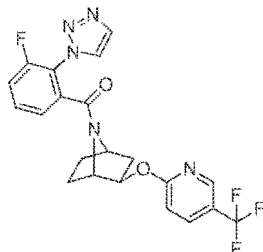


[1235] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-16. MS (ESI):

masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42-8,29 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 8,7,2,5$ Hz, 1H), 7,41-7,19 (m, 3H), 6,84-6,75 (m, 1H), 5,07-4,96 (m, 1H), 4,82-4,68 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,77-1,47 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H).

5 Ejemplo 424: (R/S)-(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

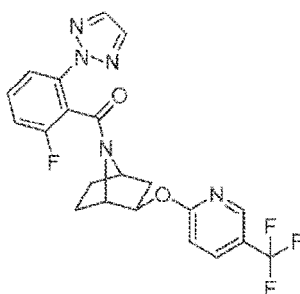
[1236]



20 **[1237]** Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con ácido 3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzoico, obtenido durante síntesis del intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36-8,32 (m, 1H), 7,93 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,04 (dd, $J = 6,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

25 Ejemplo 425: (R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

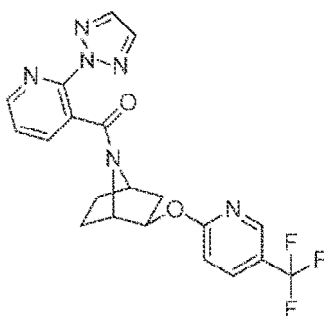
[1238]



45 **[1239]** Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,47-8,24 (m, 1H), 7,86-7,66 (serie de m, 4H), 7,53-7,34 (m, 1H), 7,20-6,94 (m, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 5,19-4,90 (serie de m, 2H), 3,95-3,77 (m, 1H), 2,12-1,97 (serie de m, 2H), 1,96-1,56 (serie de m, 2H), 1,48-1,26 (serie de m, 2H).

50 Ejemplo 426: (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1240]

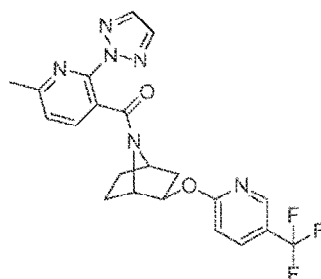


65 **[1241]** Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con A-61 intermedio. MS (ESI):

masa calc. para $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$, 430,1; m/z encontrado, 430,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (dd, $J = 4,8$, 1,8 Hz, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,78 (dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,6$, 4,8 Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J = 6,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 1H).

Ejemplo 427: (R/S)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

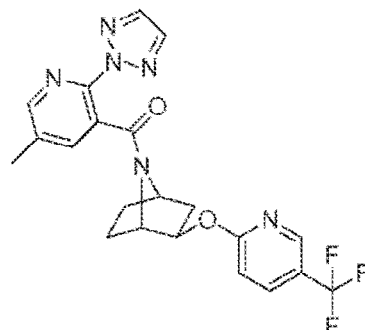
[1242]



[1243] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z encontrado, 444,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). $T_R = 1,29$ min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 428: (R/S)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

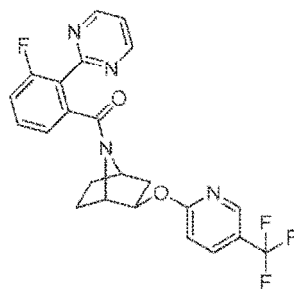
[1244]



[1245] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-60. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z encontrado, 444,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35-8,32 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 6,3,3,0$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,55-1,27 (m, 3H).

Ejemplo 429: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

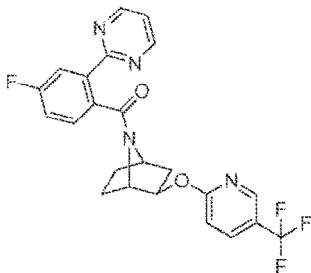
[1246]



[1247] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 458,9 [M+H]⁺. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,37 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 430: (R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

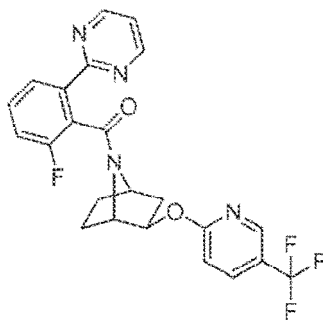
[1248]



[1249] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-25. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 458,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámetro mayor informado) δ 8,76-8,74 (m, 2H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 9,8,2,6 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,21 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 8,2,2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H), 0,86-0,81 (m, 1H).

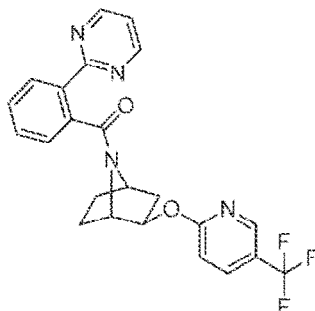
Ejemplo 431: (R/S)-(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1250]



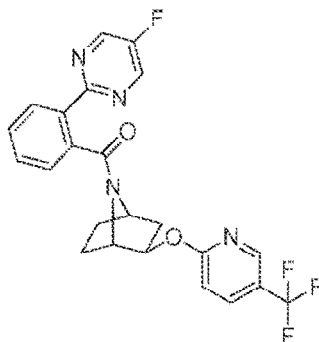
[1251] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 458,9 [M+H]⁺. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a una velocidad de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,40 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 432: (R/S)-(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1252]

[1253] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-59. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$, 440,1; m/z encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80-8,71 (m, 2H), 8,43-8,27 (m, 1H), 8,21-8,9 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,57-7,37 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,90-6,72 (m, 1H), 5,12-4,86 (m, 2H), 4,00-3,83 (m, 1H), 2,14-1,77 (m, 3H), 1,74-1,53 (m, 1H), 1,53-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 433: (R/S)-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1254]

[1255] Etapa A. (R/S)-*tert*-Butilo 2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución de intermedio B-11 (1,35 g, 6,33 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometilo)piridina (1,35 g, 7,44 mmol) en DMF (20 mL) a ta se le añadió NaH (310 mg, 7,75 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (80 g RediSep, 0-100% de EtOAc en hexanos) proporcionó 1,68 g del compuesto del título como un sólido ceroso. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8,2,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 6,9,2,6 Hz, 1H), 4,45-4,24 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,95-1,67 (m, 3H), 1,50-1,31 (m, 11H).

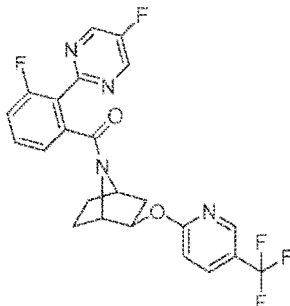
[1256] Etapa B. (R/S)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. A una solución de (R/S)-*tert*-Butilo 2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de la Etapa A (1,35 g, 3,77 mmol) se añadió en DCM (20 mL) TFA (5 mL). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante ~ 4 horas. El sol de ventilación se la retiró y después el residuo se repartió entre 2M Na_2CO_3 (20 mL) y DCM (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró para revelar 0,98 g del compuesto del título. El material se utilizó como es. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dt, J = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 3,73 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 3H), 1,40-1,22 (m, 2H).

[1257] Etapa C. (R/S)-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. A un vial de tapa roscada 20 mL se añadieron intermedio A-55 (60 mg, 0,27 mmol), (R/S)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano de la Etapa B (56 mg, 0,217 mmol), HOBT (40 mg, 0,29 mmol), y EDCI (75 mg, 0,39 mmol). DMF (2 mL) y TEA (50 μ L) entonces se añadieron y el vial se tapó y se agitó a ta. durante la noche. La mezcla de color rojizo resultante se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL) y las capas orgánicas combinadas y se eliminó el disolvente. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) proporcionó 80,4 mg del compuesto del título. ^1H RMN muestra una mezcla de rotámeros. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65-8,56 (m, 2H), 8,45-8,28 (m, 1H), 8,15-8,03 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,56-7,37 (m, 2,5H), 7,25-7,22 (m, 0,5H), 6,89-6,75 (m, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,97-4,85 (m, 1H), 4,03-3,84 (m, 1H), 2,15-1,93 (m, 2H), 1,92-1,66 (m, 2H), 1,55-1,21 (m, 2H).

5 Ejemplo 434: (R/S)-(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

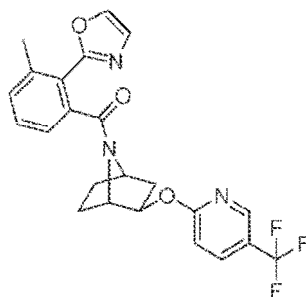
[1258]



[1259] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-57. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₁₇F₅N₄O₂, 476,1; m/z encontrado, 476,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,66 (s, 2H), 8,38-8,32 (m, 1H), 7,80 (dt, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 2,11-1,32 (m, 4H).

Ejemplo 435: (R/S)-(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

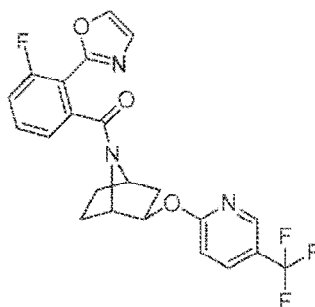
[1260]



[1261] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-31. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₀F₃N₃O₃, 443,1; m/z encontrado, 443,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros, rotámero mayor informado) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 - 1,28 (m, 6H).

Ejemplo 436: (R/S)-(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

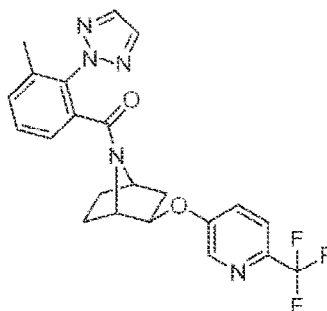
[1262]



[1263] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo el intermedio A-55 con intermedio A-68. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$, 447,1; m/z encontrado, 448,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,18-7,9 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 6,8,2,5 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,11-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 437: (R/S)-(3-2-metilo(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

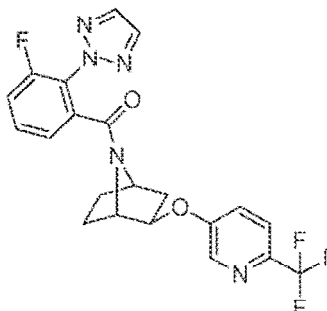
[1264]



[1265] Preparado análogamente al Ejemplo 433 sustituyendo piridina-2-cloro-5-(trifluorometilo) con 5-fluoro-2-(trifluorometilo)piridina y intermedio A-55 con intermedio A-24. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$, 443,2; m/z encontrado, 444,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,44-7,27 (serie de m, 3H), 7,23-7,12 (m, 1H), 4,82-4,66 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,06-1,92 (serie de m, 2H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,22 (serie de m, 3H).

Ejemplo 438: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

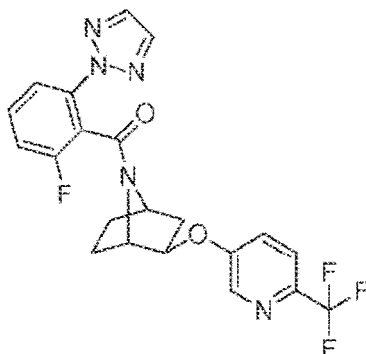
[1266]



[1267] Preparado análogamente al Ejemplo 437 sustituyendo el intermedio A-24 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 447,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,33-8,23 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,42-7,27 (serie de m, 3H), 7,25-7,9 (m, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,09-1,56 (serie de m, 4H), 1,48-1,26 (serie de m, 2H).

Ejemplo 439: (R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

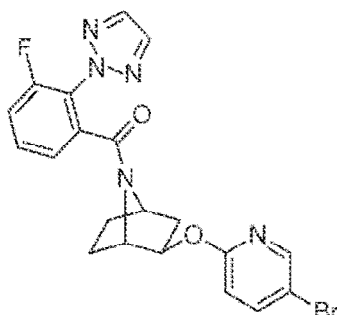
[1268]



[1269] Preparado análogamente al Ejemplo 437 sustituyendo el intermedio A-24 con intermedio A-11. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z encontrado, 448,9 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 m m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 8 min y luego manteniéndose a 100% de ACN para 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T_a = 1,29 min (rotámetro mayor) a 254 nm.

Ejemplo 440: (R/S)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[1270]



[1271] Etapa A: (R/S)-bencilo 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-7-carboxilato. A una solución de (R/S)-bencilo 2-bromo-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (2,96 g, 9,5 mmol; J. Org Chem 2007, 72, 8656) en THF (65 mL) bajo N_2 se añadió 16,5 mL de solución tBuOK 1M en THF. Esta mezcla se agitó a ta. y poco a poco se formó una suspensión (~ 2 h) y la reacción se supervisó por LC/MS. Al finalizar la mezcla se diluyó con solución saturada de NH_4Cl (20 mL) y después se extrajo agua con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 después el disolvente se concentró para dar 1,34 g del compuesto del título que se utilizó sin purificación. MS (ESI) masa calc. para: $C_{14}H_{15}NO_2$, 229,1; m/z encontrado 230,1 $[M+H]^+$

[1272] Etapa B: (R/S)-bencilo 2-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. A una solución de (R/S)-bencilo 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-7-carboxilato (1 g, 4,36 mmol) de la Etapa A en THF (25 mL), se enfrió a 0°C, se añadió 1M BH_3 en THF (9,6 mL) gota a gota y la solución se dejó calentar a ta. Después de 3 h la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el exceso de borano se inactivó con agua (2,38 mL), seguido por la adición de 4 M NaOH (2,38 mL), y la adición gota a gota de H_2O_2 (50% en peso, 2,38 mL). Después, la reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a 40°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a ta. y K_2CO_3 sólido (1,0 g). THF se eliminó a vacío y la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-3% 2 M NH_3 en MeOH/DCM) proporcionó 0,9 g del compuesto del título. MS (ESI) masa calc. para: $C_{14}H_{17}NO_3$, 247,1; m/z encontrado 248,1 $[M+H]^+$ ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,18 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,31 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 6,7, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 13,1,6,8 Hz, 1H), 1,72-1,54 (m, 3H), 1,22 (dt, J = 10,2,2,4 Hz, 2H).

[1273] Etapa C: (R/S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ol. Una solución de (R/S)-bencilo 2-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato (504 mg, 2,038 mmol) de la Etapa B en MeOH (20 mL) se cargó con 10% de Pd/C (217 mg, 0,204 mmol) y después se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno. Al finalizar la reacción se filtró a

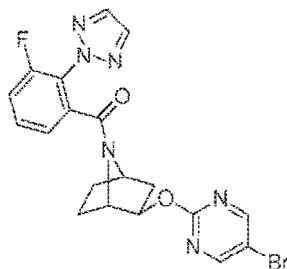
través de un lecho de celite y se concentró para dar 180 mg del compuesto del título que se utilizó sin purificación. MS (ESI) masa calc. para: $C_6H_{11}NO$, 113; m/z encontrado 114,10 $[M+H]^+$

[1274] Etapa D. (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((R/S)-2-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. A un vial de tapa roscada de 20 mL se añadió el intermedio A-16 (400 mg, 1,9 mmol), (R/S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ol de la Etapa C (198 mg, 1,75 mmol), HOBt (425 mg, 3,14 mmol), y EDCI (600 mg, 3,13 mmol). A continuación se añadieron DMF (10 mL) y TEA (0,7 mL) y el vial se tapó y se agitó a ta durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y las capas orgánicas combinadas y se eliminó el disolvente. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (40g rediSep, 0-100% de EtOAc en hexanos) proporcionó 160 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ESI) masa calc. para: $C_{15}H_{15}FN_4O_2$, 302,3; m/z encontrado 303,1 $[M+H]^+$.

[1275] Etapa E. (R/S)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona. A una solución de (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((R/S)-2-hidroxi-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona de la etapa D (26,7 mg, 0,08 mmol) y 5-bromo-2-fluoropiridina en DMF (2 mL) a ta se añadió NaH (8 mg, 0,2 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó durante una noche y después se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) proporcionó 35,7 mg del compuesto del título como un sólido de color tostado claro. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z encontrado, 458,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17-8,05 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,7,2,6$ Hz, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), 6,66-6,58 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 441: (R/S)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

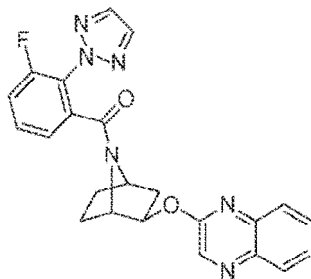
[1276]



[1277] Preparado de manera análoga al Ejemplo 440 sustituyendo el 5-bromo-2-fluoropiridina con 5-bromo-2-cloropirimidina. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}BrFN_6O_2$, 458,1; m/z encontrado, 459,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54-8,47 (m, 2H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 2,00-1,69 (m, 3H), 1,46-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 442: (R/S)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

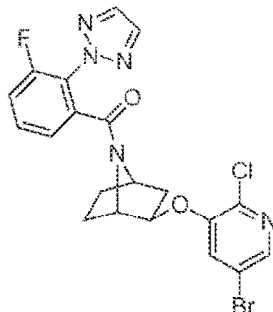
[1278]



[1279] Preparado análogamente al Ejemplo 440 sustituyendo 5-bromo-2-fluoropiridina con 2-cloroquinoxalina. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}FN_6O_2$, 430,2; m/z encontrado, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47-8,40 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,94-4,73 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,78-1,53 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 443: (R/S)-2-((5-bromo-2-cloropiridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

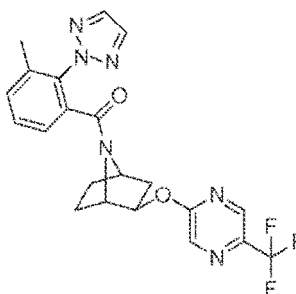
[1280]



[1281] Preparado análogamente al Ejemplo 440 sustituyendo el 5-bromo-2-fluoropiridina con 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina. MS (ESI: masa calc. para $C_{20}H_{16}BrClF_2N_5O_2$, 491,0; m/z encontrado, 491,8 $[M+H]^+$ ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,67 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,17-4,8 (m, 1H), 2,14-2,7 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 1H), 1,48-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 444: (R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

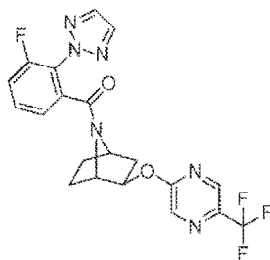
[1282]



[1283] Preparado análogamente al Ejemplo 445 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-24. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_5O_2$, 444,2; m/z encontrado, 444,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, el Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,45-8,32 (m, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,47-7,17 (serie de m, 3H), 5,04-4,94 (serie de m, 1H), 4,79-4,67 (serie de m, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 2,16 (dos s, 3H), 2,07-1,96 (serie de m, 1H), 1,90-1,76 (serie de m, 2H), 1,55-1,30 (serie de m, 3H).

Ejemplo 445: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1284]



[1285] Etapa A: (R/S)-terc-butilo 2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato. Al intermedio B-11 (43 mg, 0,203 mol) en DMF (5 mL) se añadió NaH (11 mg, 0,26 mmol, 60% dispersión en aceite

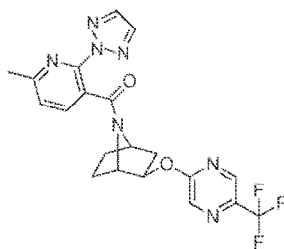
mineral) en una porción, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 minutos. Después, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometilo)pirazina (59 mg, 0,325 mmol). Después de calentarse a 80°C durante la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) dio el compuesto del título (30 mg, 41%). MS (ESI) masa calc. para C₁₆H₂₀F₃N₃O₃, 359,2; m/z encontrado 304,1 [M+2H- t Bu]⁺.

[1286] Etapa B: (R/S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Al compuesto del título de la Etapa A (30 mg, 0,106 mmol) en DCM (2 mL) se añadió 2 M HCl en Et₂O (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se colocó bajo alto vacío durante 1 h para dar el compuesto de título de la etapa masa calc. B. MS (ESI). para C₁₁H₁₂F₃N₃O, 259,1; m/z encontrado 260,1 [M+H]⁺.

[1287] Etapa C: (R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona. Al compuesto del título de la Etapa B (30 mg, 0,101 mmol) en DCM (5 mL) se añadió el intermedio A-16 (23 mg, 0,112 mmol), HOBt (23 mg, 0,168 mmol), EDCI (32 mg, 0,168 mmol) y DIPEA (43 µL, 0,252 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió NaHCO₃ (ac.) saturada y la mezcla se extrajo con DCM (3X). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (29 mg, 64%). MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆F₄N₆O₂, 448,1; m/z encontrado, 448,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,48-8,21 (serie de m, 2H), 7,95-7,78 (m, 2H), 7,59-7,18 (serie de m, 3H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,85-4,71 (m, 1H), 3,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,11-1,94 (serie de m, 2H), 1,90-1,61 (serie de m, 1H), 1,56-1,47 (serie de m, 1H), 1,43-1,29 (serie de m, 2H).

Ejemplo 446: (R/S)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

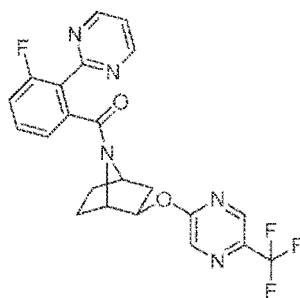
[1288]



[1289] Preparado análogamente al Ejemplo 445 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₈F₃N₇O₂, 445,1; m/z encontrado, 445,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,31 (serie de tres s, 2H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,36-7,04 (m, 1H), 5,10-4,86 (serie de m, 2H), 3,91-3,78 (m, 1H), 2,65 (dos s, 3H), 2,14-1,65 (serie de m, 3H), 1,54-1,27 (serie de m, 3H).

Ejemplo 447: (R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1290]

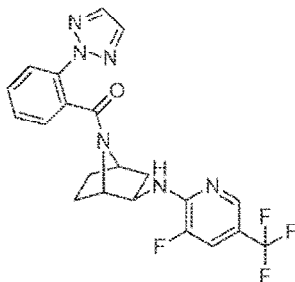


[1291] Preparado análogamente al Ejemplo 445 sustituyendo el intermedio A-16 con intermedio A-2. MS (ESI): masa calc. para C₂₂H₁₇F₄N₅O₂, 459,1; m/z encontrado, 459,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, Compuesto presente como una mezcla de rotámeros) δ 8,85-8,79 (m, 2H), 8,49-8,31 (m, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 1H), 7,53-7,27 (serie de m,

3H), 7,26-7,11 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 4,10-4,1 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,94-1,71 (m, 1H), 1,69-1,31 (serie de m, 4H).

Ejemplo 448: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

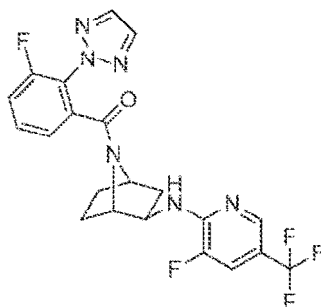
[1292]



[1293] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-1. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z encontrado, 447,2 $[M+H]^+$. Agilent 1100 Series usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a un flujo tasa de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,39 min a 254 nm.

Ejemplo 449: (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

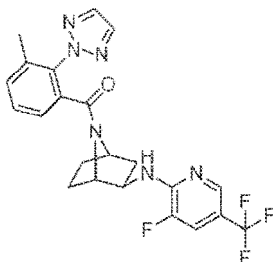
[1294]



[1295] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-16. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}F_5N_6O$, 464,1; m/z encontrado, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 0,4H), 8,06 (s, 0,6H), 7,91 (s, 2H), 7,57-7,48 (m, 0,4H), 7,43-7,12 (m, 3,6H), 6,48 (s, 0,6H), 5,12 - 5,04 (m, 0,4H), 4,78 (t, J = 4,5 Hz, 0,6H), 4,62 (d, J = 5,2 Hz, 0,4H), 4,40 (s, 0,6H), 4,31 (td, J = 8,0, 3,3 Hz, 0,4H), 4,01-3,91 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 0,6H), 2,9-2,1 (m, 0,4H), 1,96 -1,41 (m, 5H).

Ejemplo 450: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

[1296]

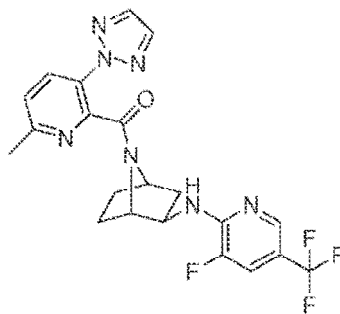


[1297] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-24. MS (ESI): masa

calc. para $C_{22}H_{20}F_4N_6O$, 460,2; m/z encontrado, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 0,3H), 8,06 (s, 0,7H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 0,7H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1,3H), 6,84 (s, 0,7H), 5,00-4,93 (m, 0,3H), 4,76-4,70 (m, 0,7H), 4,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,3H), 4,40 (s, 0,7H), 4,30 - 4,22 (m, 0,3H), 3,99-3,92 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,15 (dd, $J = 12,9, 8,2$ Hz, 0,7H), 2,03 (dd, $J = 13,1, 8,0$ Hz, 0,3H), 1,97-1,55 (m, 4H), 1,53 -1,46 (m, 0,7H), 1,46 -1,39 (m, 0,3H).

Ejemplo 451: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

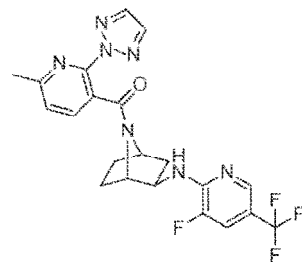
[1298]



[1299] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-21. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23-8,17 (m, 0,4H), 8,14-8,08 (m, 1,6H), 7,87 (s, 0,4H), 7,84 (s, 1,6H), 7,39-7,30 (m, 1,2H), 7,24 (dd, $J = 10,9,2,0$ Hz, 0,8H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,8H), 5,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,2H), 4,94-4,90 (m, 0,8H), 4,79 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,2H), 4,48 (td, $J = 8,3, 3,2$ Hz, 0,2H), 4,39 (td, $J = 7,9,2,9$ Hz, 0,8H), 4,08 - 4,03 (m, 0,8H), 4,02-3,98 (m, 0,2H), 2,64 (s, 0,6H), 2,59 (s, 2,4H), 2,27-2,19 (m, 0,8H), 2,12-1,92 (m, 2,2H), 1,86-1,56 (m, 2,8H), 1,50-1,42 (m, 0,2H).

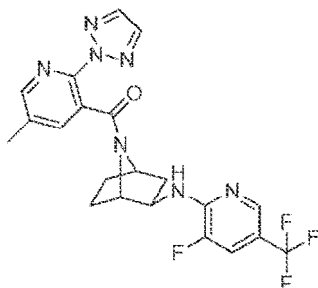
Ejemplos 452: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

[1300]



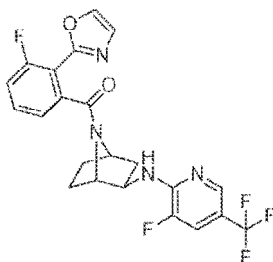
[1301] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-3. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μm , 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 8 min y luego manteniéndose a 100% de ACN para 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). $T_a = 6,59$ min a 254 nm.

Ejemplo 453: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

[1302]

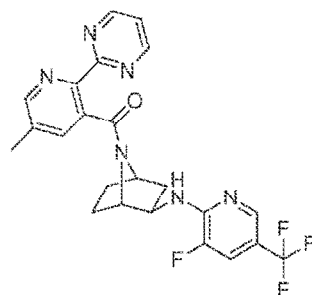
[1303] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-60. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z encontrado, 462,2 $[M+H]^+$. La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 8 min y luego manteniéndose a 100% de ACN para 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min (temperatura = 30°C). T_a = 6,60 min a 254 nm.

Ejemplo 454: (3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1304]

[1305] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-68. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{17}F_5N_4O_2$, 464,1; m/z encontrado, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 0,4H), 8,03 (s, 0,6H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 0,4H), 7,41-7,27 (m, 2,6H), 7,23-7,09 (m, 2,4H), 6,05 (d, J = 8,6 Hz, 0,6H), 4,91-4,87 (m, 0,6H), 4,73 (d, J = 5,3 Hz, 0,4H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 0,4H), 3,85 (d, J = 4,8 Hz, 0,6H), 2,23 - 2,16 (m, 0,6H), 2,06-2,00 (m, 0,4H), 1,99-1,82 (m, 2,6H), 1,81-1,65 (m, 1,4H), 1,59-1,52 (m, 0,6H), 1,49-1,42 (m, 0,4H).

Ejemplo 455: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

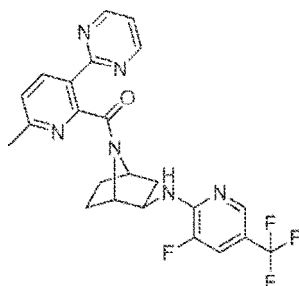
[1306]

[1307] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-66. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$ HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 usando una columna XBridge C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm), fase móvil de 10-100% de ACN en 20 mM de NH_4OH durante 8 min y después se mantuvo a 100% de ACN durante 3 min, a una velocidad de flujo de 1 mL/min

(temperatura = 30°C). T_a = 6,08 min a 254 nm.

Ejemplo 456: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

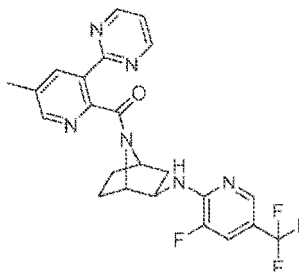
[1308]



[1309] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-63. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 11,0,2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 2,14-2,1 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 457: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

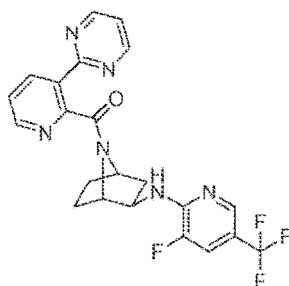
[1310]



[1311] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-67. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z encontrado, 473,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,44 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 458: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

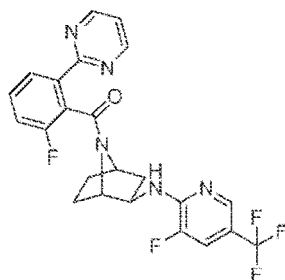
[1312]



[1313] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-64. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z encontrado, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,62 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 11,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,27 (dd, $J = 12,9, 7,5$ Hz, 1H), 2,12 (ddd, $J = 14,0, 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 459: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

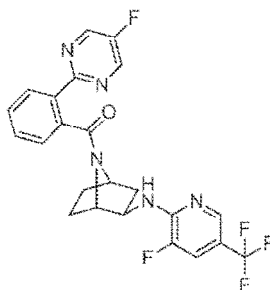
[1314]



[1315] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-6. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z encontrado, 476,2 $[M+H]^+$. Series Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μm , 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a una tasa de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). $T_a = 1,41$ min a 254 nm.

Ejemplo 460: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

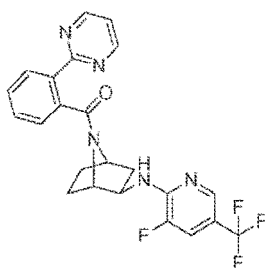
[1316]



[1317] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-55. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z encontrado, 476,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1,6H), 8,60 (s, 0,4H), 8,18 (s, 0,2H), 8,11 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 0,2H), 8,06-7,99 (m, 1,6H), 7,58-7,42 (m, 1,8H), 7,41-7,30 (m, 2,2H), 7,11 (d, $J = 10,9$ Hz, 0,8H), 5,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,2H), 4,93-4,87 (m, 0,8H), 4,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 0,2H), 4,50 (s, 0,8H), 4,42-4,36 (m, 0,2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,25 (dd, $J = 12,9, 8,2$ Hz, 0,8H), 2,11 (dd, $J = 12,8, 7,7$ Hz, 0,2H), 2,00-1,89 (m, 1,6H), 1,88-1,78 (m, 0,4H), 1,74-1,53 (m, 2,8H), 1,48-1,40 (m, 0,2H).

Ejemplo 461: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

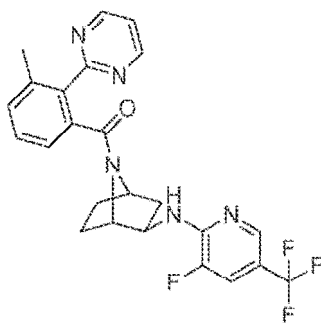
[1318]



[1319] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-59. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z encontrado, 458,2 $[M+H]^+$. Series Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a una tasa de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,38 min a 254 nm.

Ejemplo 462: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3 metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

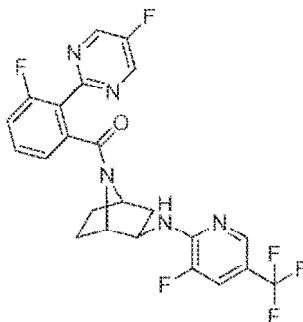
[1320]



[1321] Preparado análogo al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-26. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 4H), 7,10 (dd, J = 11,1,2,0 Hz, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,03 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (dd, J = 12,7, 8,3 Hz, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H). Series Agilent 1100 usando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ m, 50 x 3 mm), fase móvil de 5-99% de ACN en 0,05% de TFA durante 1,6 min y luego manteniéndose a 99% de ACN para 0,4 min, a una tasa de flujo de 2,2 mL/min (temperatura = 50°C). T_a = 1,42 min a 254 nm.

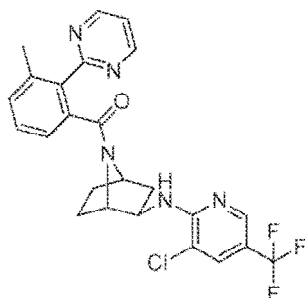
Ejemplo 463: (3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1322]

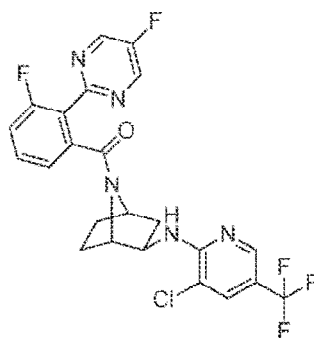


[1323] Preparado análogamente al Ejemplo 382 sustituyendo el intermedio A-2 con intermedio A-57. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{17}F_6N_5O$, 493,1; m/z encontrado, 494,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,7 (m, 4H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,04 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H).

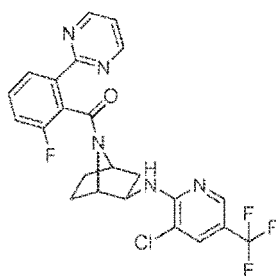
Ejemplo 464: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3 metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[1324]

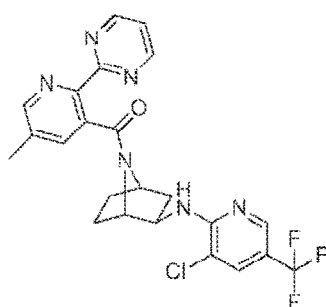
Ejemplo 465: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[1325]

Ejemplo 466: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

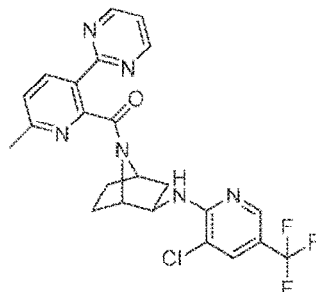
[1326]

Ejemplo 467: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

[1327]

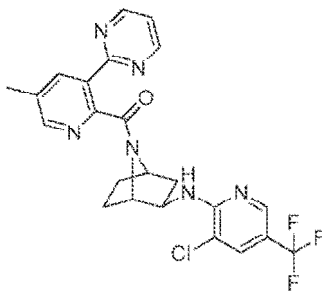
Ejemplo 468: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[1328]



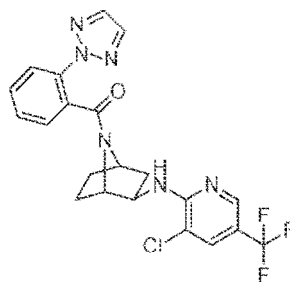
Ejemplo 469: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[1329]



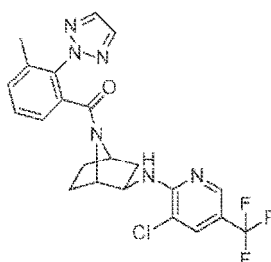
Ejemplo 470: (2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1330]



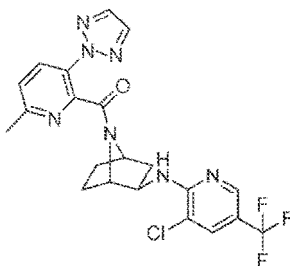
Ejemplo 471: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3 metilo-2-)metanona (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.

[1331]



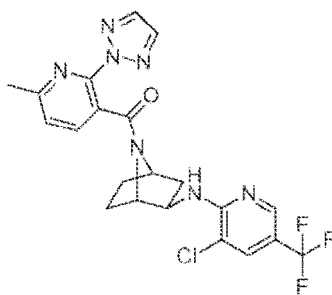
Ejemplo 472: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[1332]



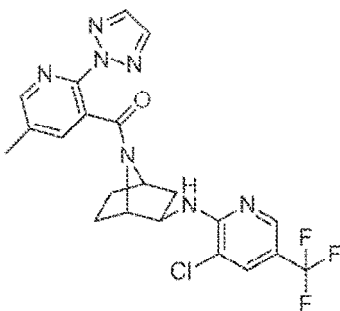
Ejemplo 473: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

[1333]

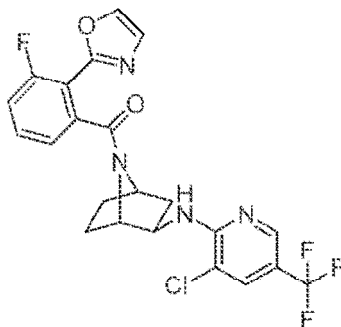


Ejemplo 474: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.

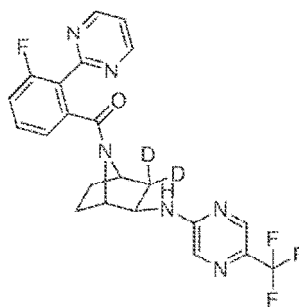
[1334]



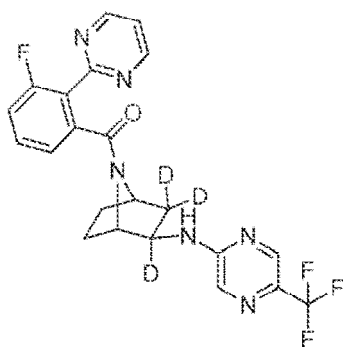
Ejemplo 475: ((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-)metanona (oxazol-2-ilo)fenilo.

[1335]

Ejemplo 476: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]-(3-²H,²H) heptano-7-ilo)metanona

[1336]

Ejemplo 477: (3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(2-²H)-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]-(3-²H,²H)-heptano-7-ilo)metanona

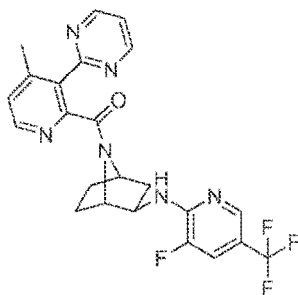
[1337]

Ejemplo 478: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)-(4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.

[1338]

5

10

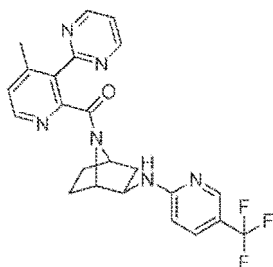


15 Ejemplo 479: (4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1339]

20

25



30

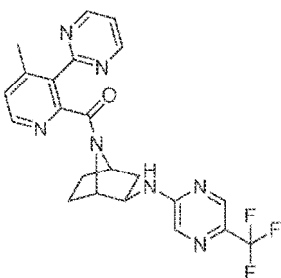
Ejemplo 480: (4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1340]

35

40

45



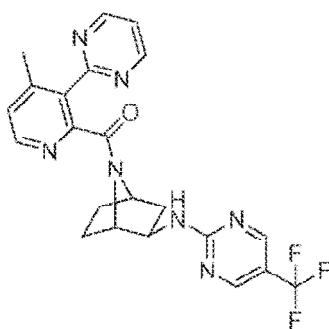
50 Ejemplo 481: (4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1341]

55

60

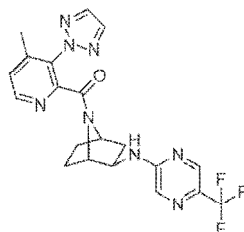
65



Ejemplo 482: (4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

5 **[1342]**

10

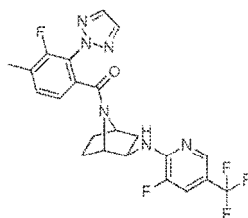


15

Ejemplo 483: (3-fluoro-4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

20 **[1343]**

25



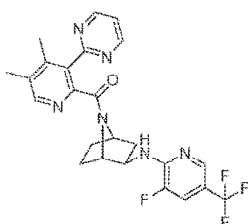
30

Ejemplo 484: (4,5-dimetilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

35

[1344]

40



45

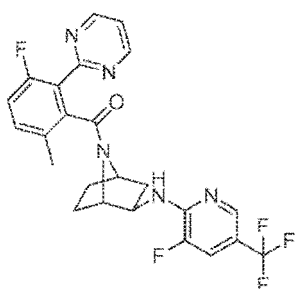
50

Ejemplo 485: ((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

[1345]

55

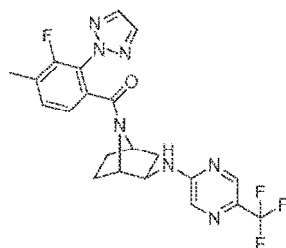
60



65

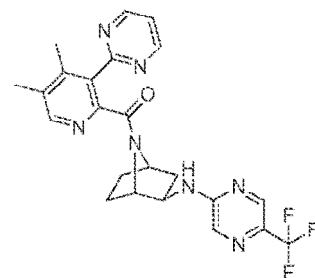
Ejemplo 486: (3-fluoro-4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1346]



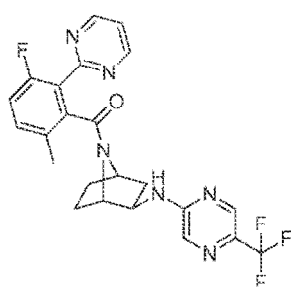
Ejemplo 487: (4,5-dimetilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1347]



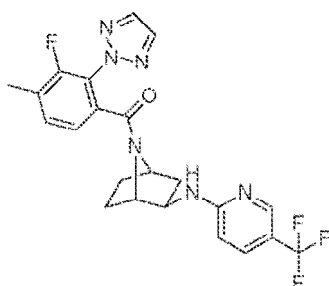
Ejemplo 488: (3-fluoro-6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1348]



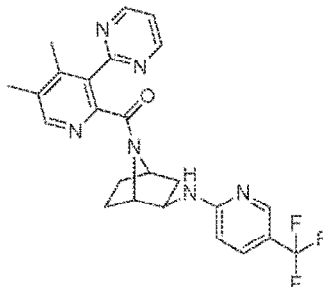
Ejemplo 489: (3-fluoro-4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1349]



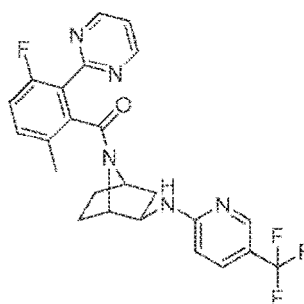
Ejemplo 490: (4,5-dimetilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

5 **[1350]**



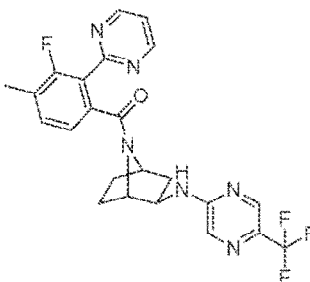
Ejemplo 491: (3-fluoro-6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

20 **[1351]**



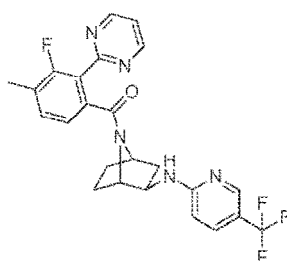
Ejemplo 492: (3-fluoro-4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

40 **[1352]**



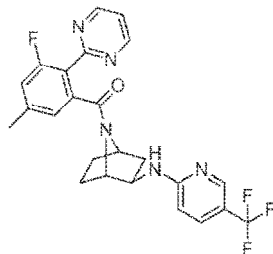
Ejemplo 493: (3-fluoro-4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

55 **[1353]**



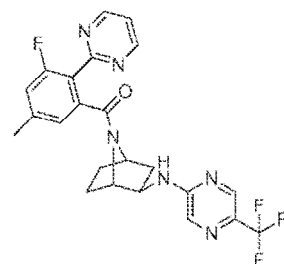
Ejemplo 494: (3-fluoro-5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1354]



Ejemplo 495: (3-fluoro-5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

[1355]



Ensayos:

[1356] La afinidad *in vitro* de los compuestos de la invención para la orexina 1 de rata/humana y los receptores de orexina 2 humana se determinó mediante unión competitiva de radioligando usando [3H] (1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona) (Langmead et al., 2004) y [3H]EMPA (n-etilo-2[96-metoxi-piridina-3-ilo)-(tolueno-2-sulfonilo)-amino]-N-piridina-3-ilmetilo acetamida), respectivamente (Langmead et al., 2004, British Journal of Pharmacology 141: 340-346; Malherbe et al., 2004, British Journal of Pharmacology 156: 1326-41).

[1357] El antagonismo funcional *in vitro* de los compuestos sobre los receptores de orexina 1 y orexina 2 humanas se determinó usando ensayos de calcio basados en el lector de placas de formación de imágenes fluorométricas (FLIPR).

[1358] Los datos se analizan utilizando pc-Sandy macro y se 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. El CI50 se determina aplicando la siguiente ecuación (GraphPad Prism 5.0, SanDiego) para una competencia de sitio donde X = log (concentración) e Y = unión específica. La parte superior denota el total [3H]-(1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona), la parte inferior denota la unión no específica [3H]-(1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona). Graphpad Prism calcula el valor de K_i a partir de CI50 y los valores predeterminados de K_d para [3H]-(1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona) y [3H]-EMPA. El K_i para cada compuesto se carga en 3DX. Cada ejecución comprende compuestos individuales por triplicado. Los datos en la Tabla 1 y Tabla 2 representan promedios de entre 2-20 ejecuciones.

Estudios de unión del radioligando del receptor orexina 1 de rata y humana

[1359] Se desarrollaron células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) que expresan establemente receptor de orexina 1 de rata (número de acceso de Genbank NM_001525) o células de ovario chino (CHO) que expresan establemente el receptor de orexina 1 humana (número de acceso de Genbank NM_001526) hasta confluencia en DMEM (Hyclone, Cat n° SH30022), 10% FBS, 1X Pen/Strep, 1X piruvato de sodio, 10 mM HEPES, 600 µg/ml G418 y DMEM/F12 (Gibco, Cat n° 11039), 10% FBS, 1X Pen/Strep, 600 µg/ml de medio G418, respectivamente en placas de cultivo tisular de 150 cm², se lavó con 5 mM de EDTA en PBS (HyClone Dulbecco's Phosphate Buffered Saline 1X con Calcio y Magnesio, Cat n° SH30264.01, de ahora en adelante simplemente como PBS) y se raspó en tubos

de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 5 min a 4°C), se aspiró el sobrenadante y los gránulos se congelaron y se almacenaron a -800°C. Las células se resuspendieron en PBS en presencia de 1 tableta de cóctel inhibidor de proteasa (Roche, Cat nº 11836145001) por 50 ml. Cada sedimento celular de una placa de 15 cm se resuspendió en 10 µL, se almacenó en hielo y se homogeneizó durante 45 segundos antes de la adición a las reacciones. Los experimentos de unión competitiva en placas de polipropileno de 96 pocillos se realizaron usando [3H]-(1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona (Moraveck Corporation, actividad específica = 35,3 Ci/mmol), diluida a una concentración de 10 nM en PBS (4 nM final). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% (Acros Organics, Cat nº 61042-1000) y se analizaron en un intervalo de 7 concentraciones (de 0,1 nM a 10 mM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual o inferior al 0,1%. La unión total e inespecífica se determinó en ausencia y presencia de 10 µM de almoxant. El volumen total de cada reacción es de 200 µL (20 µL de compuestos diluidos, 80 µL de [3H]-(1-(5-(2-fluoro-fenilo)-2-metilo-tiazol-4-ilo)-1-((S)-2-(5-fenilo-(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetilo)-pirrolidina-1-ilo)-metanona) diluida en PBS y 100 µL de la suspensión celular). Las reacciones se llevaron a cabo durante 60 min a temperatura ambiente y se terminaron por filtración a través de placas de filtro GF/C (PerkinElmer, Cat nº 6005174) preempapadas en polietilenimina al 0,3% usando el recolector de células (PerkinElmer Filtermate). Las placas se lavaron 3 veces aspirando 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas se secaron en un horno a 55°C durante 60 minutos, se añadió fluido de centelleo y se contó la radioactividad en un Topcount (Packard).

[1360] Se calcularon los valores de CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto no marcado requerido para competir por el 50% de unión específica al radioligando) usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) con un ajuste a la curva de respuesta de dosis sigmoidal. Los valores aparentes de K_i se calcularon como $K_i = CI_{50}/(1 + C/K_d)$, donde C es concentración de radioligando y $K_d = 4$ nM para el receptor de orexina 1 de rata y 6 nM para el receptor de orexina 1 humana.

Estudios de unión del radioligando del receptor de orexina 2 humana

[1361] HEK293 que expresa de manera estable el receptor de orexina 2 humana (número de acceso de Genbank NM_001526) crecieron hasta confluencia en DMEM (Hyclone, Cat nº SH30022), 10% de FBS, 1X Pen/Strep, 1X NaPiruvato, 10 mM de HEPES, 600 µg/ml de medios G418 en placas de cultivo tisular de 150 cm², lavados con 5 mM de EDTA en PBS (HyClone Dulbecco's Phosphate Buffered Saline 1X con Calcio y Magnesio, Cat nº SH30264.01, de ahora en adelante simplemente como PBS) y raspados en tubos de 50 ml. Después de la centrifugación (2K xG, 5 min a 40°C), se aspiró el sobrenadante y los gránulos se congelaron y se almacenaron a -800°C. Las células se resuspendieron en PBS en presencia de 1 tableta de cóctel inhibidor de proteasa (Roche, Cat nº 11836145001) por 50 ml. Cada sedimento celular de una placa de 15 cm se resuspendió en 10 µL, se almacenó en hielo y se homogeneizó durante 45 segundos justo antes de la adición a las reacciones. Los experimentos de unión competitiva en placas de polipropileno de 96 pocillos se realizaron utilizando [³H]-EMPA (Moraveck Corporation, actividad específica = 29,6 Ci/mmol), diluido a una concentración de 5 nM en PBS (concentración final de 2 nM). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% (Acros Organics, Cat. nº 61042-1000) y se analizaron en un intervalo de 7 concentraciones (de 0,1 nM a 10 µM). La concentración final de DMSO en las reacciones es igual o inferior al 0,1%. La unión total e inespecífica se determinó en ausencia y presencia de almoxant 10 µM. El volumen total de cada reacción es de 200 µL (20 µL de compuestos diluidos, 80 µL de [3H]-EMPA diluido en PBS y 100 µL de la suspensión celular). Las reacciones se llevaron a cabo durante 60 min a temperatura ambiente y se terminaron por filtración a través de placas de filtro GF/C (PerkinElmer, Cat nº 6005174) preempapadas en polietilenimina al 0,3% usando el recolector de células (PerkinElmer Filtermate). Las placas se lavaron 3 veces aspirando 30 ml de PBS a través de las placas. Las placas se secaron en un horno a 55°C durante 60 minutos, se añadió fluido de centelleo y se contó la radioactividad en un Topcount (Packard).

[1362] Se calcularon los valores de CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto no marcado requerido para competir por el 50% de la unión específica al radioligando) usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) con una curva de respuesta de dosis sigmoidal. Los valores de K_i aparente se calcularon como $K_i = CI_{50}/(1 + C/K_d)$, donde C es la concentración de radioligando y $K_d = 2$ nM.

Ensayo de movilización de receptor Ca²⁺ de orexina 1 humana

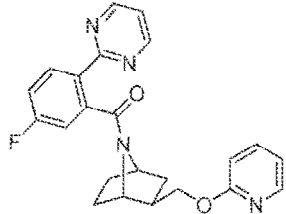
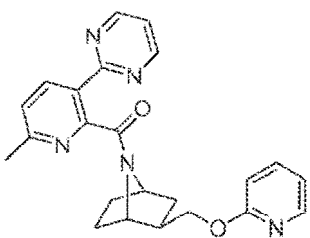
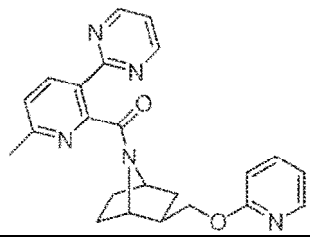
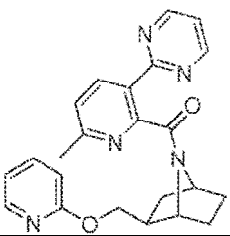
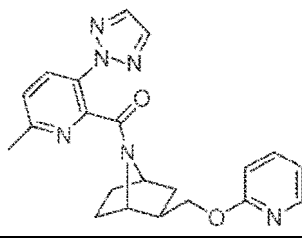
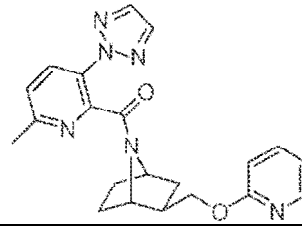
[1363] Se cultivaron células CHO establemente transfectadas con el receptor de orexina 1 humana (número de acceso de Genbank NM_001526) hasta la confluencia en DMEM/F12, 10% de FBS, 1X pen-strep, 400 mg/ml de G418. Las células se sembraron en placas de visualización Packard de 384 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Las células se cargaron con colorante con el kit de ensayo de calcio BD (BD, Cat nº 640178) en HBSS (Gibco, Cat nº 14025-092) con 2,5 mM de probenecida y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 45 min. Las células se preincubaron con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 15-30 minutos antes de la estimulación con agonista (orexina A, 10 nM). La liberación de Ca²⁺ inducida por ligando se midió usando un lector de placa de imagen fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales se midieron como la intensidad de fluorescencia máxima menos basal. La concentración de agonista que produjo una respuesta semimáxima está representada por el valor CE_{50} . Los valores de potencia antagónica se convirtieron en valores aparentes de pKB usando una corrección de Cheng-Prusoff modificada. Aparente pKB = $-\log CI_{50}/1 + [\text{agonista conc}/CE_{50}]$.

Ensayo de movilización de Ca²⁺ + del receptor de orexina 2 humana

[1364] Las células PFSK-1 que expresan endógenamente el receptor de orexina 2 humana se cultivaron hasta confluencia en RPMI1640 (Hyclone, Cat n° 30027.02), 10% de FBS, 1X pen-strep. Las células se sembraron en placas de visualización Packard de 384 pocillos a una densidad de 5.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Las células se cargaron con colorante con el kit de ensayo de calcio BD (BD, Cat n° 640178) en HBSS (Gibco, Cat n° 14025-092) con probenecid 2,5 mM y se incubaron a 37°C, CO₂ al 5% durante 45 min. Las células se preincubaron con compuestos (diluidos en DMEM/F-12) durante 15-30 minutos antes de la estimulación con agonista (orexina B, 100 nM). La liberación de Ca²⁺ + inducida por ligando se midió usando un Lector de Placa Fluorométrica de Imágenes (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las respuestas funcionales se midieron como la intensidad de fluorescencia máxima menos basal. La concentración de agonista que produjo una respuesta semimáxima está representada por el valor CE₅₀. Los valores de potencia antagónica se convirtieron en valores aparentes de pKB usando una corrección de Cheng-Prusoff modificada. Aparente pKB = - log Cl₅₀/1+[agonista conc/CE₅₀].

[1365] Los compuestos preferidos de la invención se establecen en la Tabla 1 a continuación. La actividad del receptor de orexina de ciertos compuestos de la invención también se expone en la Tabla 1 a continuación.

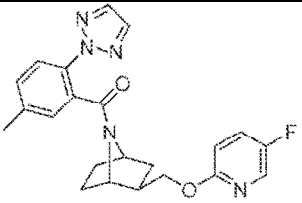
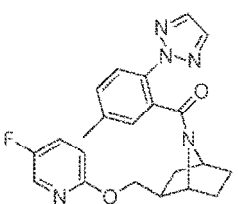
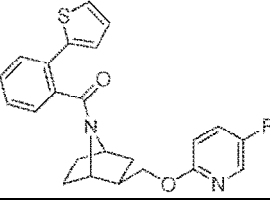
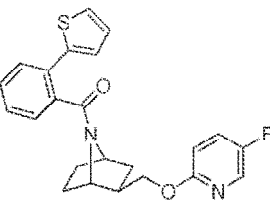
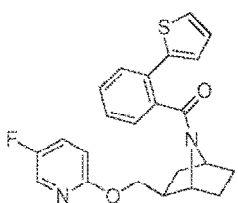
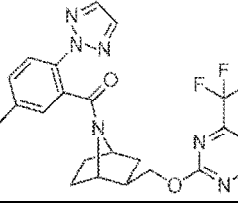
Tabla 1

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
1		25	41	276	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
2		31	23	500	(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
3A		24	19	268	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S*,2R*,4R*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
3B		> 1000 0		> 1000 0	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R*,2S*,4S*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
4		36	41	927	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
5A		14	15	428	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

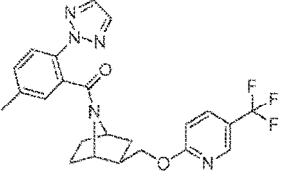
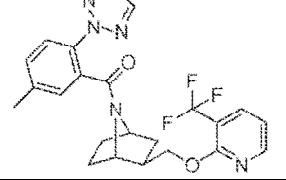
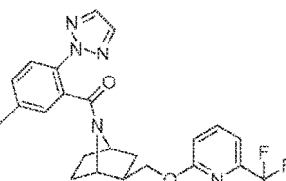
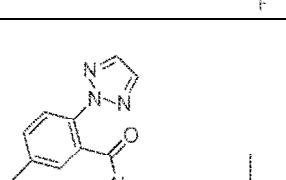
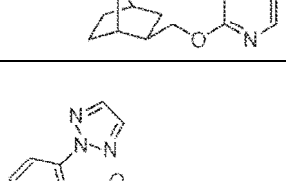
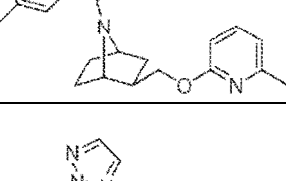
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
5B		> 1000 0		> 1000 0	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R,2S,4S)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
6		14	15	428	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
7		19	19	198	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
8A		9	14	94	((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
8B		> 1000 0		> 1000 0	((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
9			9	57	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

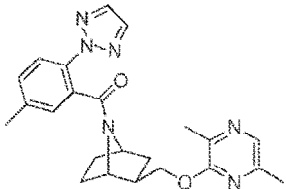
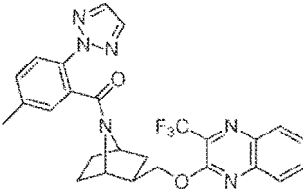
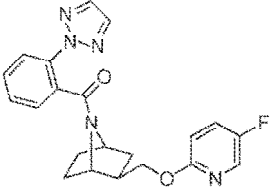
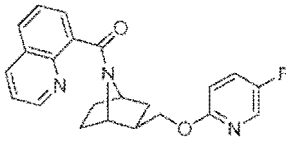
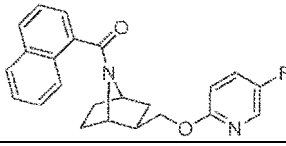
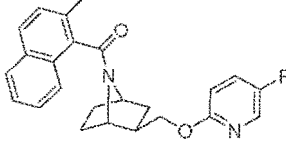
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
10 A		4	3	32	((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
10 B		3937	3200	5148	((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
11			10	12	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona
12 A			177	339	((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofeno-2-ilo)fenilo)metanona
12 B			3	5	((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofeno-2-ilo)fenilo)metanona
13			118	109	(±)-(5-metilo-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

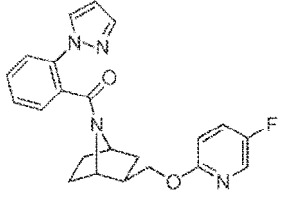
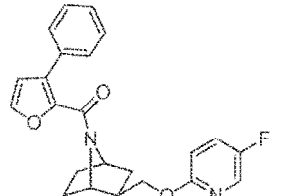
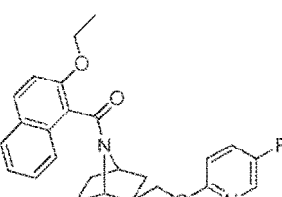
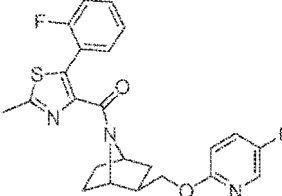
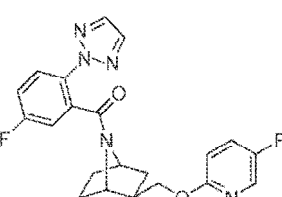
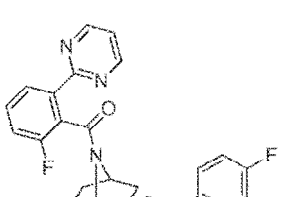
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
14			50	71	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15			56	120	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
16			20	42	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
17			41	69	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
18			12	44	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
19			12	44	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

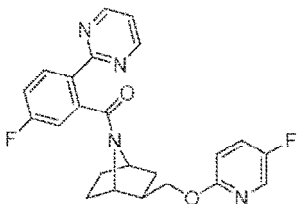
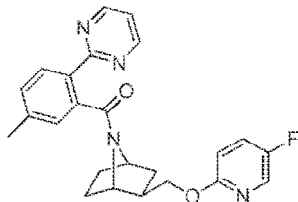
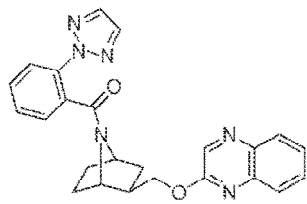
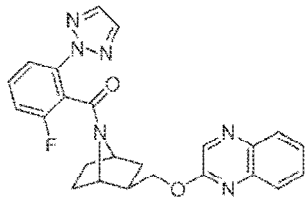
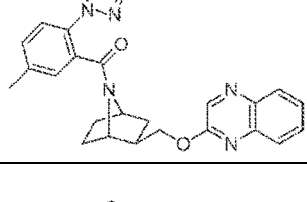
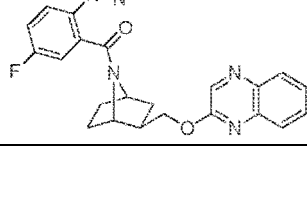
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
20			270	364	(±)-(2-(((3,6-dimetilpirazina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
21			300	487	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
22			47	50	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
23			322	1500	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(quinolina-8-ilo)metanona
24			122	164	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(naftalen-1-ilo)metanona
25			74	160	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilnaftalen-1-ilo)metanona

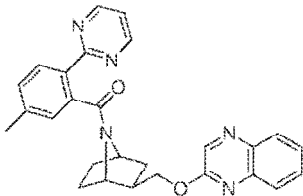
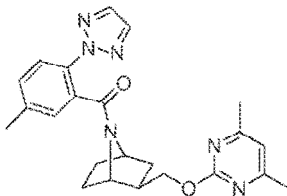
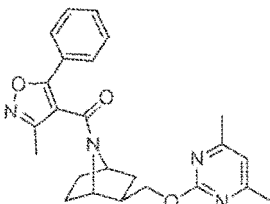
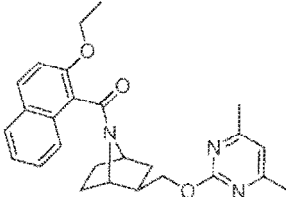
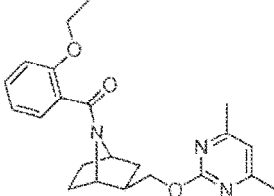
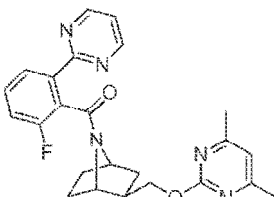
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
26			117	394	(+)-2-((1H-pirazol-1-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
27			677	380	(+)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fenilfuran-2-ilo)metanona
28			14	11	(+)-(2-etoxinaftalen-1-ilo) (2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
29			11	60	(+)-(5-(2-fluorofenilo)-2-metilthiazol-4-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30			47	149	(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
31			33	122	(+)-(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
32			21	123	(+)-(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
33		15	9	39	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
34			60	467	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		69	58	693	(+)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
36			70	107	(+)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
37			300	487	(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
38			120	383	(+)-(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
39			29	27	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
40			5000	1203	(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-5-fenilisoxazol-4-ilo))metanona
41			35	22	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-etoxinaftalen-1-ilo)metanona
42			1277	253	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-etoxifenilo)metanona
43			222	92	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

5

(continuación)

10

15

20

25

30

35

40

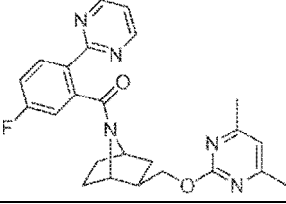
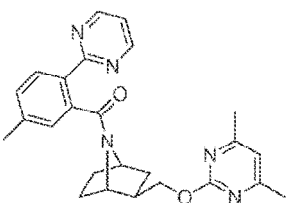
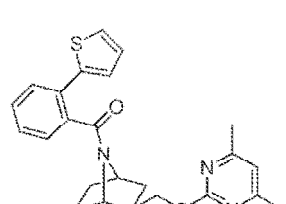
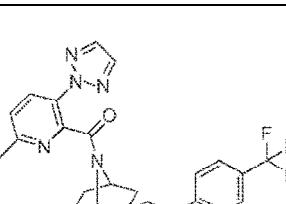
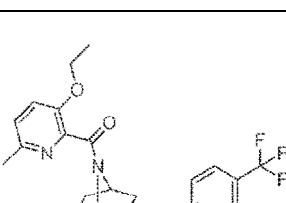
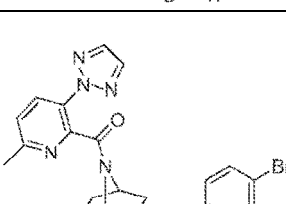
45

50

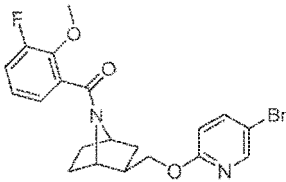
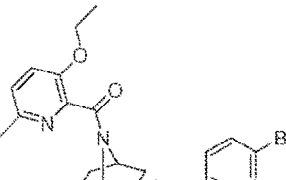
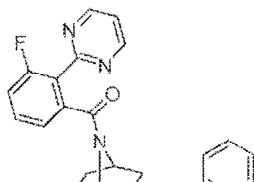
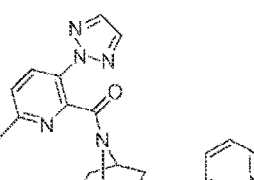
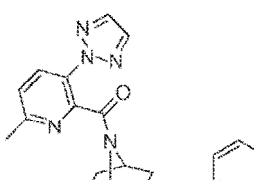
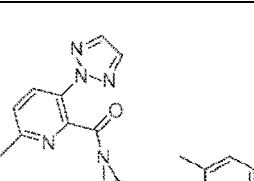
55

60

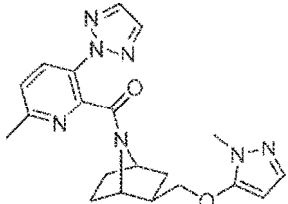
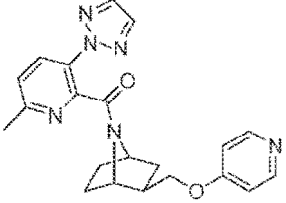
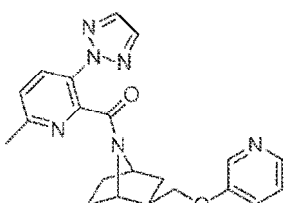
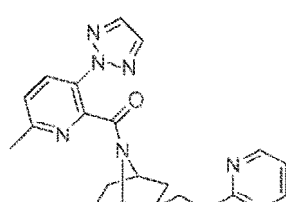
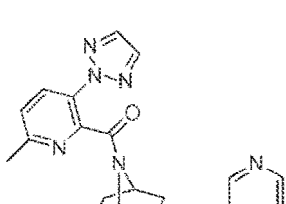
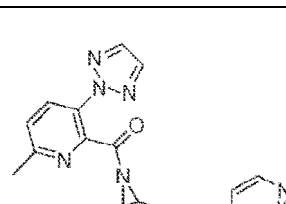
65

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
44			400	104	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
45			79	59	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
46			82	10	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona
47		460		418	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
48		3900		4700	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
49		81	69	192	(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

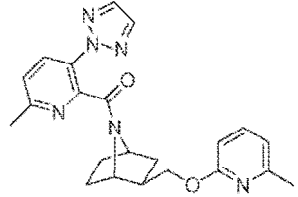
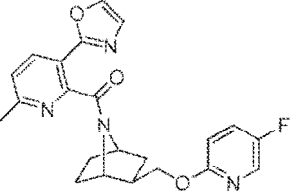
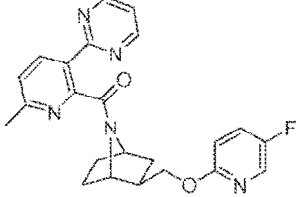
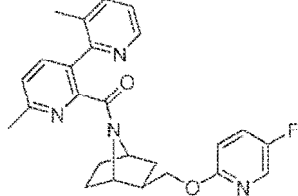
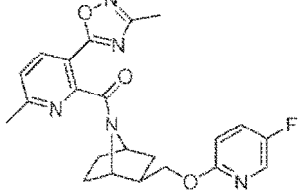
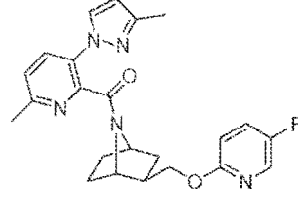
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
50		460		4399	(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
51		974		1800	(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
52		350		2300	(+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
53		2200		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((piridazina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
54		3500		2200	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		119	150	202	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

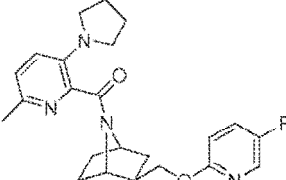
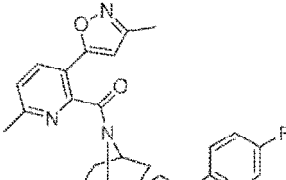
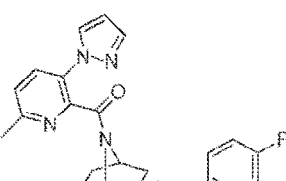
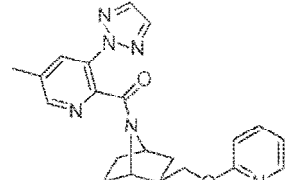
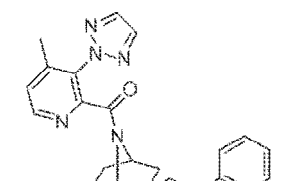
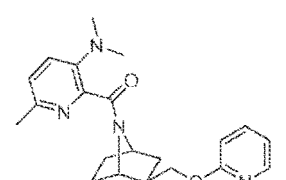
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
56		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
57		1000		7300	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)(piridina-2-ilo)(2-((piridina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
58		88	117	2400	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
59		2600		4900	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		7800		> 1000 0	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirazina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
61		2800		> 1000 0	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
62		74	46	188	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
63		25	25	339	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
64		18	24	81	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
65		1440		6200	(±)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
66		197	293	620	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
67		48	69	258	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1H)-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona

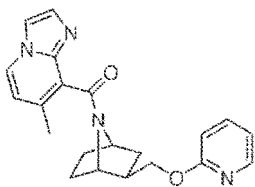
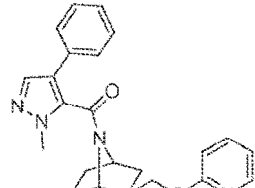
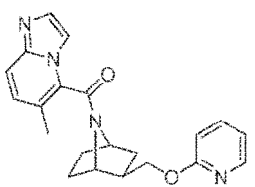
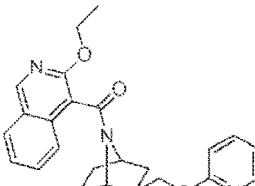
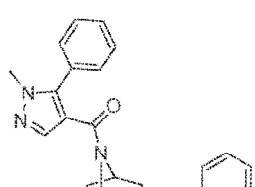
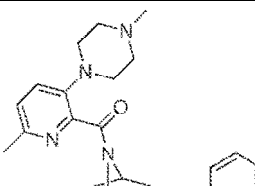
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
68		27	22	576	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
69		40	64	174	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo))piridina-2-ilo)metanona
70		88	62	624	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
71		1200		3700	(±)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
72		137	162	2400	(±)-(4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
73		278		7900	(±)-(3-(dimetilamino)-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

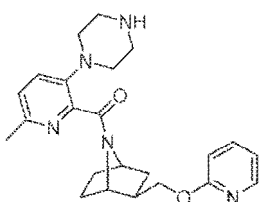
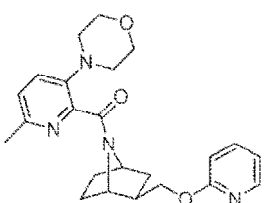
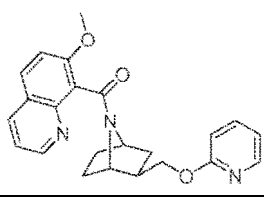
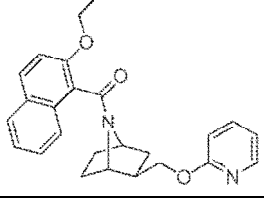
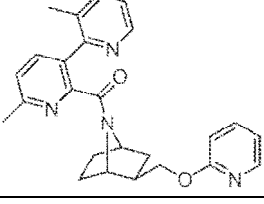
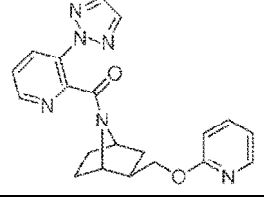
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
74		359		1700	(+)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
75		18	7	220	(+)-(7-etoxiquinolona-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
76		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
77		103	66	867	(+)-(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
78		418		3100	(+)-(1-metilo-3-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
79		2400		8500	(+)-((3,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

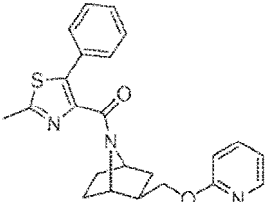
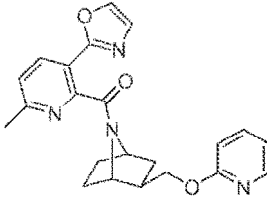
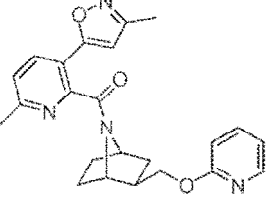
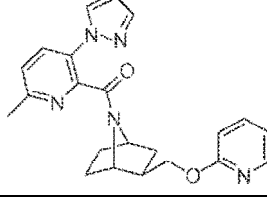
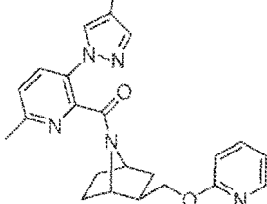
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
80		1100		> 10000	(±)-(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
81		916		2900	(±)-(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
82		> 10000		> 10000	(±)-((6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
83		17	12	271	(±)-(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
84		2600		9701	(±)-(1-metilo-5-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
85		> 10000		> 10000	(±)-(6-metilo-3-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

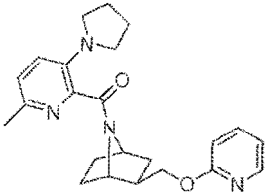
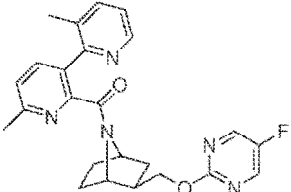
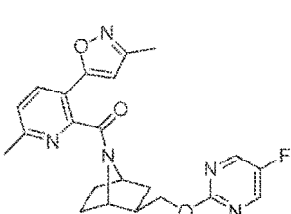
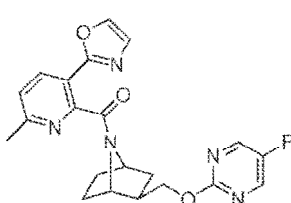
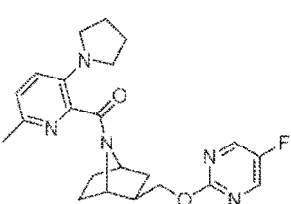
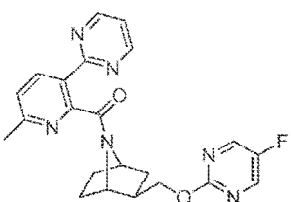
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
86		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(6-metilo-3-(piperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
87		4200		> 1000 0	(±)-(6-metilo-3-morfolinopiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
88		47	49	690	(±)-(7-metoxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
89		11	10	38	(±)-(2-etoxinaftalen-1-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
90		3000		> 1000 0	(±)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
91		624		3300	(±)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

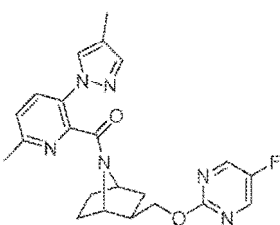
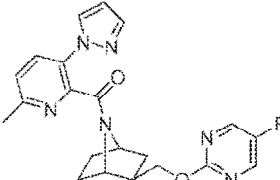
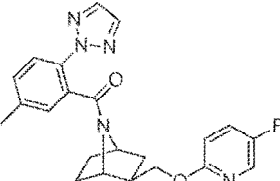
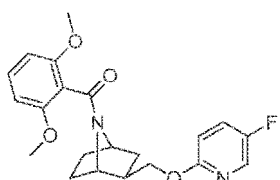
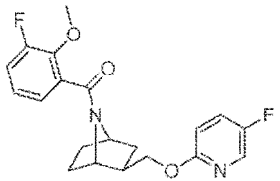
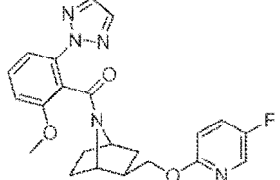
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
92		20	11	218	(±)-(2-metilo-5-feniltiazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
93		40	73	836	(±)-(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
94		170	200	2100	(±)-(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
95		247		3700	(±)-(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
96		70	76	950	(±)-(6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

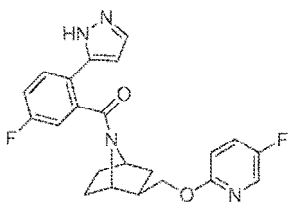
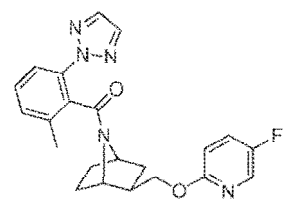
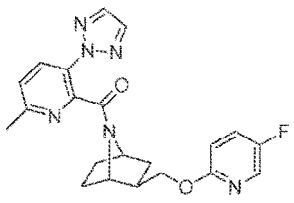
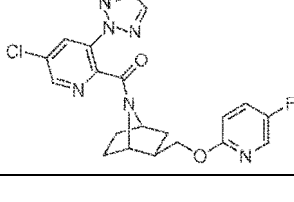
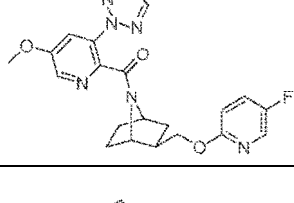
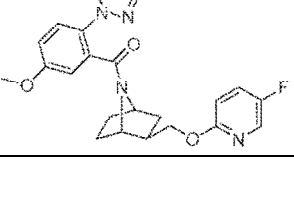
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
97		35	32	840	(±)-(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
98		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
99		1500		2900	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
100		950		1800	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
101		650		1200	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
102					(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona

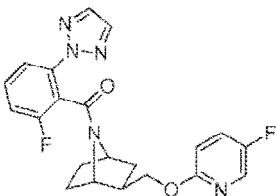
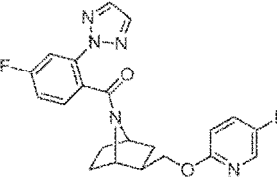
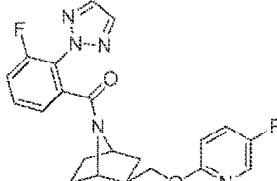
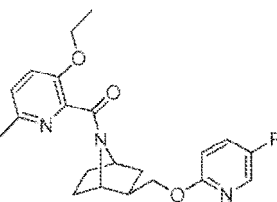
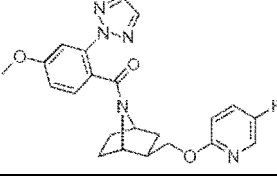
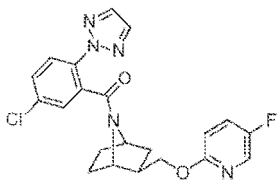
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
103		1700		3600	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metilo-1H)-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona
104		1100		4600	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1)-ilo)piridina-2-ilo)metanona
105					(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
106		300		154	(±)-(2,6-dimetoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
107		440		2200	(±)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
108		10	12	12	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

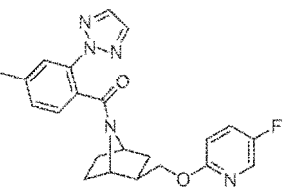
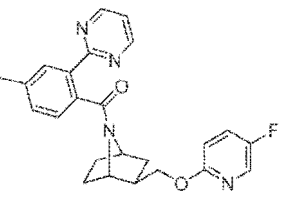
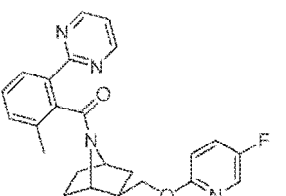
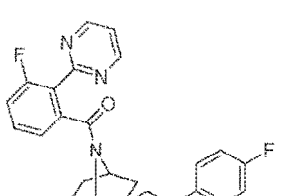
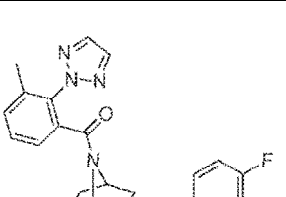
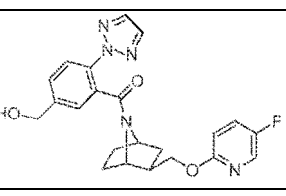
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
109		29	20	99	(+)-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
110		54	67	94	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
111		19	19	198	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
112		480		1000	(+)-(5-cloro)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
113		3400		4800	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
114		20	48	73	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
115		57	78	108	(+)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
116		142	250	315	(+)-(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
117		62	82	245	(+)-(3-fluoro)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
118		440		2200	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
119		500		1300	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
120		15	14	124	(+)-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

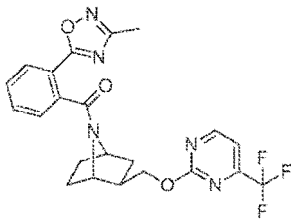
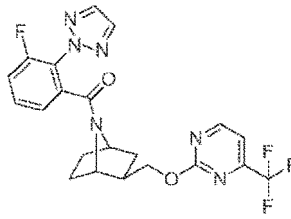
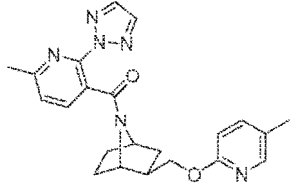
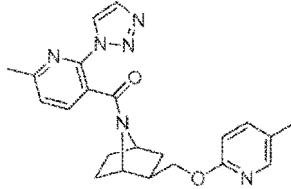
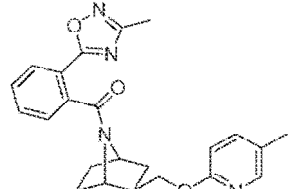
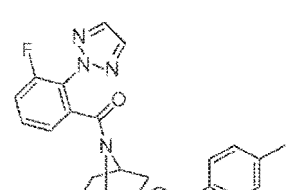
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
121		78	68	340	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
122		118	154	1000	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
123		400		286	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
124		83	52	355	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilX-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
125		47	29	132	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
126		23	27	231	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-(hidroximetilo)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

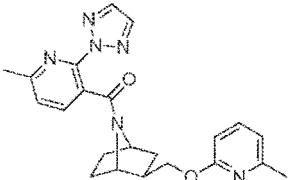
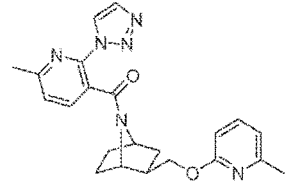
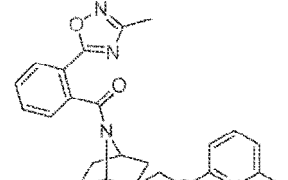
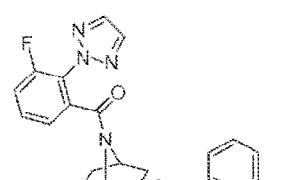
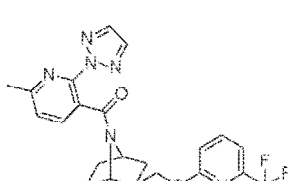
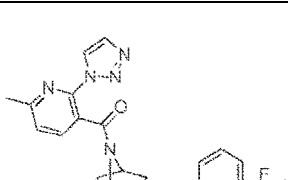
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
127			190	1100	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
128			5700	1000	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
129			190	1000	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
130			3700	7199	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
131			1000	1000	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
132			1000	7399	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

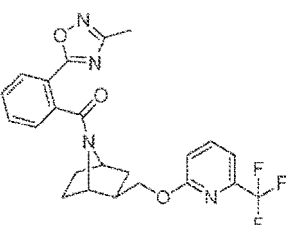
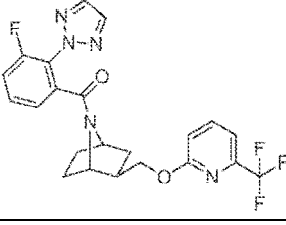
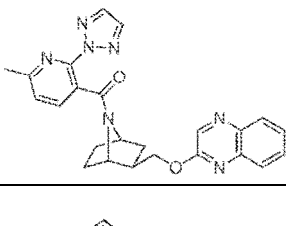
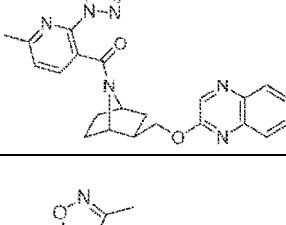
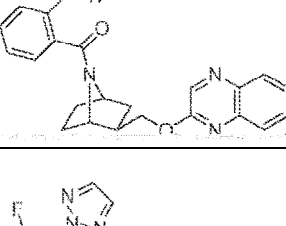
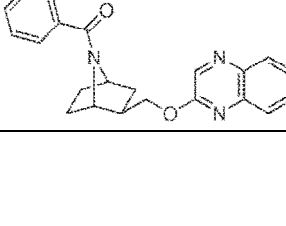
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
133			1400	950	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
134			1500	690	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
135			5400	3900	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
136			6800	1200	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
137			950	425	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
138			606	250	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

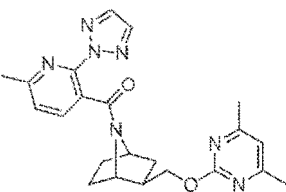
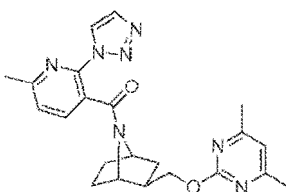
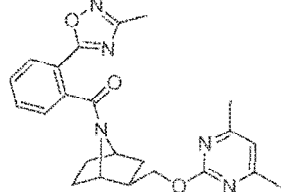
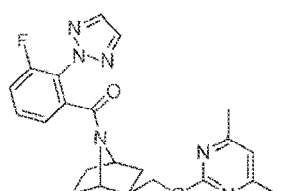
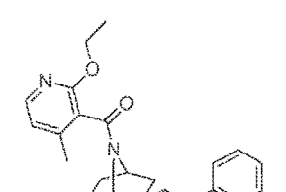
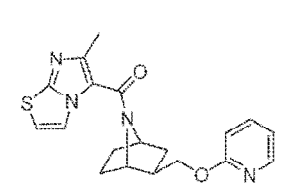
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
139			4399	6500	(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
140			3100	2300	(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
141			280	300	(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
142			207	300	(+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
143			3900	4600	(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
144			3600	3200	(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

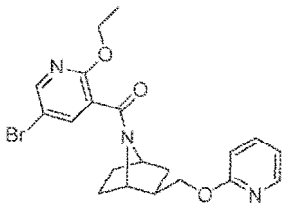
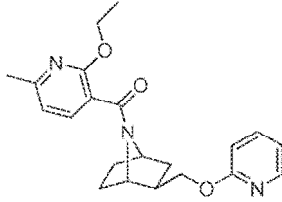
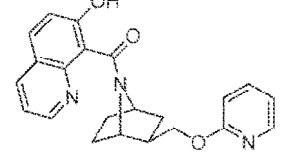
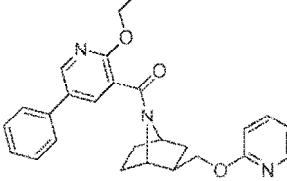
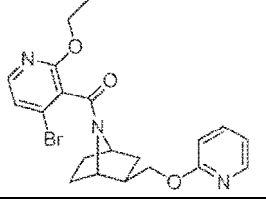
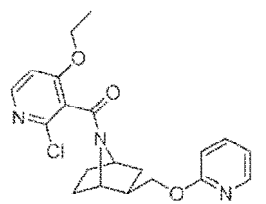
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
145			340	330	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
146			180	196	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
147					(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
148			6299	3200	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
149			220	2000	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-yoxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
150			180	990	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

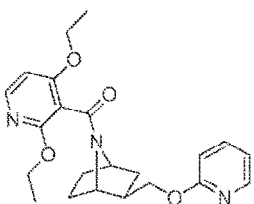
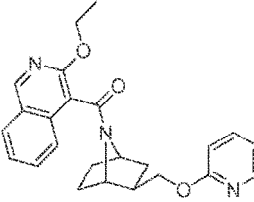
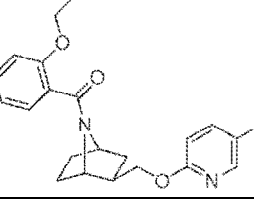
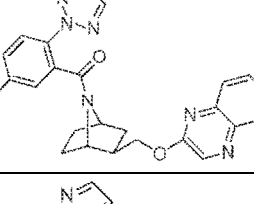
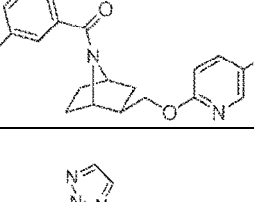
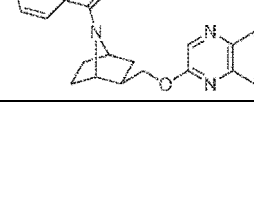
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
151			1000 0	1000 0	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona
152			1000 0	5899	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)metanona
153			1100	440	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)metanona
154			690	300	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
155		1570		3600	(+)-(2-etoxi-4-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
156		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

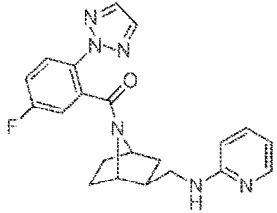
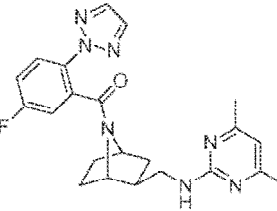
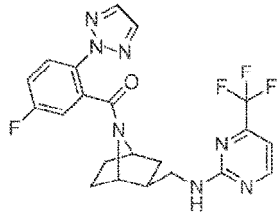
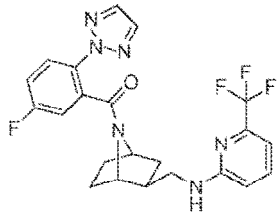
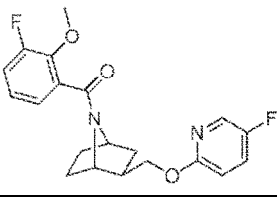
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
157		94	134	537	(±)-(5-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
158		2930		1780	(±)-(2-etoxi-6-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
159		262		786	(±)-(7-hidroxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
160		8700		> 1000 0	(±)-(2-etoxi-5-fenilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
161		478		1450	(±)-(4-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
162		8500		> 1000 0	(±)-(2-cloro-4-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

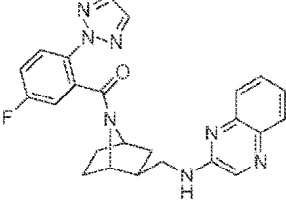
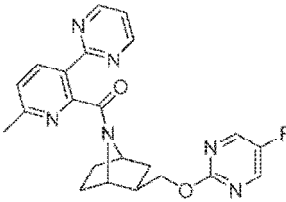
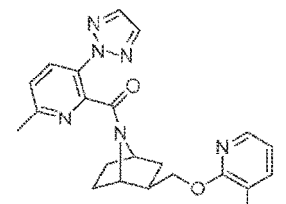
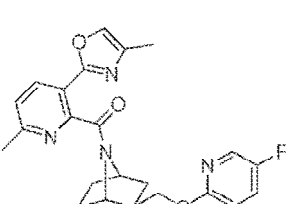
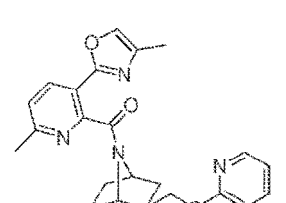
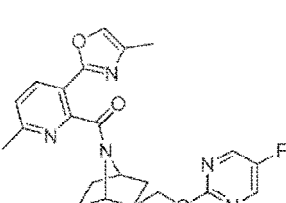
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
163		150	153	150	(±)-(2,4-dietoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
164		9	7	195	(3-etoxiisouquinolina-4-ilo)(1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
165			409	550	(±)-(2-etoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
166			106	1141	(±)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
167			9	14	(6)-5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
168			2300	7300	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

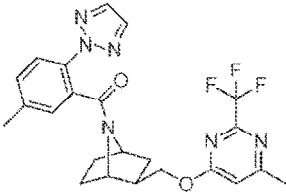
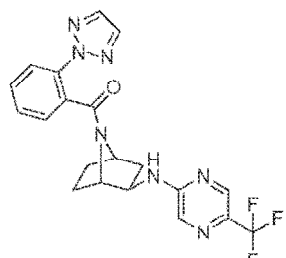
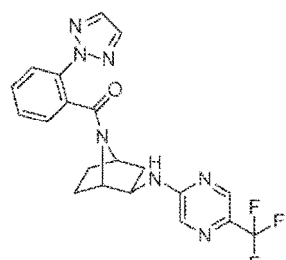
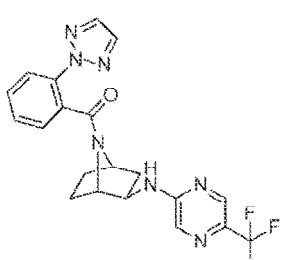
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
169			8999	2526	(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
170			1965	512	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
171			1935		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
172			686		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
173		1260		3000	(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

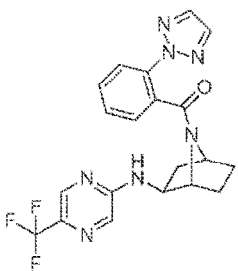
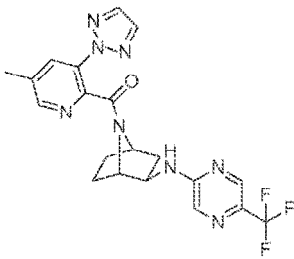
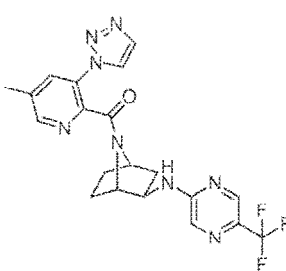
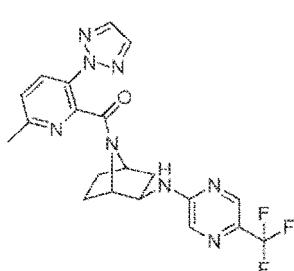
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
174		373		1000	(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
175		2500		4000	(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
176		119	150	202	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
177		535		4000	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
178		964		> 1000 0	(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
179					((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
180			33	32	(+)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilo-2-(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
181		34	28	700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
182		47	38	1100	(+)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
183 a		> 1000 0		> 1000 0	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

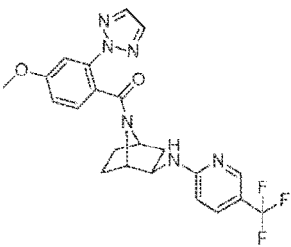
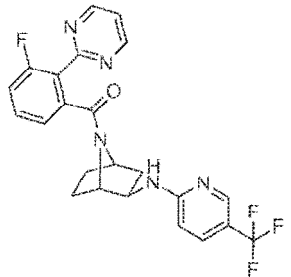
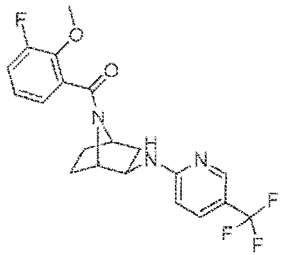
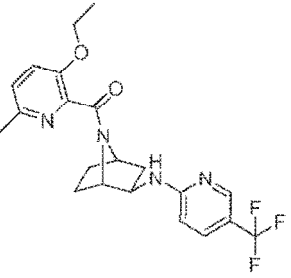
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
183 b		34	28	700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
184		189	349	4100	(+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
185		1500		2700	(+)-(5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
186		134	164	1200	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

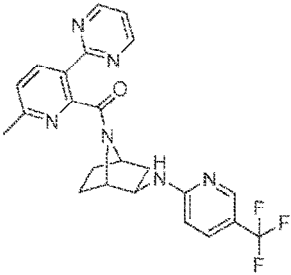
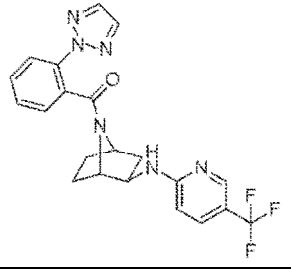
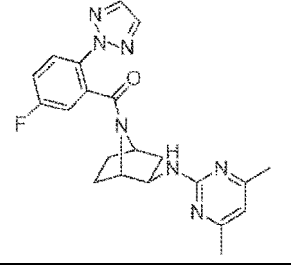
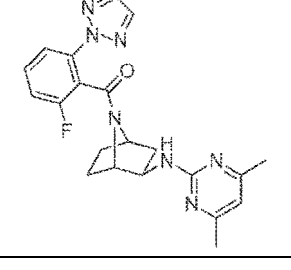
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
187		81	48	620	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
188		295		1500	(±)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
189		766		1500	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
190		589		1200	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

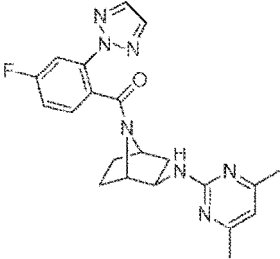
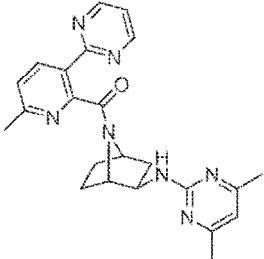
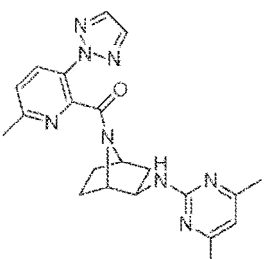
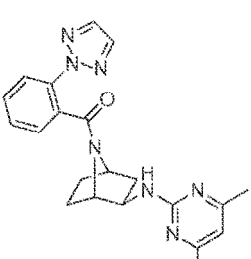
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
191		257		8800	(+)-(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
192		60	52	1500	(=)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
193		2900		> 1000 0	(+)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
194		450		800	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

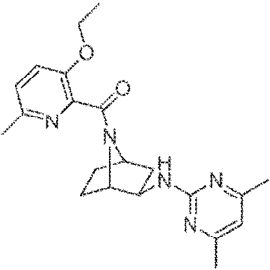
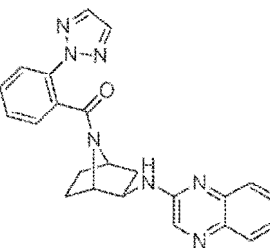
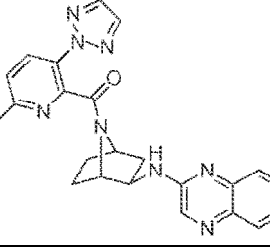
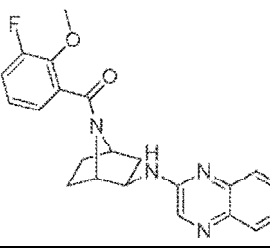
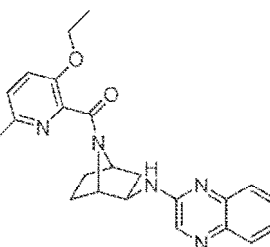
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
195		57	37	325	(+)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
196		59	61	1500	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
197			8999	862	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
198			1411	704	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

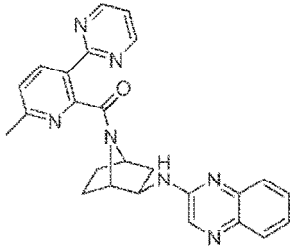
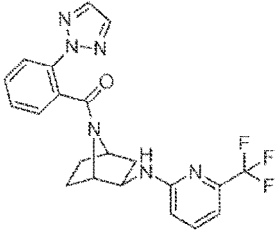
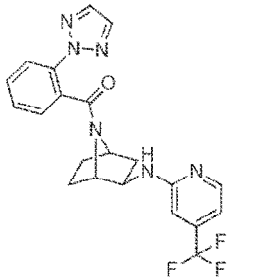
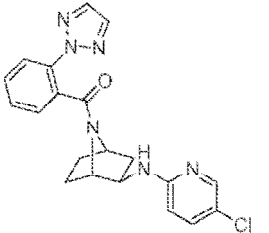
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
199			1634	553	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
200		1100		552	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
201		3700		1100	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
202		760		444	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

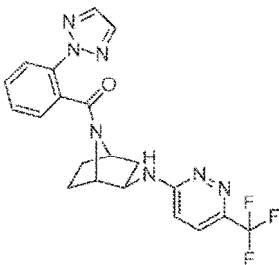
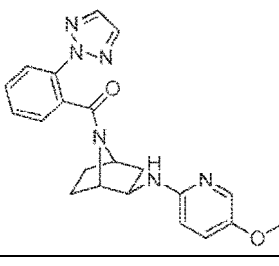
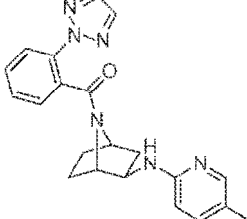
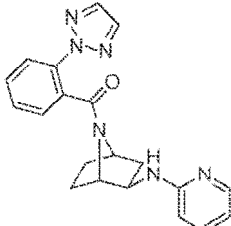
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
203		> 1000 0		490	(±)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
204		33	25	220	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
205		79	50	168	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
206		1200		1500	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
207		120	95	64	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

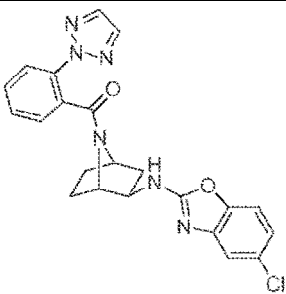
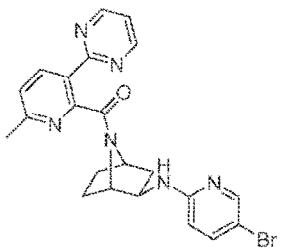
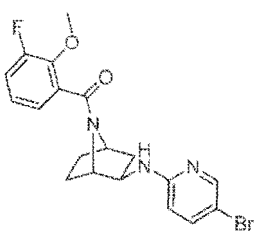
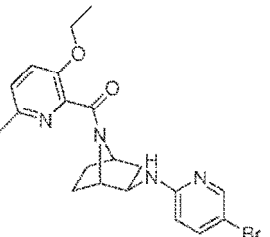
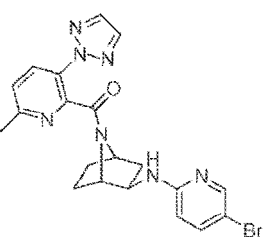
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
208		26	30	90	(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
209		1100		736	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
210		211		128	(±)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
211		110	55	1800	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

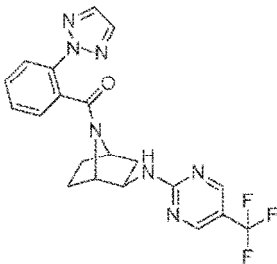
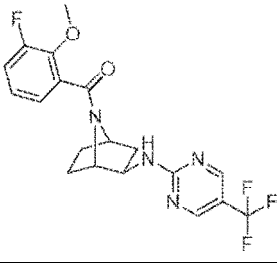
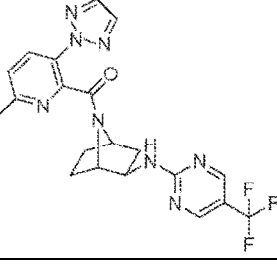
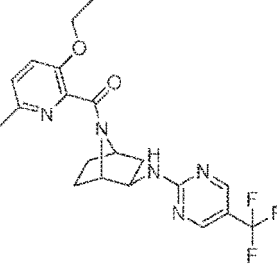
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
212		734		4900	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
213		2800		7501	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
214		500		3100	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
215		1700		8999	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(piridina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

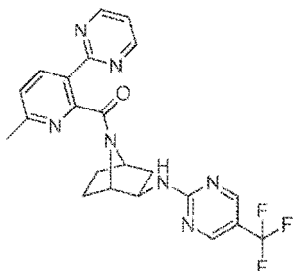
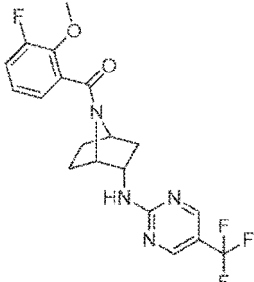
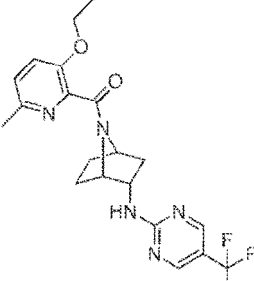
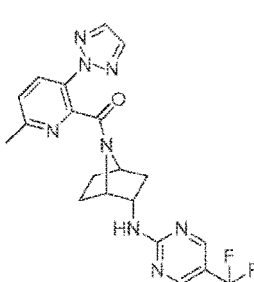
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
216		99	71	475	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
217		59	40	770	(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
218		2700		6700	(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
219		257		1700	(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
220		38	26	1100	(+)-(2-((5-bramopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

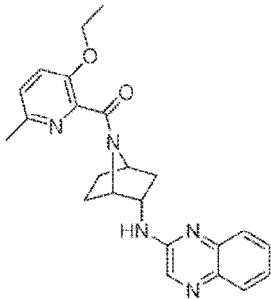
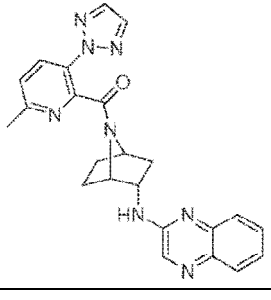
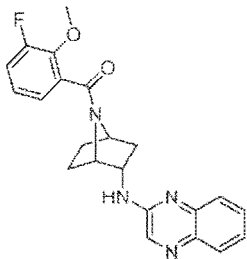
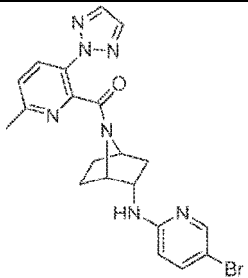
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
221		172	200	3300	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
222		4800		> 10000	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
223		550		4000	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
224		2500		7399	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

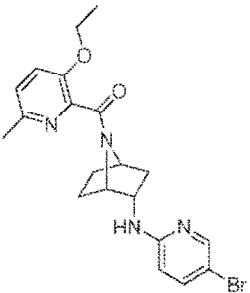
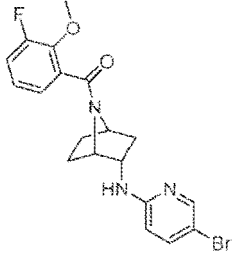
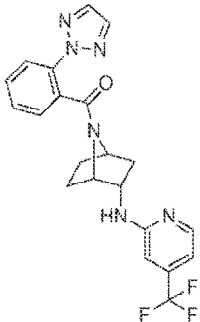
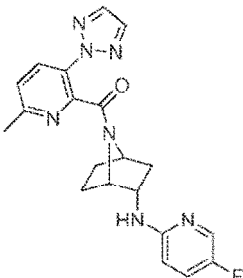
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
225		530		3300	(+)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo) yridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
226		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
227		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
228		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

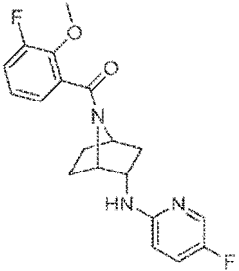
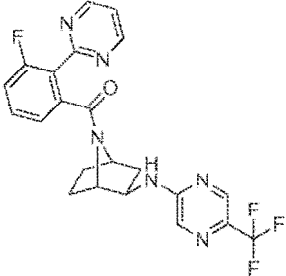
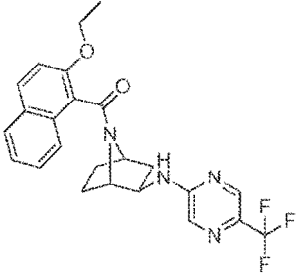
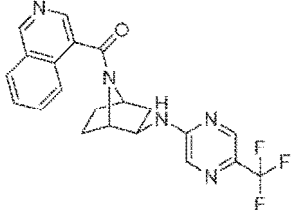
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
229		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
230		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
231		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
232					(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

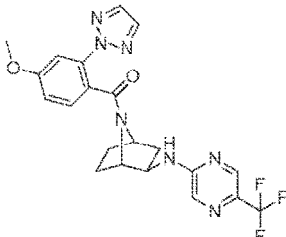
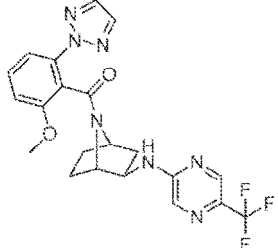
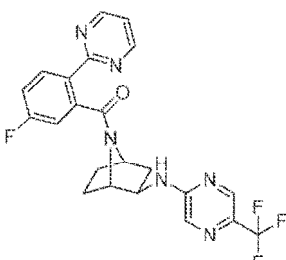
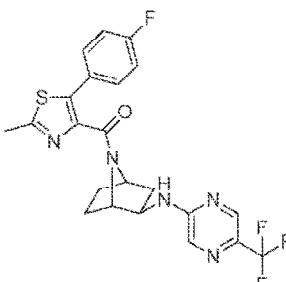
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
233					(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
234					(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
235		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
236		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
237		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
238		16	16	955	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
239		22	19	490	(2-etoxinaftalen-1-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
240		400		2100	isoquinolina-4-ilo((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

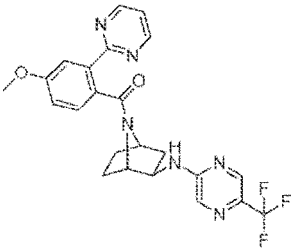
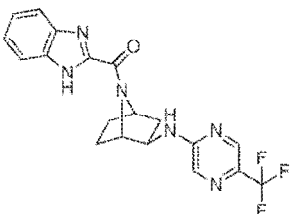
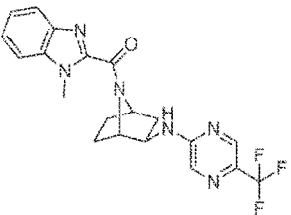
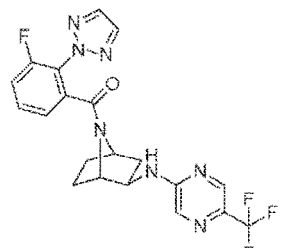
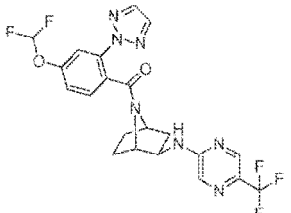
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
241		134	159	5064	(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
242		31	41	239	(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
243		34	45	723	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
244		74	46	235	(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

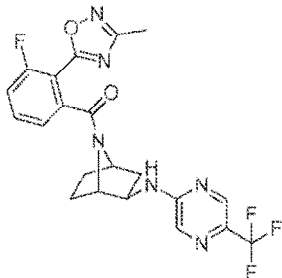
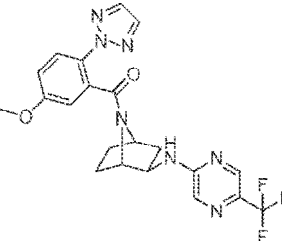
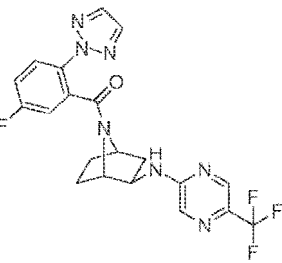
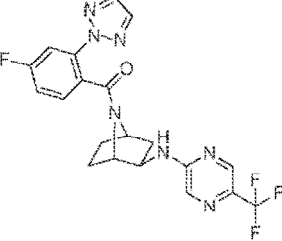
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
245		10	7	288	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
246		29	17	1022	(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
247		420		1130	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-y)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
248		153	119	> 1000 0	(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
249		57	54	5600	(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
250		5649		> 10000	(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
251		520		5300	(1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
252		45	27	1230	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
253		155	152	9601	(4-(difluorometoxi)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
254		23	20	377	(3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
255		32	29	265	(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
256		84	60	1100	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
257		85	102	3200	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

(continuación)

10

15

20

25

30

35

40

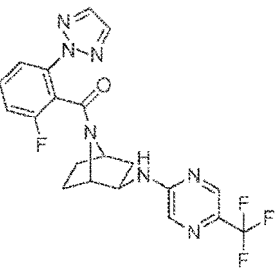
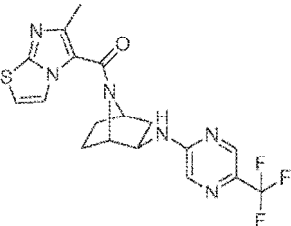
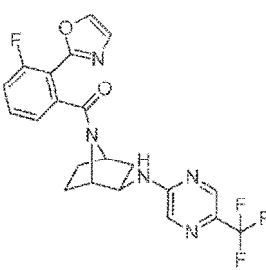
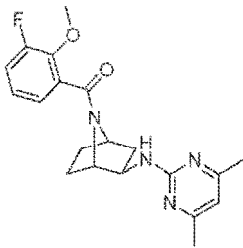
45

50

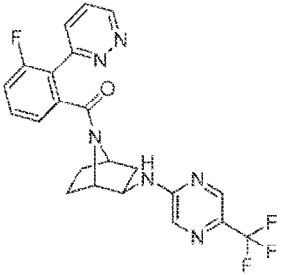
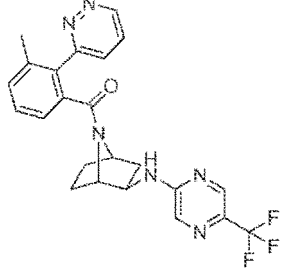
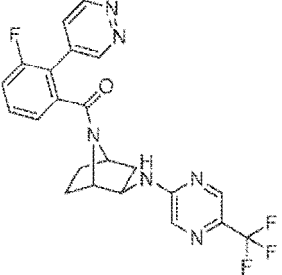
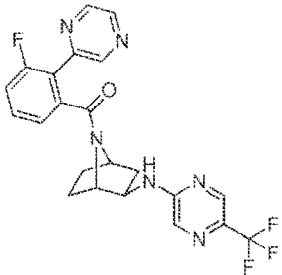
55

60

65

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
258		42	48	690	(2-fluoro-6-((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
259		> 1000 0		> 1000 0	(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
260		14	10	519	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
261		> 1000 0		5000	(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-ftuoro-2-metoxifenilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
262		106	175	4200	(3-fluoro-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
263		44	41	1100	(3-metilo-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
264		1400		> 1000 0	(3-fluoro-2-(piridazina-4-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
265		20	23	188	(3-fluoro-2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

(continuación)

10

15

20

25

30

35

40

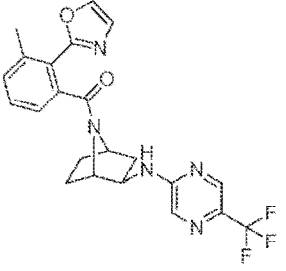
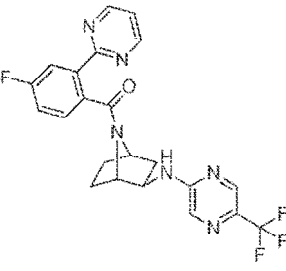
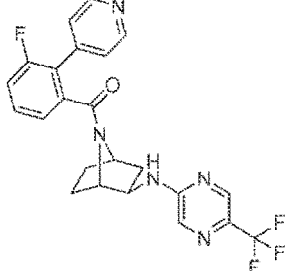
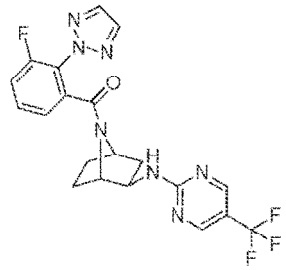
45

50

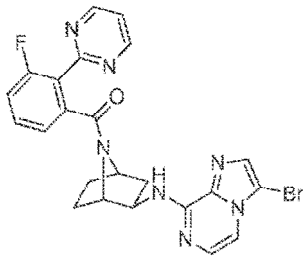
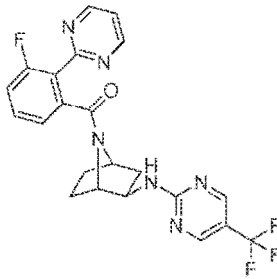
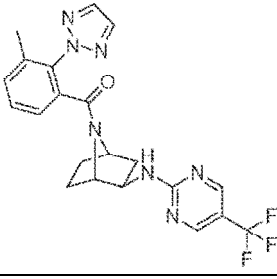
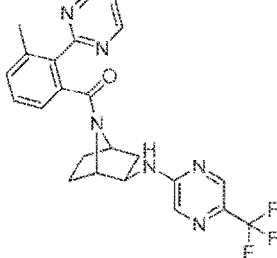
55

60

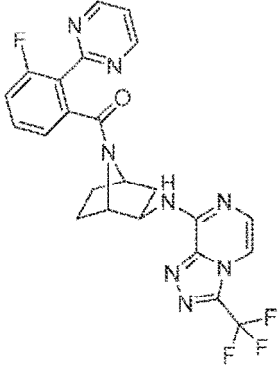
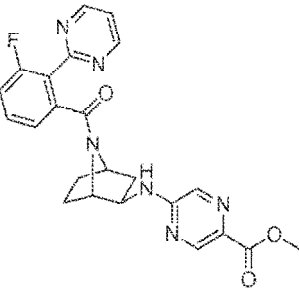
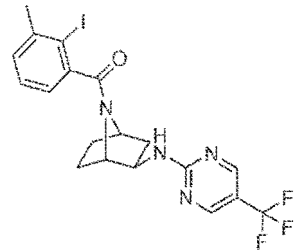
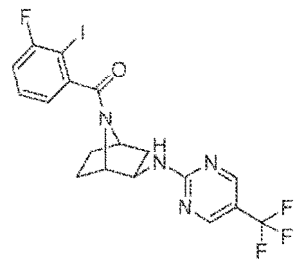
65

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
266		5	7	121	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
267		33	61	1700	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
268		450		3700	(3-fluoro-2-(piridina-4-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
269		48	111	1700	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

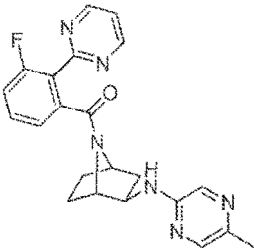
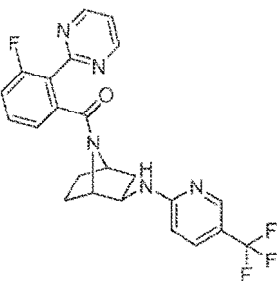
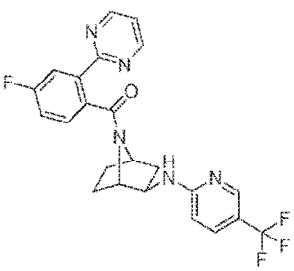
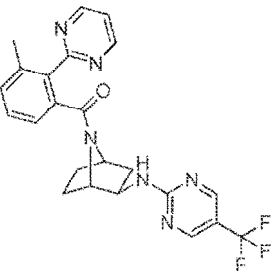
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
270		325		145	((1S,2R,4R)-2-((3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
271		41	42	2300	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
272		21	26	742	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
273		17	12	328	(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

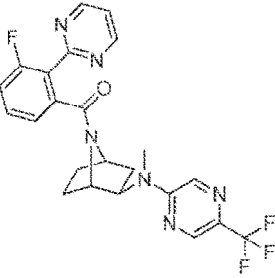
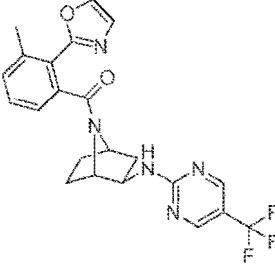
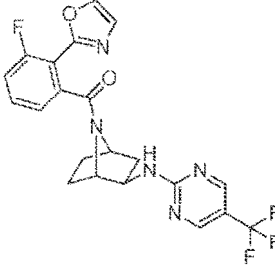
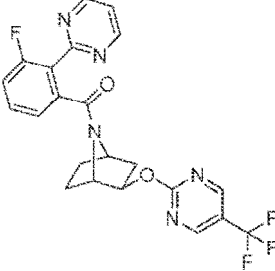
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
274		> 1000 0		2560	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
275		> 1000 0		> 1000 0	metilo5-(((1S,2R,4R)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato
276		133	97	2500	(2-yodo-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
277		457		7399	(3-fluoro-2-yodofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

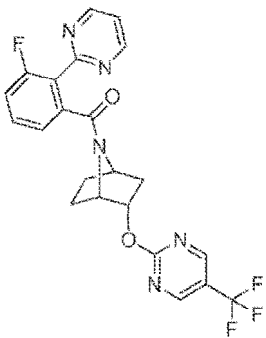
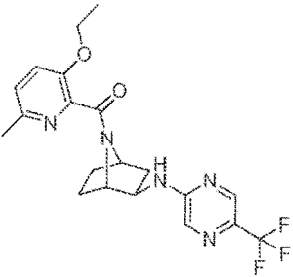
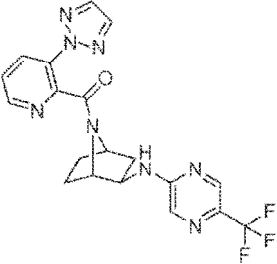
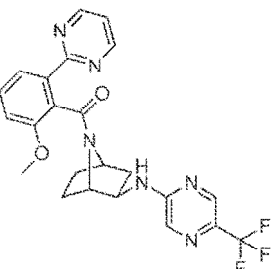
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
278		87	77	934	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
279		15	8	1100	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
280		39	37	1300	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
281		21	17	1200	(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

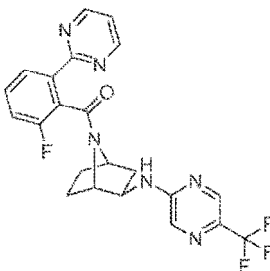
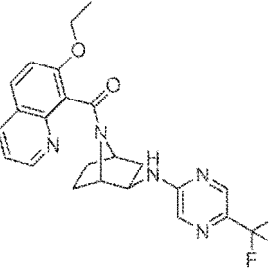
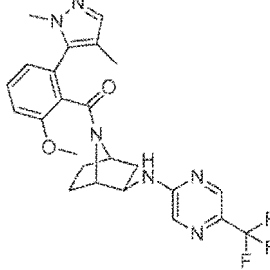
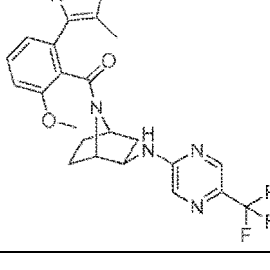
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
282		486		> 1000 0	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
283		14	9	417	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
284		29	27	1700	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
285		720		> 1000 0	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

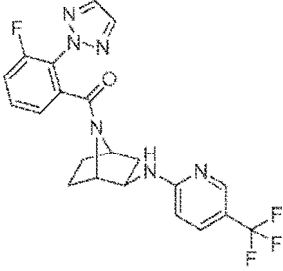
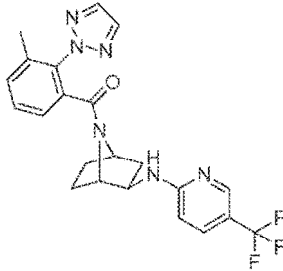
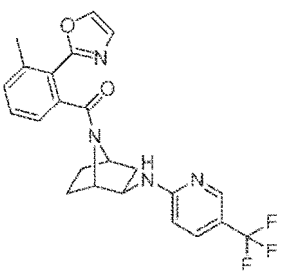
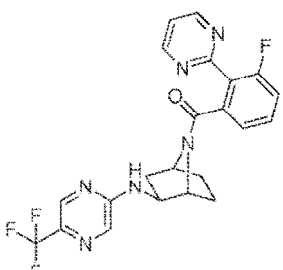
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
286		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
287		472		767	(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
288		94	128	1900	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
289		13	32	173	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

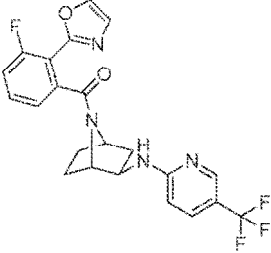
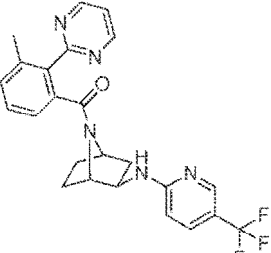
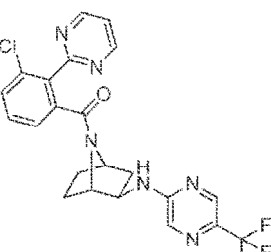
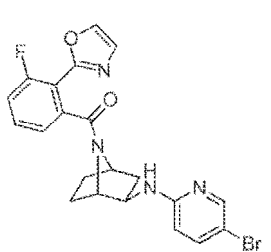
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
290		21	19	558	(2-fluoro-6-((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona)fenilo
291		15	35	425	(7-etoxiquinolina-8-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
292		> 1000 0		> 1000 0	(2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metohanfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
293		23	37	1100	(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

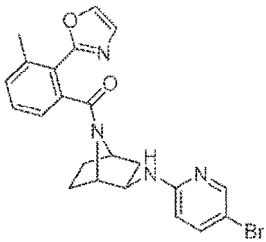
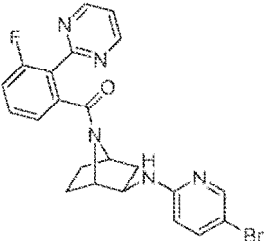
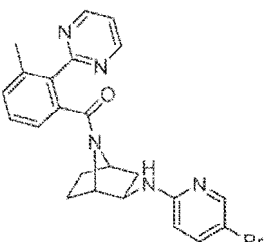
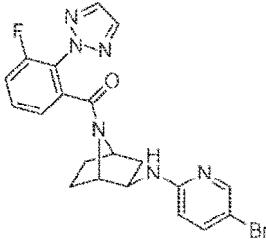
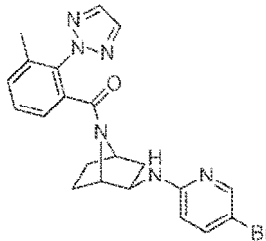
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
294		21	15	1200	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
295		9	8	257	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
296		5	6	114	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
297		> 1000 0		> 1000 0	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

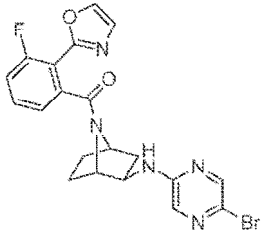
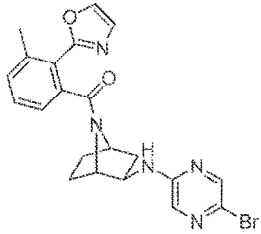
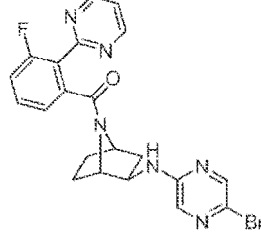
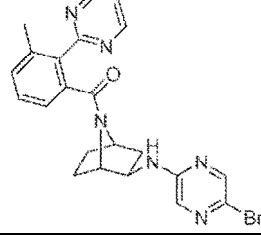
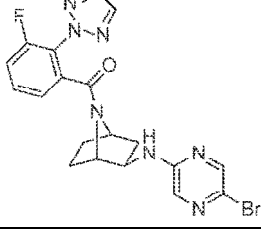
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
298					(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
299					(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
300					(3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
301					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

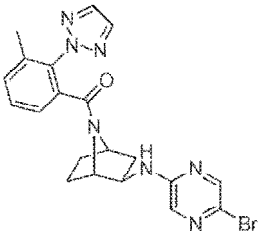
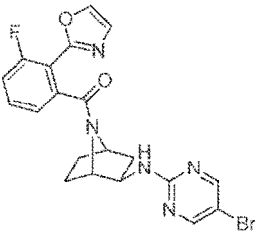
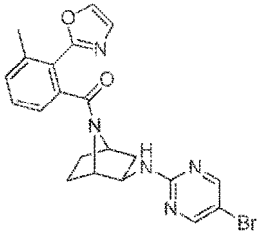
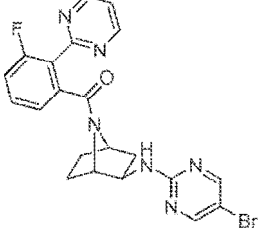
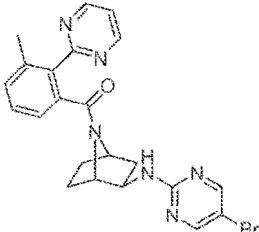
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
302					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metil-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
303					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
304					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
305					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
306					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

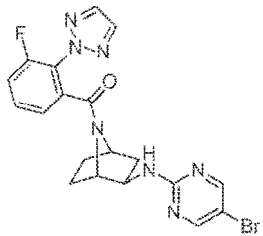
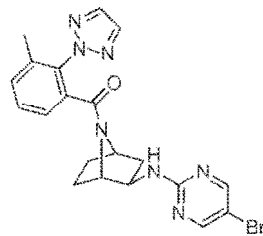
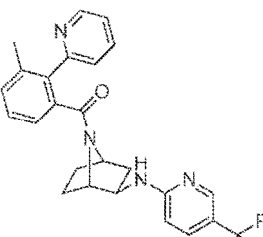
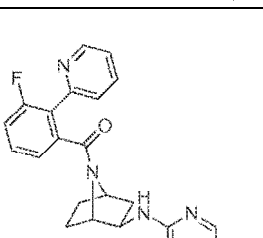
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
307					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
308					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
309					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
310					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
311					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
312					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
313					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
314					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
315					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
316					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona

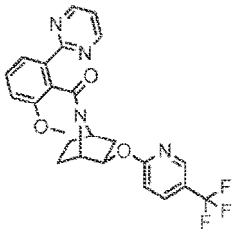
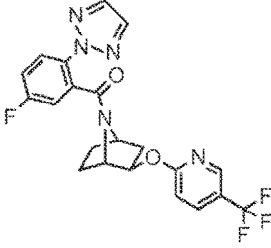
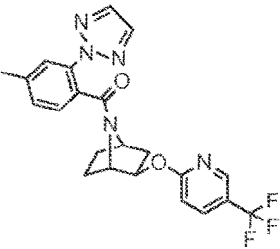
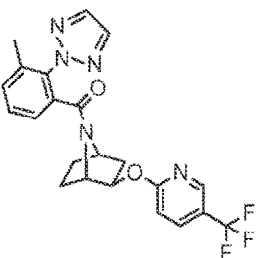
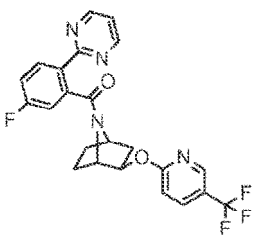
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
317					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
318					((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
319					(3-metilo-2-piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
320					(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

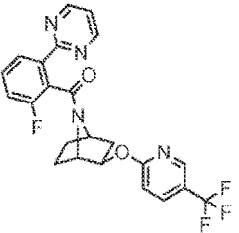
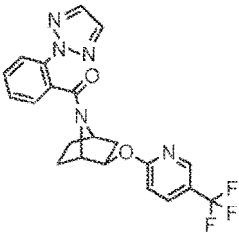
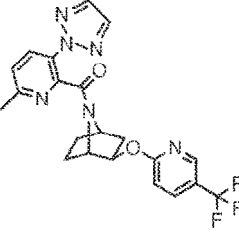
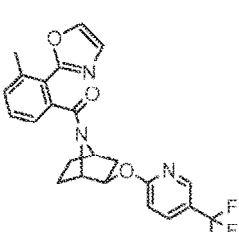
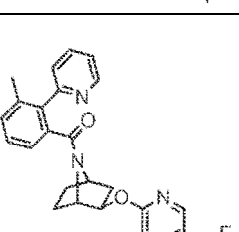
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
321					(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
322					(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
323					(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((2S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
324					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

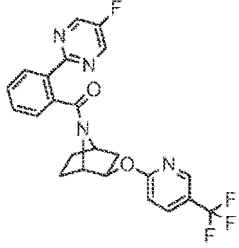
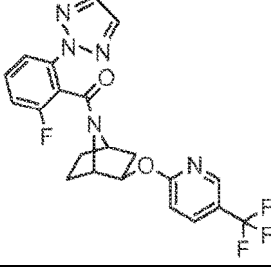
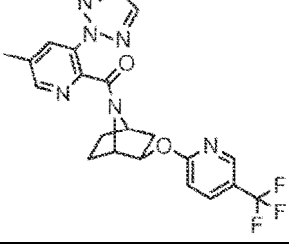
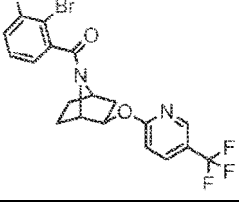
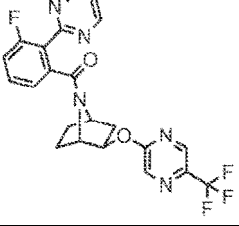
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
325					(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
326					(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
327					(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
328					(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
329					(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

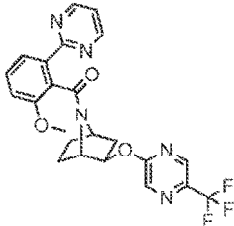
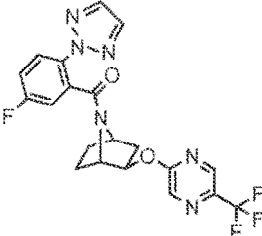
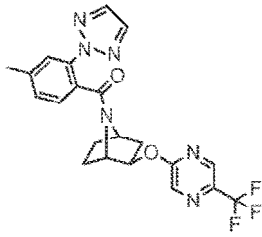
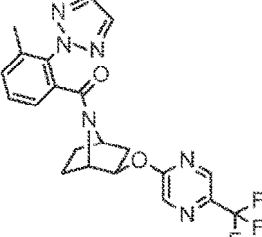
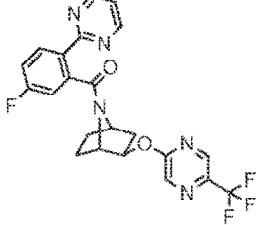
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
330					(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
331					(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
332					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
333					(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
334					(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
335					(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
336					(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
337					(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
338					(2-bromo,-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
339					(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

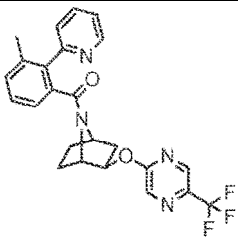
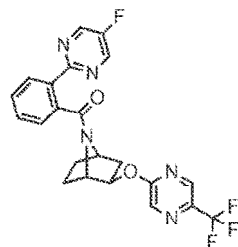
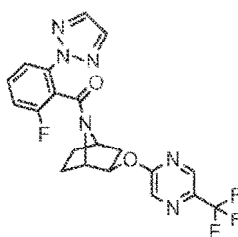
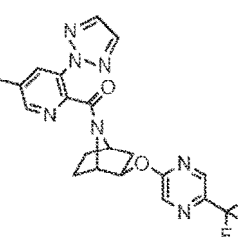
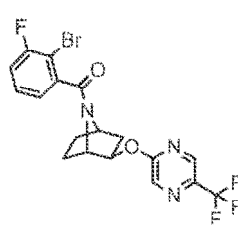
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki (nM)	hOX1 Ki (nM)	hOX2 Ki (nM)	Nombre compuesto
340					(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
341					(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
342					(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
343					(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
344					(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

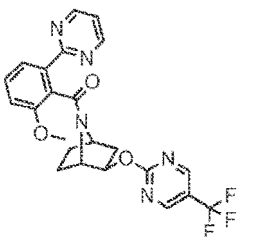
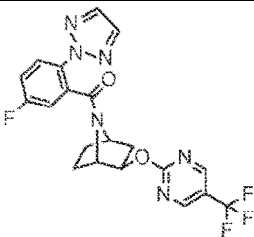
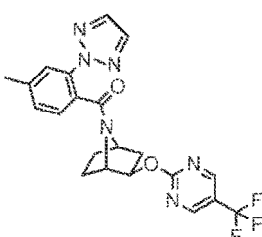
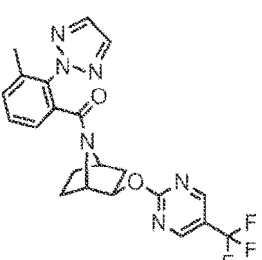
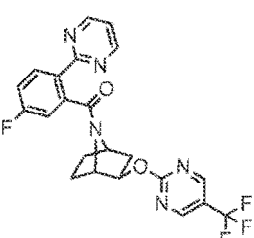
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
345					(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
346					(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
347					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
348					(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

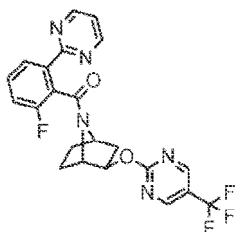
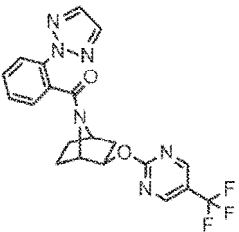
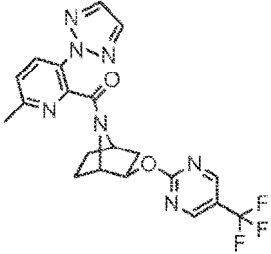
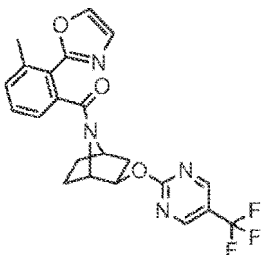
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
349					(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
350					(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
351					(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
352					(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
353					(2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

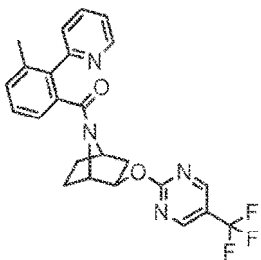
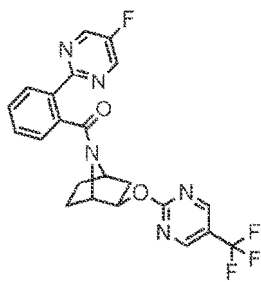
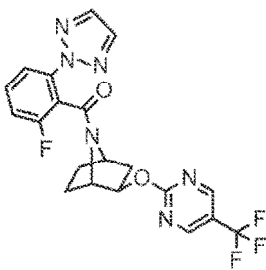
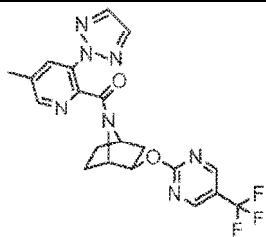
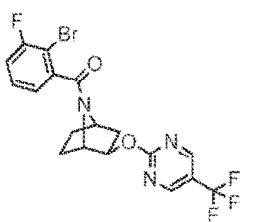
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
354					(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
355					(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
356					(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
357					(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
358					(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

(continuación)

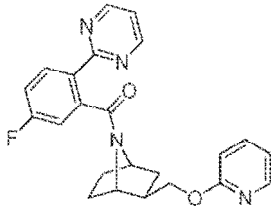
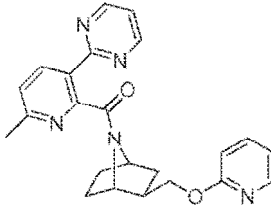
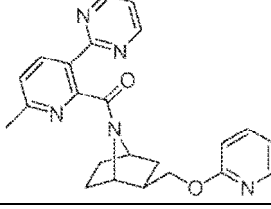
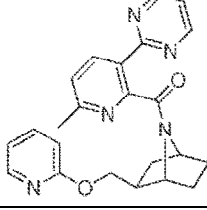
Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
359					(2-fluoro-6-((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
360					(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
361					(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-eutriciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
362					(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

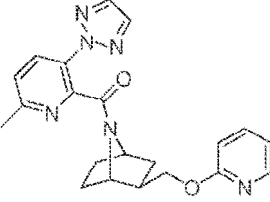
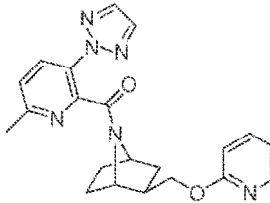
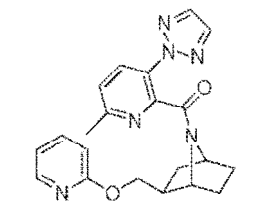
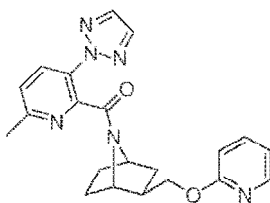
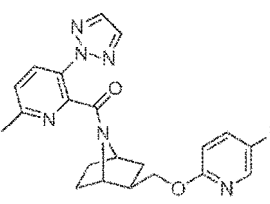
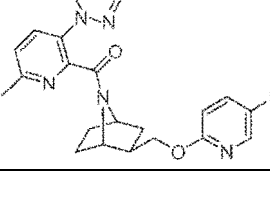
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
363					(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
364					(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
365					(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
366					(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
367					(2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5 **[1366]** En otra realización, los compuestos preferidos de la invención se establecen en la Tabla 2 a continuación. La actividad del receptor de orexina a partir de ensayos adicionales de ciertos compuestos de la invención se expone en la Tabla 2 a continuación.

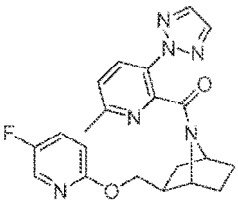
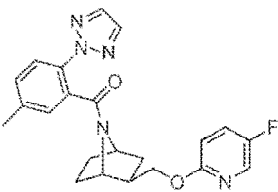
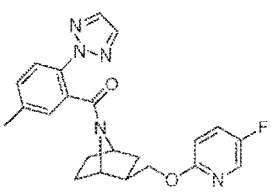
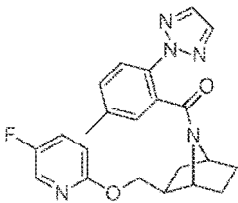
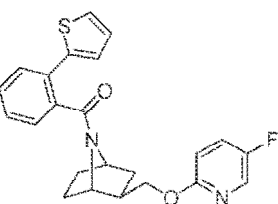
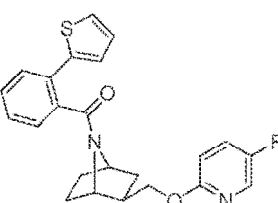
Tabla 2

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	Nombre compuesto
1		25	41	276	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
2		31	23	500	(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
3A		24	19	271	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S*,2R*,4R*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
3B		> 1000 0		> 1000 0	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(1R*,2S*,4S*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

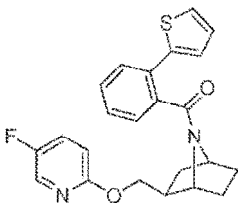
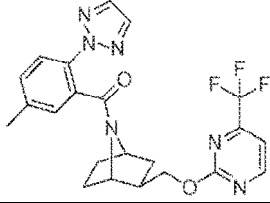
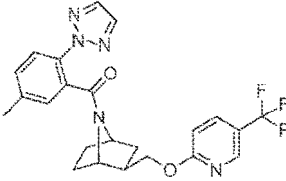
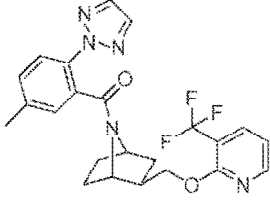
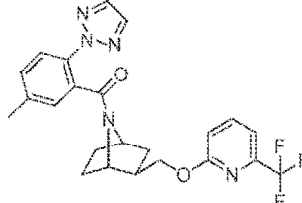
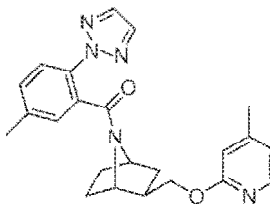
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
4		36	41	927	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
5A		15	15	428	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
5B		> 1000 0		> 1000 0	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R,2S,4S)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
6		15	15	428	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
7		19	19	198	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
8A		9	14	94	((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

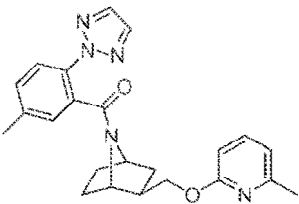
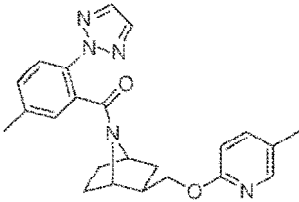
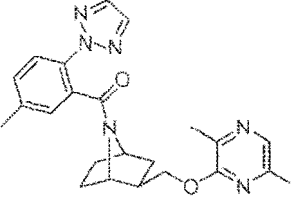
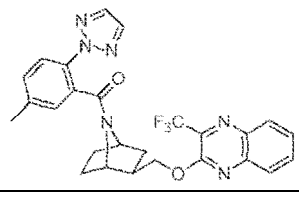
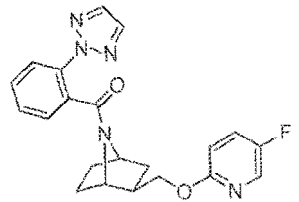
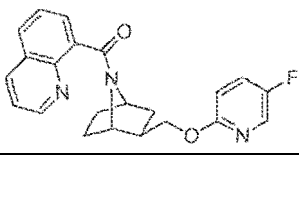
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
8B		> 10000		> 10000	((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
9			9	60	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
10A		4	3	32	((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
10B		4050	3200	5150	((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
11			10	13	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona
12A			177	339	((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona

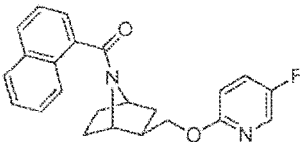
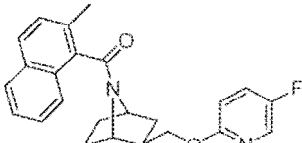
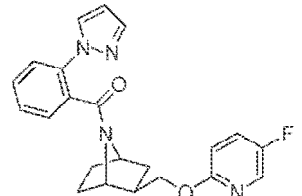
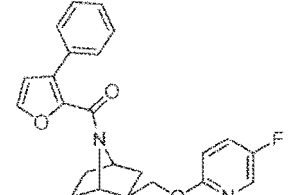
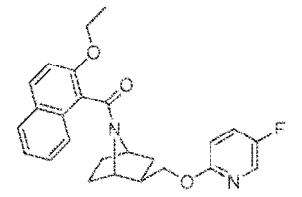
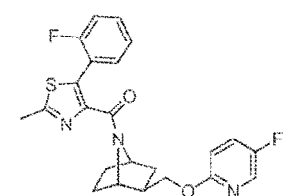
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
12B			3	5	((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofeno-2-ilo)fenilo) metlianona
13			118	109	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
14			50	71	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15			56	120	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
16			20	43	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
17			42	69	(+)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

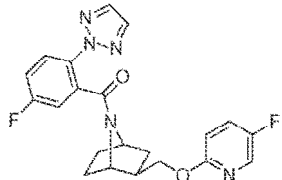
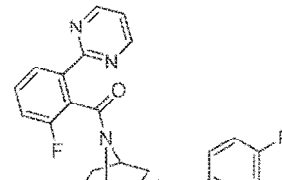
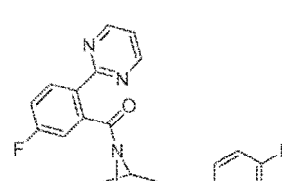
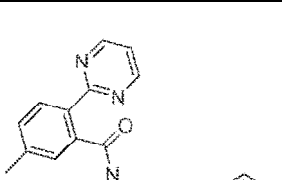
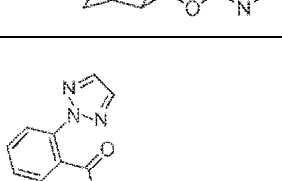
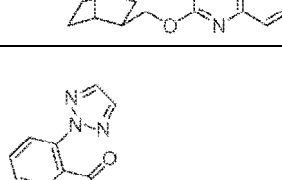
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
18			12	45	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
19			12	45	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20			270	364	(±)-(2-(((3,6-dimetilpirazina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
21			300	487	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
22			47	50	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
23			322	1500	(±)-2-(((5-fluorupiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(quinolina-8-ilo) metmona

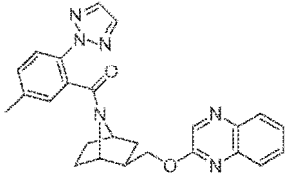
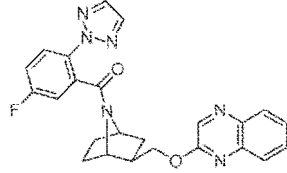
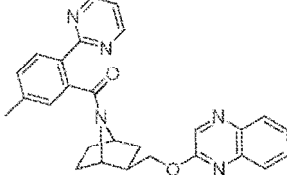
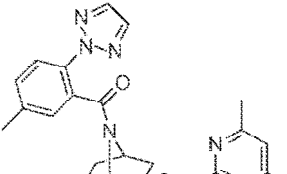
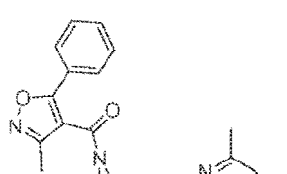
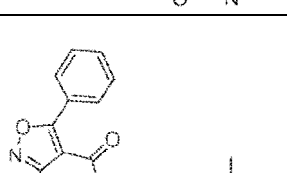
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
24			122	164	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(naftalen-1-ilo)metanona
25			74	160	(±)-2-(((5-fluoropyridin-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilnaftalen-1-ilo)metanona
26			134	394	(±)-2-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
27			677	380	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fenilfuran-2-ilo)metanona
28			14	11	(±)-(2-etoxinaftalen-1-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
29			11	60	(±)-(5-(2-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

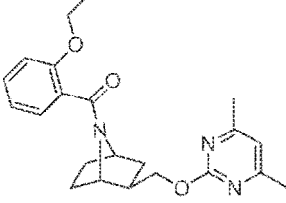
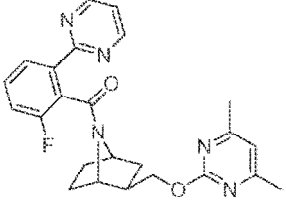
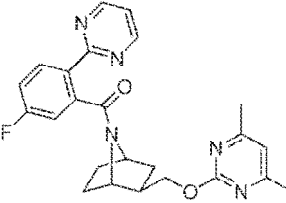
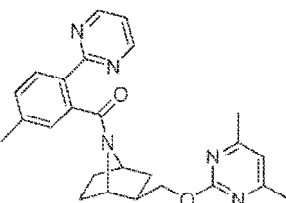
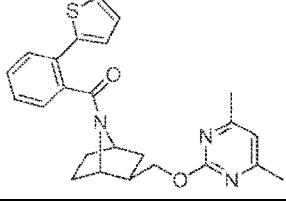
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
30			60	160	(±)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
31			43	125	(±)-(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
32			21	130	(±)-(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
33		15	9	40	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
34			60	467	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		69	60	708	(±)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

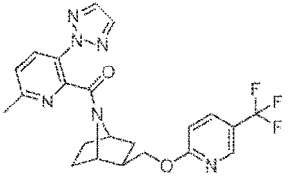
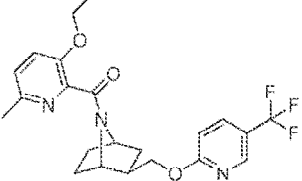
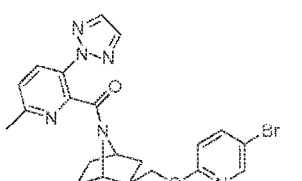
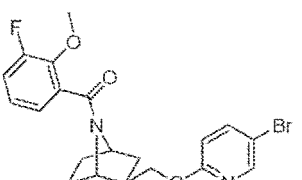
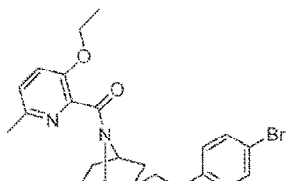
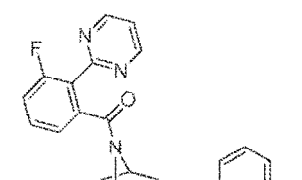
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
36			70	108	(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
37			300	487	(±)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
38			120	383	(±)-(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
39			30	28	(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
40			5000	1203	(±)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-5-fenilisoxazol-4-ilo)metanona
41			35	23	(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-etoxinaftalen-1-ilo)metanona

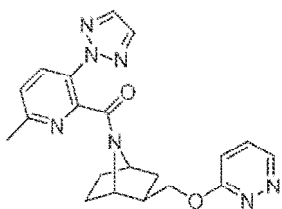
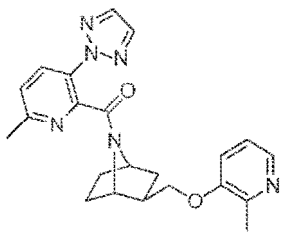
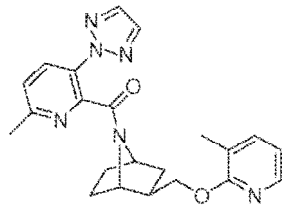
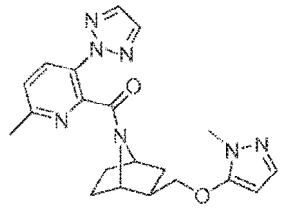
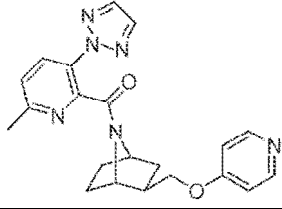
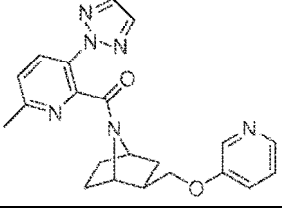
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
42			1277	253	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-etoxifenilo)metanona
43			222	92	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
44			400	104	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
45			79	59	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
46			111	10	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona

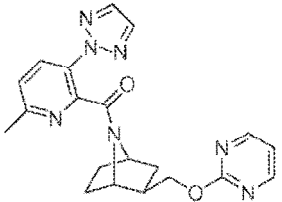
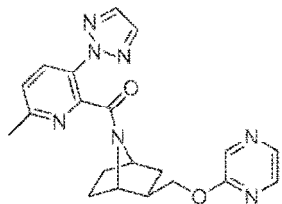
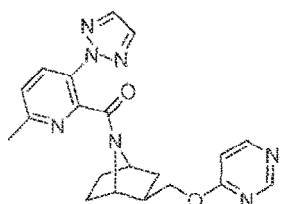
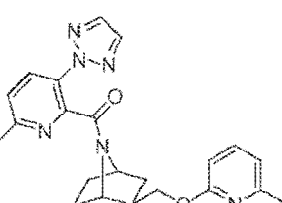
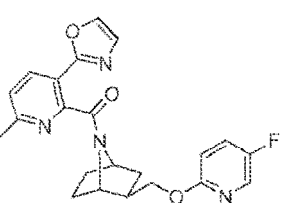
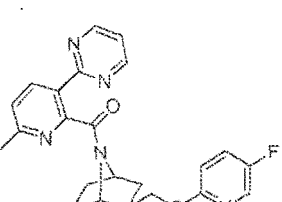
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
47		460		418	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
48		3900		4700	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
49		81	69	192	(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
50		460		4400	(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
51		974		1800	(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
52		350		2300	(+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

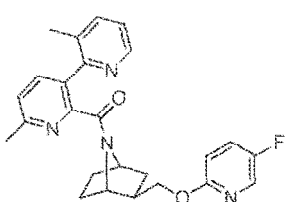
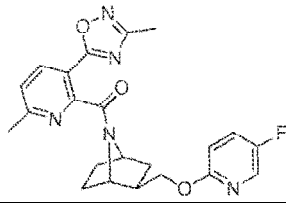
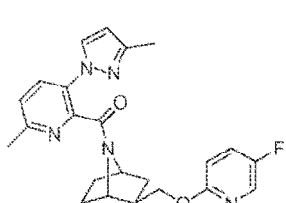
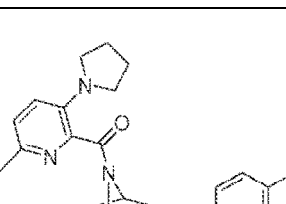
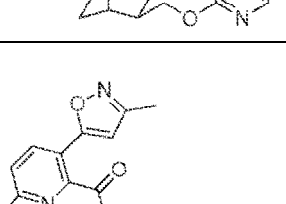
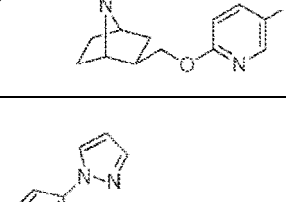
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
53		2200		> 10000	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridazina-3-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
54		3500		2200	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		119	150	202	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
56		> 10000		> 10000	(±)-(2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
57		1000		7300	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(piridina-4-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
58		88	117	2400	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-3-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
59		2600		4900	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		7800		> 10000	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirazina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
61		2800		> 10000	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-4-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
62		74	46	188	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
63		25	25	339	(±)-(2-(((5-aoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
64		18	24	81	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona

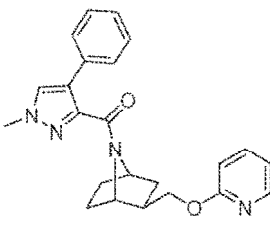
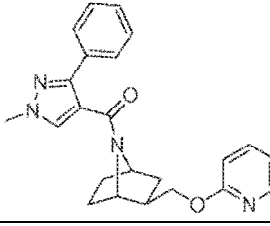
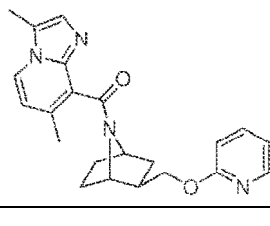
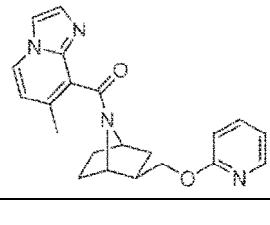
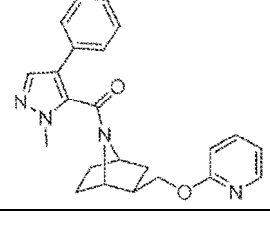
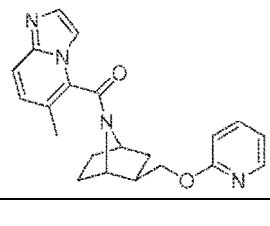
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
65		1440		6200	(+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
66		197	293	620	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
67		48	69	258	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona
68		27	22	576	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
69		40	64	174	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
70		88	62	624	(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona

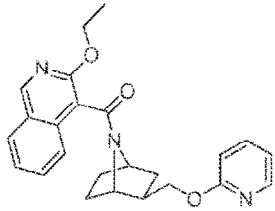
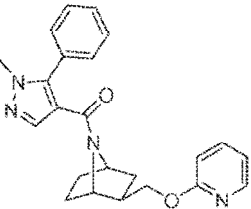
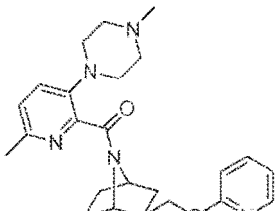
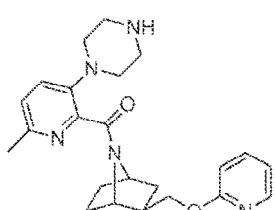
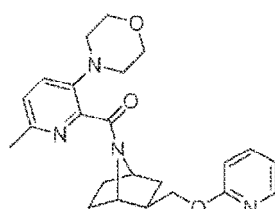
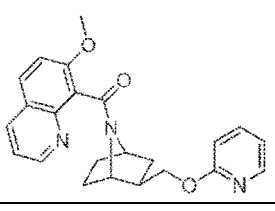
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
71		1200		3700	(+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
72		137	162	2400	(+)-(4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
73		278		7900	(+)-(3-(dimetilamo)-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
74		359		1700	(+)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
75		18	7	220	(+)-(7-etoxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
76		> 10000		> 10000	(+)-(3,6-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

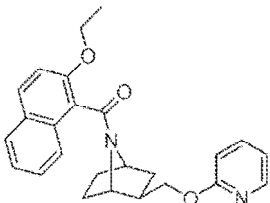
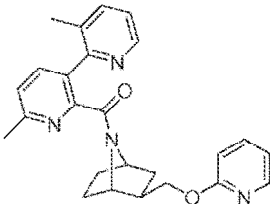
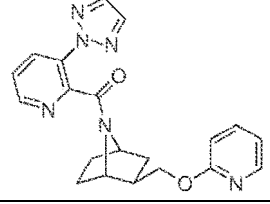
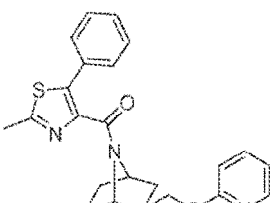
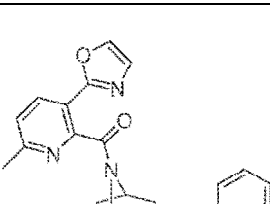
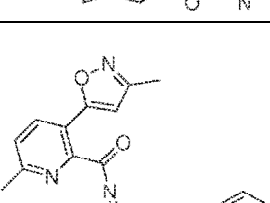
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
77		103	66	867	(±)-(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
78		418		3100	(±)-(1-metilo-3-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
79		2400		8500	(±)-((3,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
80		1100		> 10000	(±)-(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
81		916		2900	(±)-(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
82		> 10000		> 10000	(±)-((6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

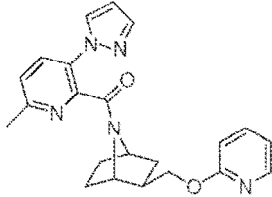
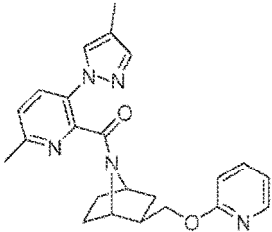
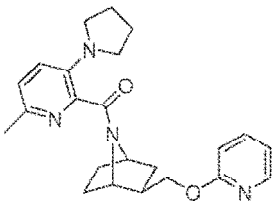
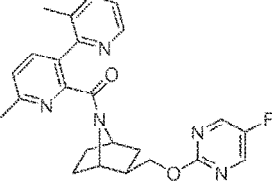
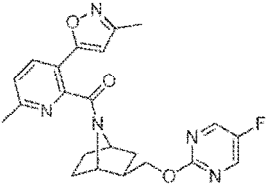
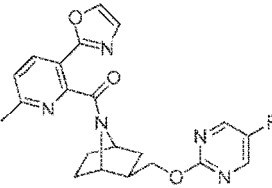
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
83		17	13	277	(+)-(3-etoxiisquinolina-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
84		2600		9700	(+)-(1-metilo-5-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)(-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
85		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
86		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(piperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
87		4200		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3 morfolinopiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
88		47	49	690	(+)-(7-metoxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

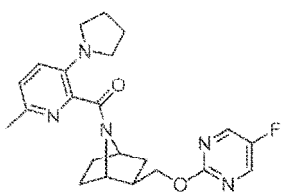
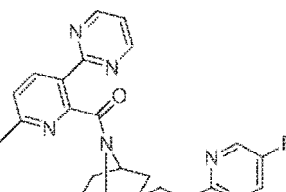
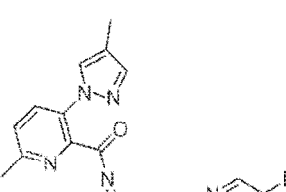
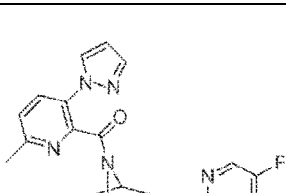
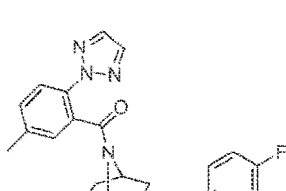
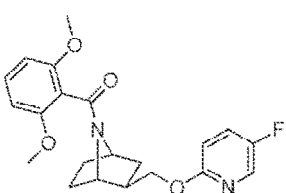
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
89		11	10	38	(±)-(2-etoxinaftaten-1-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
90		3000		> 10000	(±)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
91		624		3300	(±)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
92		20	11	218	(±)-(2-metilo-5-feniltiazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
93		40	73	836	(±)-(6-metilo-3-(oxazol-2-tilde)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
94		170	200	2100	(±)-(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

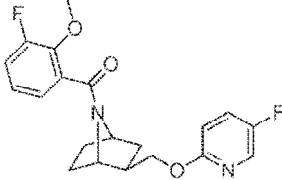
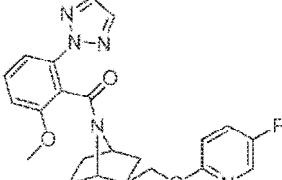
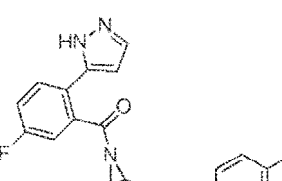
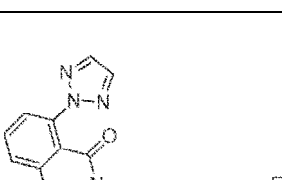
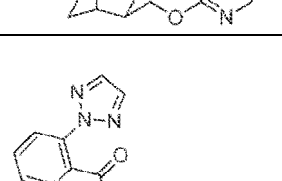
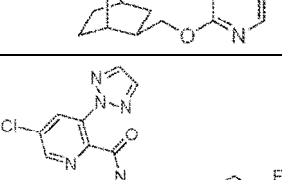
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
95		247		3700	(+)-(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
96		70	76	950	(+)-(6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
97		35	32	840	(+)-(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
98		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
99		1500		2900	(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
100		950		1800	(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona

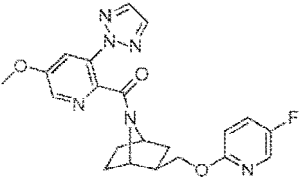
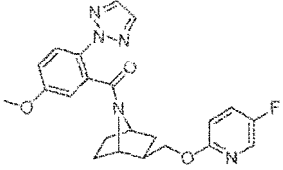
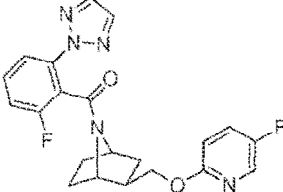
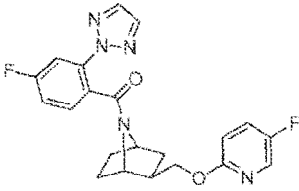
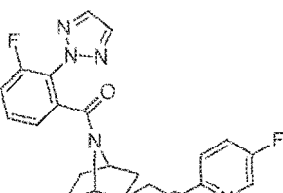
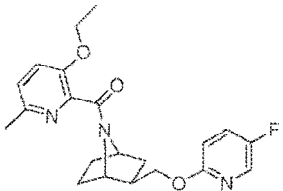
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
101		650		1200	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
102					(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
103		1700		3600	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metilo-1H)-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona
104		1100		4600	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona
105					(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
106		300		154	(±)-(2,6-dimetoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

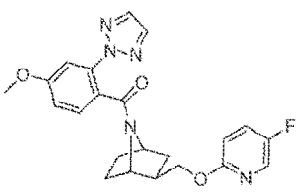
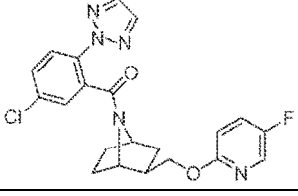
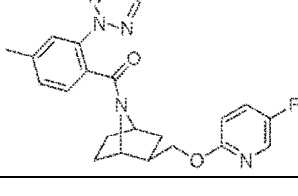
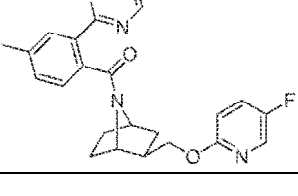
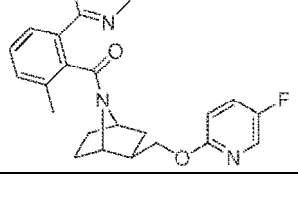
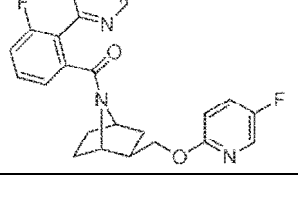
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
107		440		2200	(±)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
108		10	12	12	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
109		29	20	99	(±)-(5-fluom-2-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
110		54	67	94	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
111		19	19	198	(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
112		480		1000	(±)-(5-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

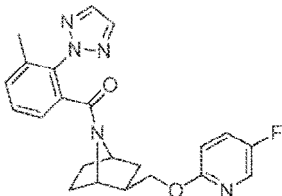
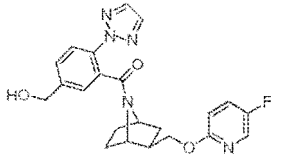
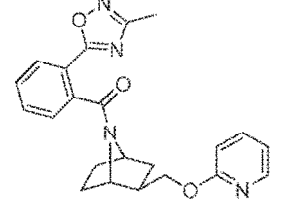
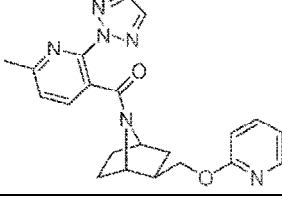
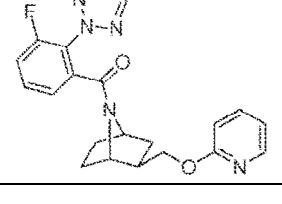
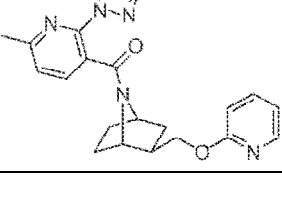
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
113		3400		4800	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
114		20	48	73	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)pbenilo)metanona
115		57	78	108	(±)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
116		142	250	315	(±)-(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
117		62	82	245	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
118		440		2200	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

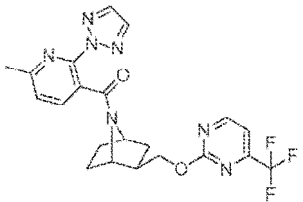
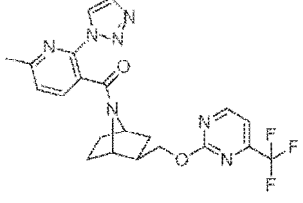
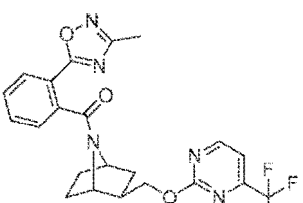
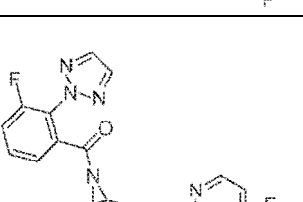
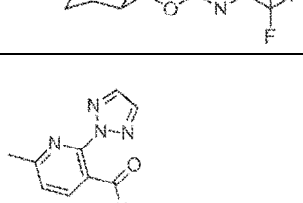
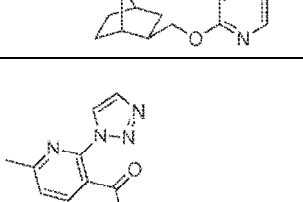
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
119		500		1300	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
120		15	14	124	(±)-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
121		78	68	340	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
122		118	154	1000	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo))fenilo)metanona
123		400		286	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo))fenilo)metanona
124		83	75	355	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

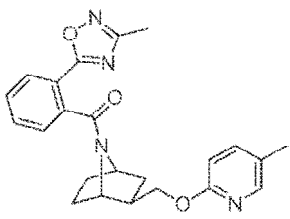
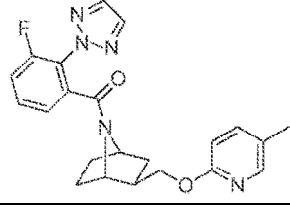
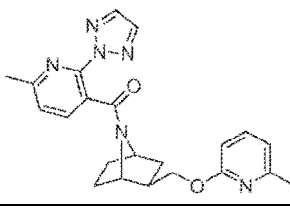
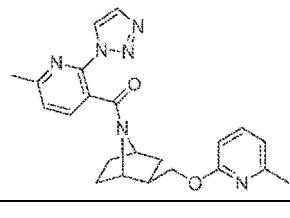
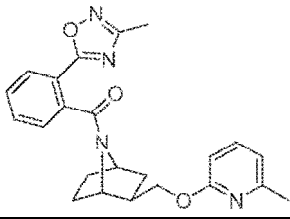
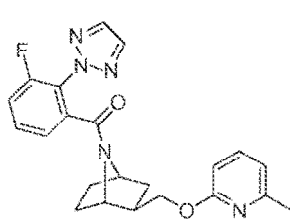
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
125		47	29	132	(±)-(2-(((5-fluoropirididin-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
126		23	27	231	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-(hidroximetilo)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
127			190	1100	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
128			5700	1000	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
129			190	1000	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
130			3700	7200	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

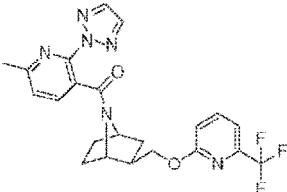
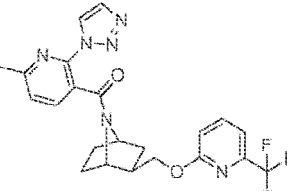
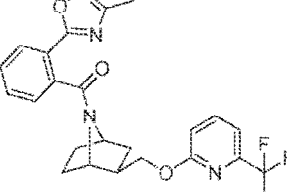
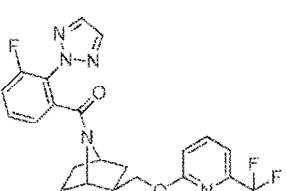
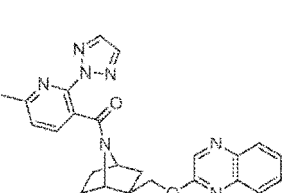
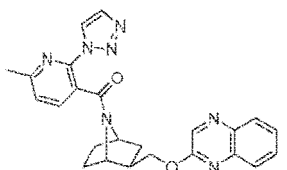
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
131			10000	10000	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
132			10000	7400	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
133			1400	950	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
134			1500	690	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
135			5400	3900	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
136			6800	1200	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

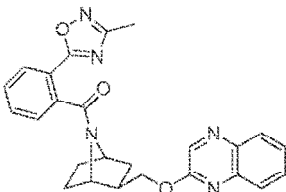
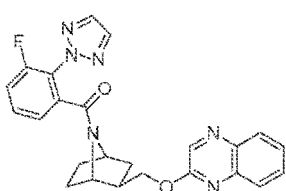
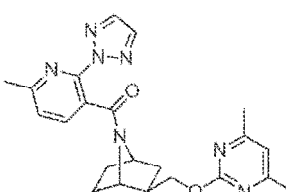
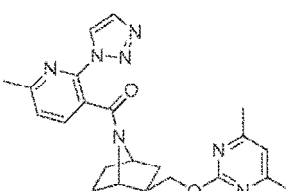
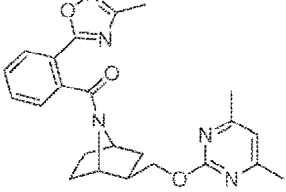
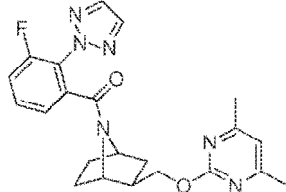
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
137			950	425	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
138			606	250	(t)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
139			4400	6500	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
140			3100	2300	(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
141			280	300	(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
142			207	300	(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

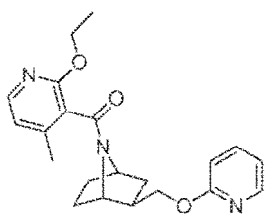
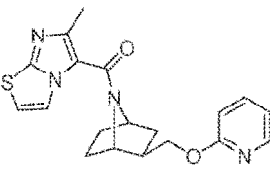
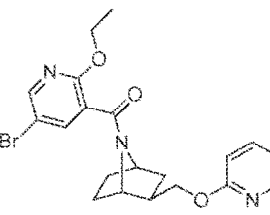
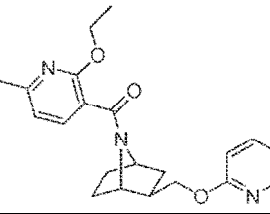
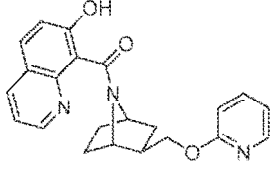
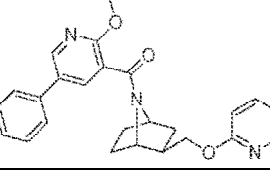
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
143			3900	4600	(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
144			3600	3200	(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
145			340	330	(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
146			180	196	(+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
147					(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
148			6300	3200	(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

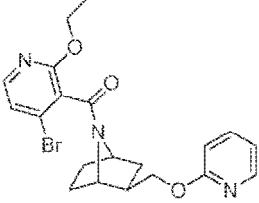
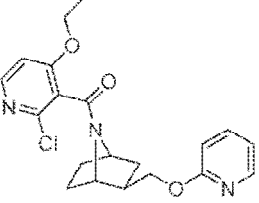
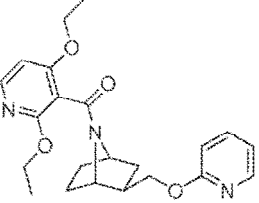
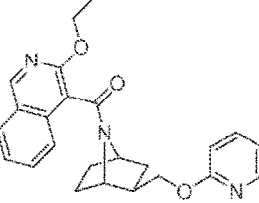
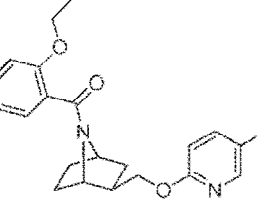
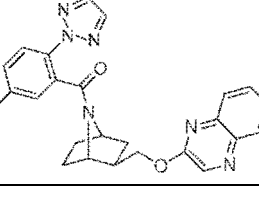
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
149			220	2000	(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
150			180	990	(+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
151			1000	1000	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona
152			1000	5900	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)metanona
153			1100	440	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)metanona
154			690	300	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

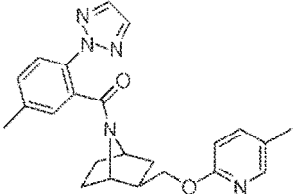
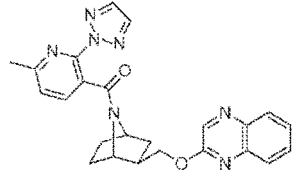
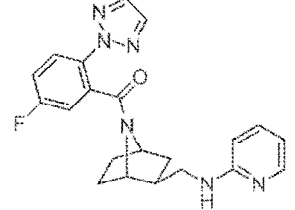
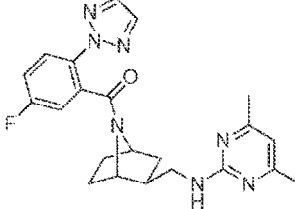
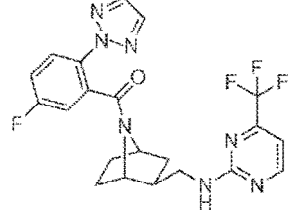
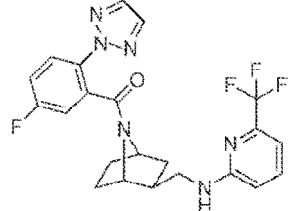
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
155		1570		3600	(±)-(2-etoxi-4-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
156		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
157		94	134	537	(±)-(5-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
158		2930		1780	(±)-(2-etoxi-6-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
159		262		786	(±)-(7-hidroxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
160		8700		> 1000 0	(±)-(2-etoxi-5-fenilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

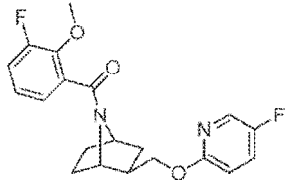
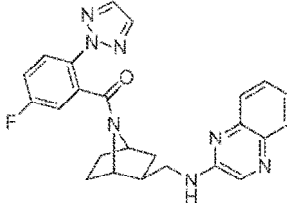
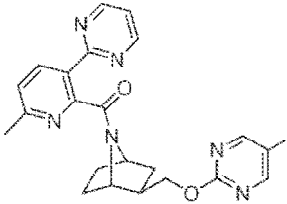
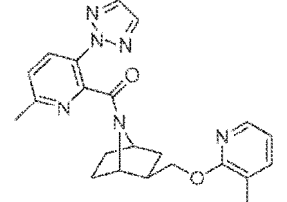
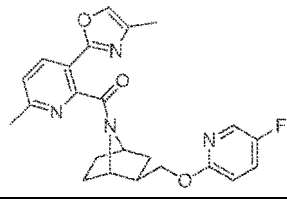
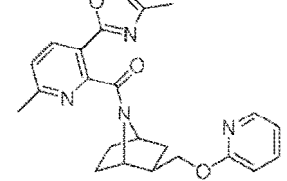
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
161		478		1450	(±)-(4-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
162		8500		> 10000	(±)-(2-cloro-4-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
163		150	153	150	(±)-(2,4-dietoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
164		9	7	195	(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)(1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
165			409	550	(±)-(2-etoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
166			107	1177	(±)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
167			9	14	(+)-5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
168			2300	7300	(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
169			9000	2526	(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
170			1965	512	(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
171			1935		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
172			686		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

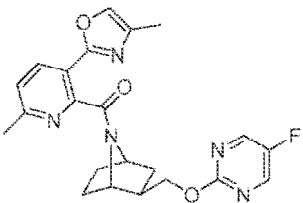
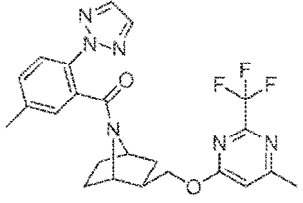
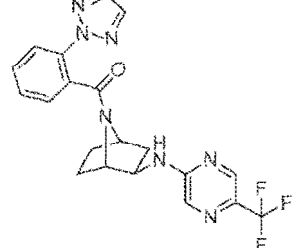
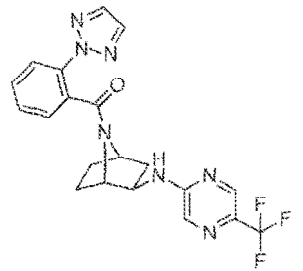
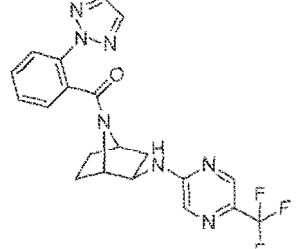
5

(continuación)

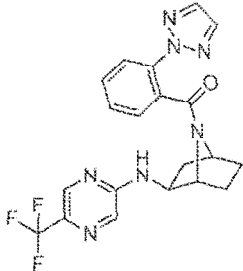
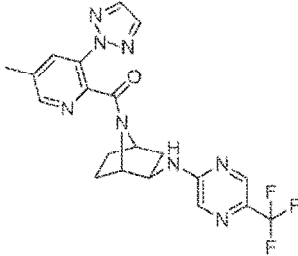
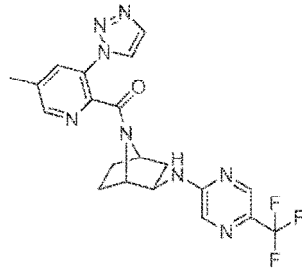
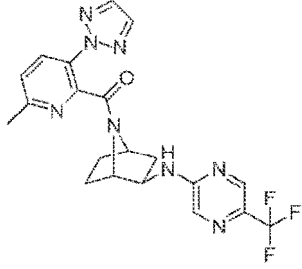
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
173		1260		3000	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
174		373		1000	(±)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
175		2500		4000	(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
176		119	150	202	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
177		535		4000	(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
178		964		> 1000 0	(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

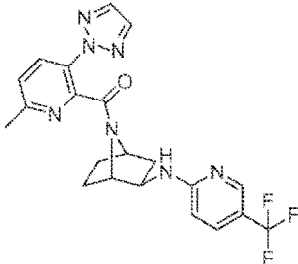
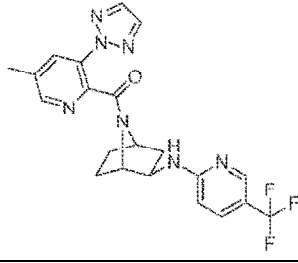
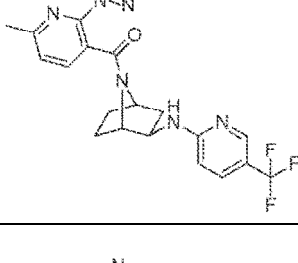
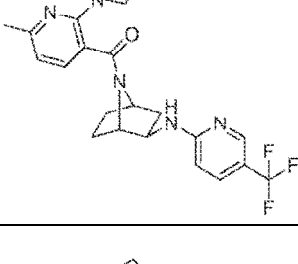
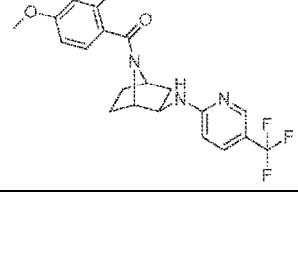
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
179		2400		5400	((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
180			33	32	(+)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilo-2-(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
181		35	28	728	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-(((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
182		47	38	1100	(+)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
183 A		> 1000 0		> 1000 0	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-(((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
183 B		35	28	728	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo) (1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
184		189	349	4100	(+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
185		1500		2700	(+)-(5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
186		134	164	1200	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

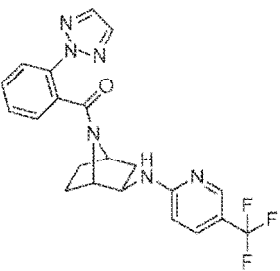
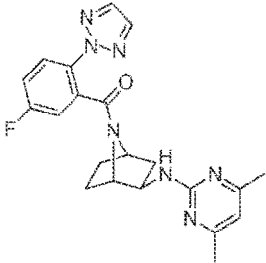
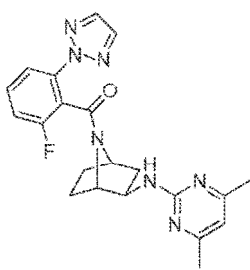
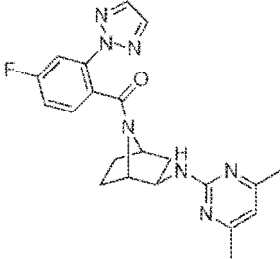
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
187		81	48	620	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
188		295		1500	(+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
189		766		1500	(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
190		589		1200	(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
191		257		8800	(+)-(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

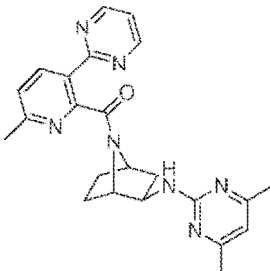
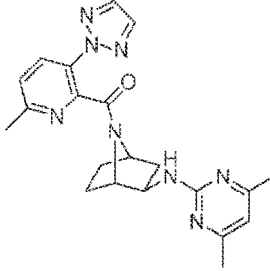
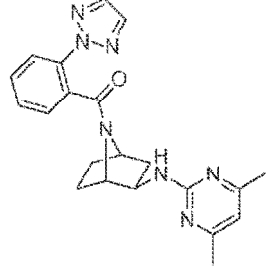
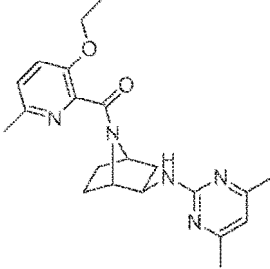
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
192		60	52	1500	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
193		2900		> 10000	(±)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)-amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
194		450		800	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
195		57	37	325	(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

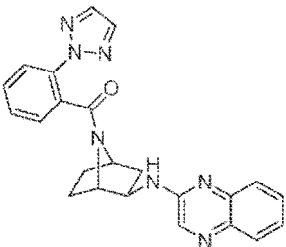
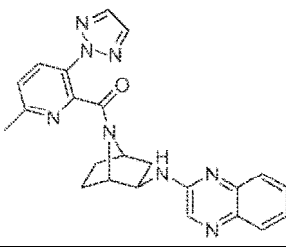
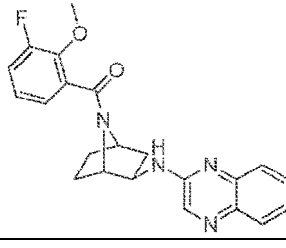
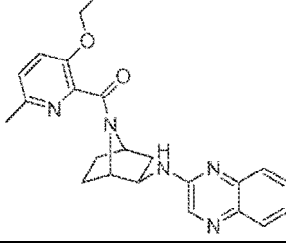
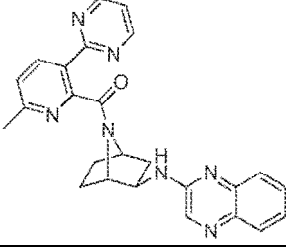
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
196		59	61	1500	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
197			9000	862	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
198			1411	704	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
199			1634	553	(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

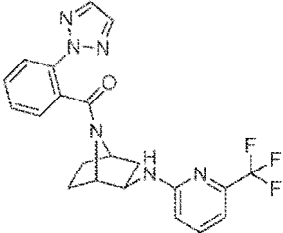
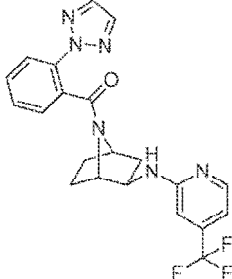
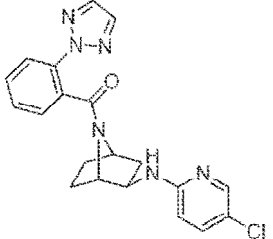
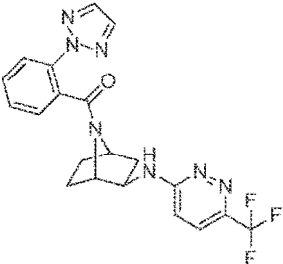
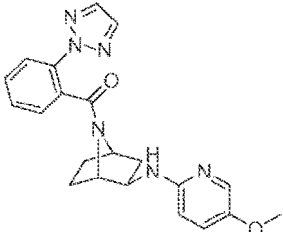
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
200		1100		552	(±)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
201		3700		1100	(±)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
202		760		444	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
203		> 1000 0		490	(±)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona

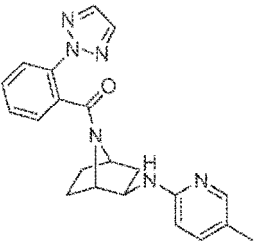
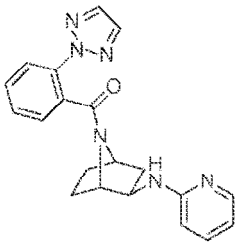
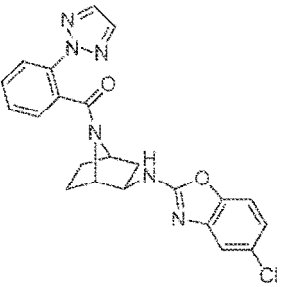
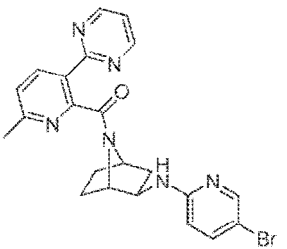
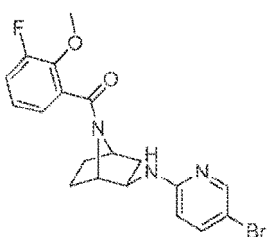
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
204		33	25	220	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
205		79	50	168	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
206		1200		1500	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
207		120	95	64	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
208		26	30	90	(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

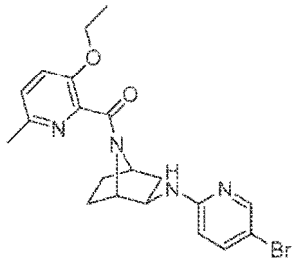
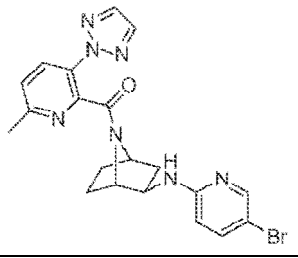
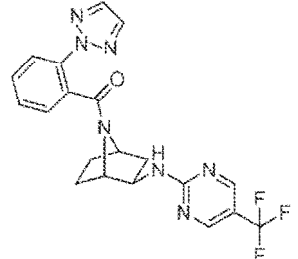
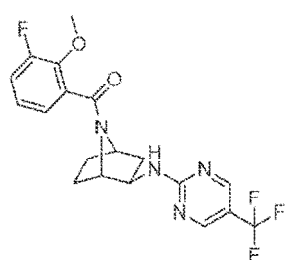
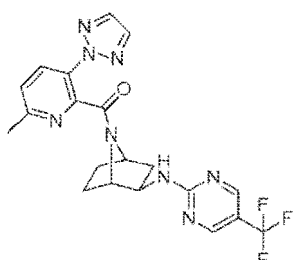
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
209		1100		736	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
210		211		128	(±)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
211		110	55	1800	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
212		734		4900	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
213		2800		7500	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

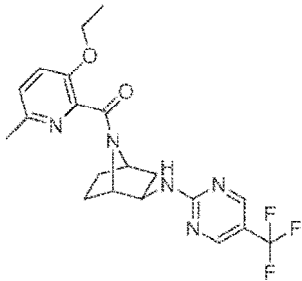
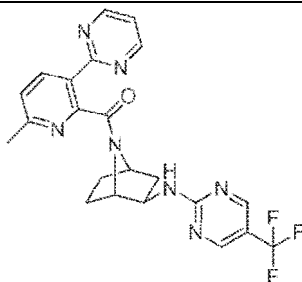
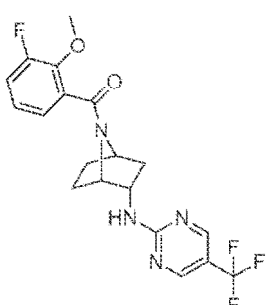
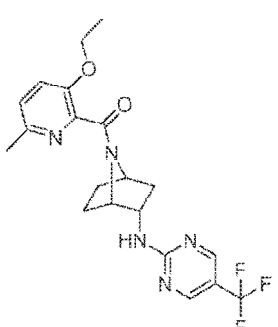
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
214		500		3100	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
215		1700		9000	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(piridina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
216		99	71	475	(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
217		59	40	770	(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
218		2700		6700	(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona

(continuación)

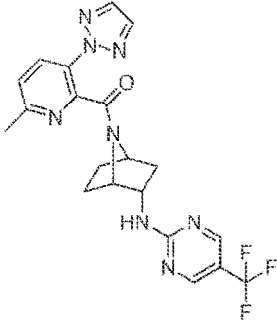
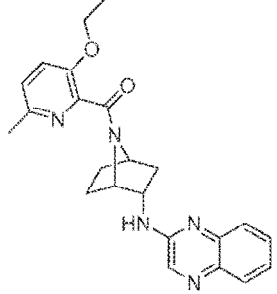
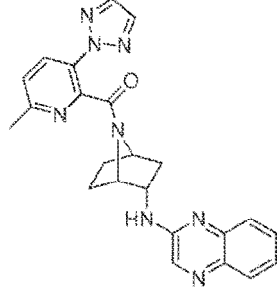
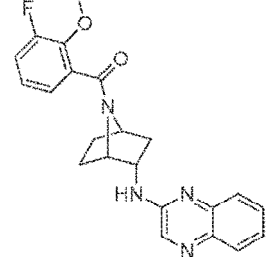
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
219		257		1700	(±)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
220		38	26	1100	(±)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
221		172	200	3300	(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
222		4800		> 10000	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
223		550		4000	(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
224		2500		7400	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
225		530		3300	(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
226		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
227		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

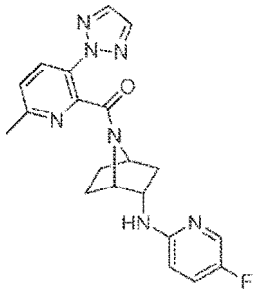
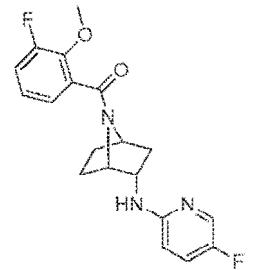
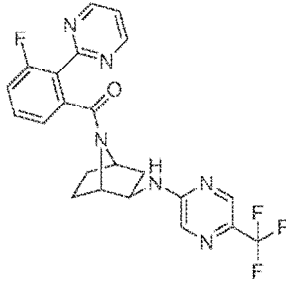
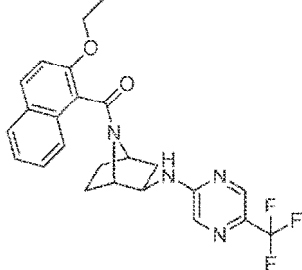
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
228		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
229		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
230		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
231		> 1000 0		> 1000 0	(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

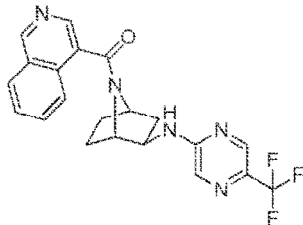
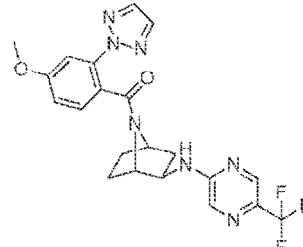
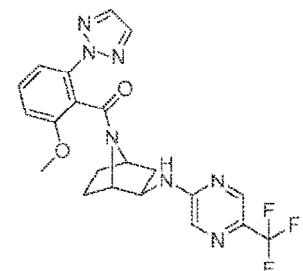
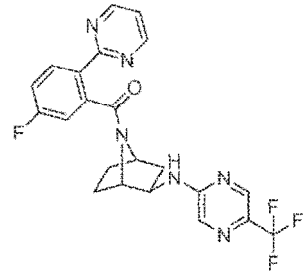
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
232					(±)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
233					(±)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-oxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
234					(±)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
235		> 1000 0		> 1000 0	(±)-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

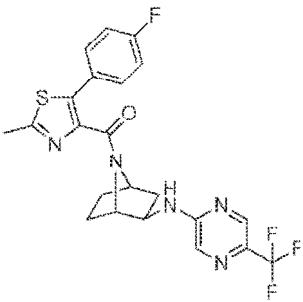
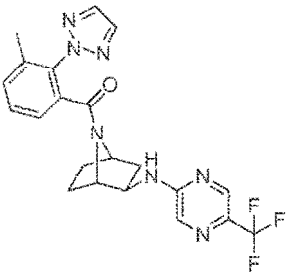
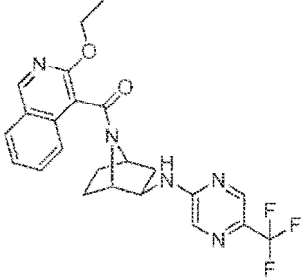
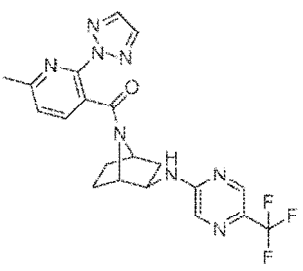
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
236		> 10000		> 10000	(±)-(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
237		> 10000		> 10000	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
238		15	15	763	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
239		22	19	490	(2-etoxinaftalen-1-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

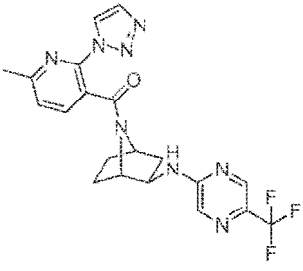
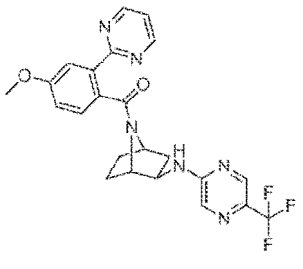
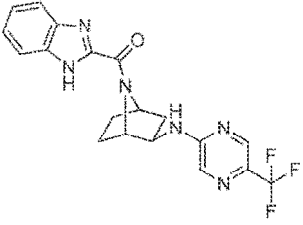
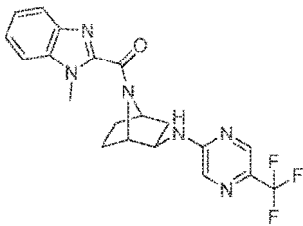
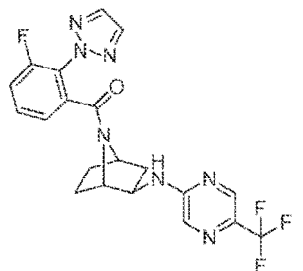
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
240		400		2100	isoquinolina-4-ilo ((1R, 2R, 4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
241		135	159	5100	(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
242		31	41	239	(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
243		35	45	725	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

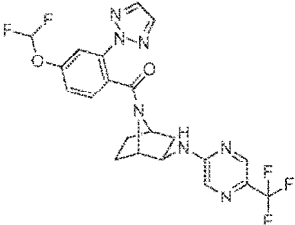
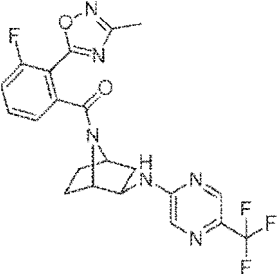
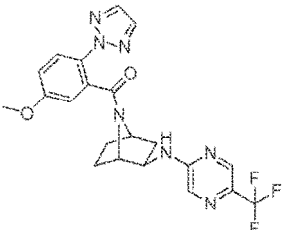
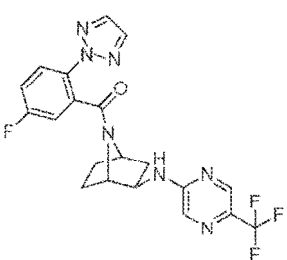
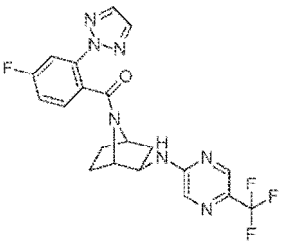
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
244		74	46	235	(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
245		10	7	288	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
246		30	17	1027	(3-etoxiisiquinolina-4-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
247		420		1130	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

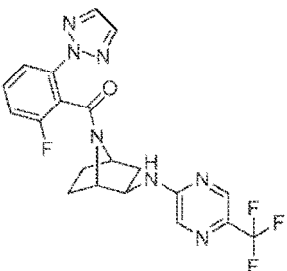
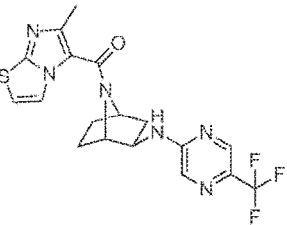
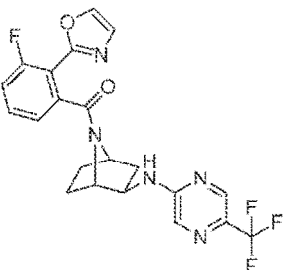
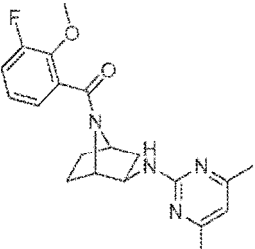
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
248		153	119	> 10000	(6-metilo-2-((1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
249		57	54	5600	(4-metoxi-2-((pirimidina-2-ilo)fenilx(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
250		5650		> 10000	(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
251		520		5300	(1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
252		45	27	1230	(3-fluoro-2-((2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

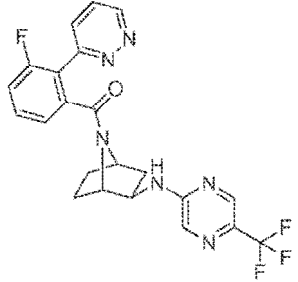
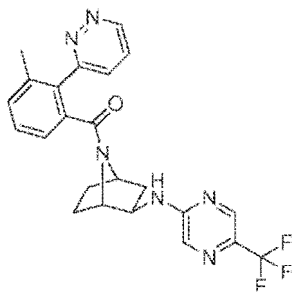
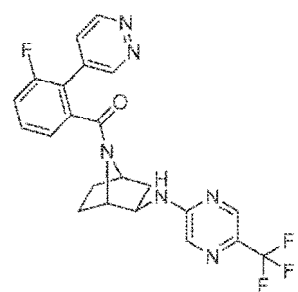
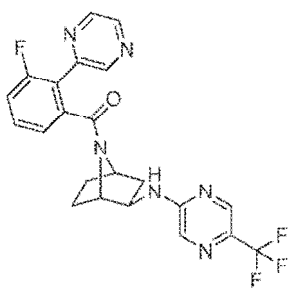
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
253		155	152	9600	(4-(difluorometoxi)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
254		23	20	377	(3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
255		32	29	265	(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
256		84	60	1100	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
257		85	102	3200	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

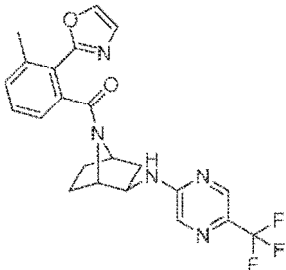
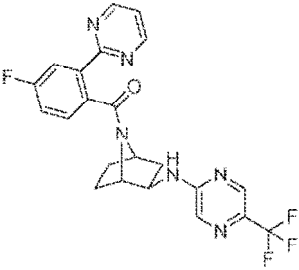
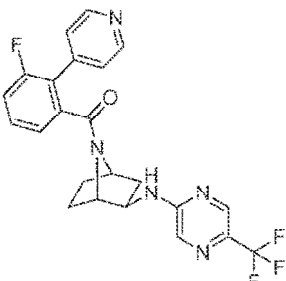
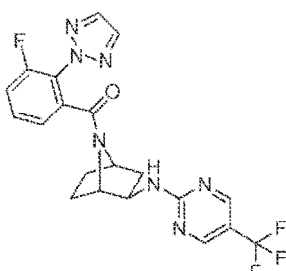
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
258		42	48	690	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
259		> 1000 0		> 1000 0	(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
260		14	10	519	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
261		> 1000 0		5000	(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona

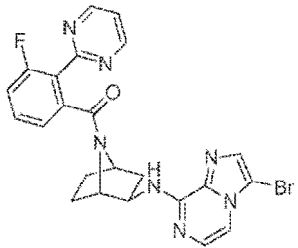
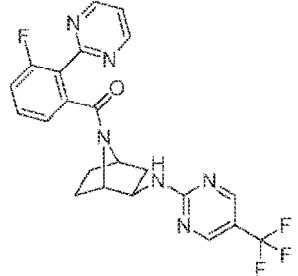
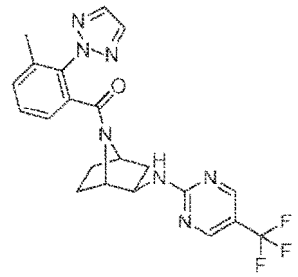
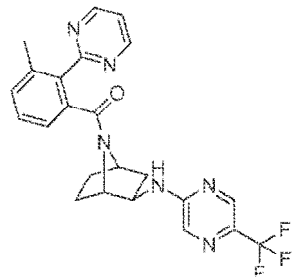
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
262		106	175	4200	(3-fluoro-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
263		44	41	1100	(3-metilo-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
264		1400		> 1000 0	(3-fluoro-2-(piridazina-4-ilo)fenilo)(1S,R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
265		20	23	188	(3-fluoro-2-(pirazina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

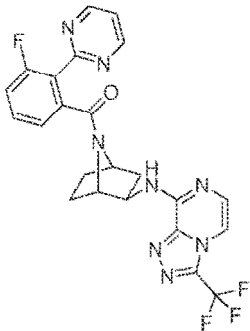
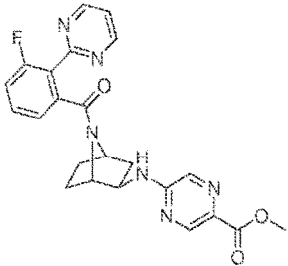
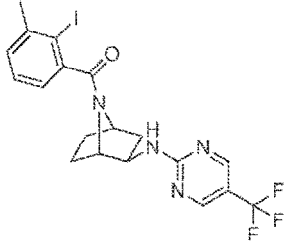
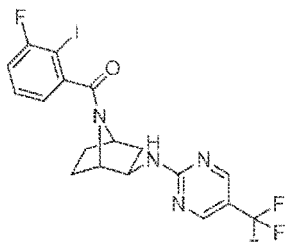
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
266		6	7	121	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
267		33	61	1700	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
268		450		3700	(3-fluoro-2-(piridina-4-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
269		48	111	1700	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
270		325		145	((1S,2R,4R)-2-((3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
271		41	42	2300	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
272		21	26	742	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
273		17	12	328	(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
274		> 10000		2560	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
275		> 10000		> 10000	metilo 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato
276		133	97	2500	(2-yodo-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
277		457		7400	(3-fluoro-2-yodofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

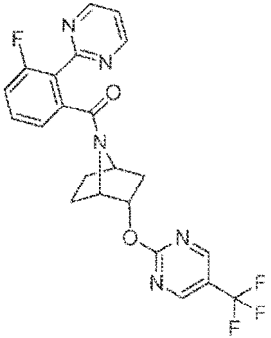
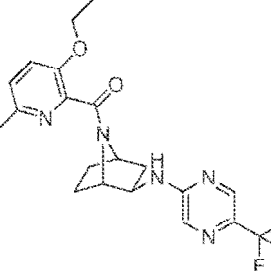
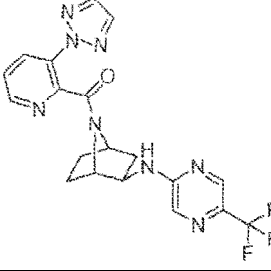
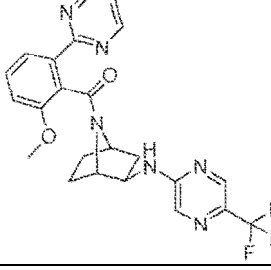
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
278		87	77	934	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
279		18	9	990	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
280		39	37	1300	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
281		21	17	1200	(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

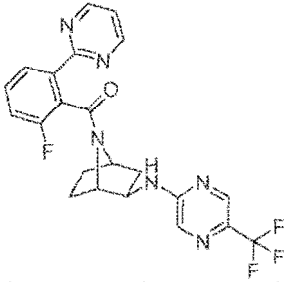
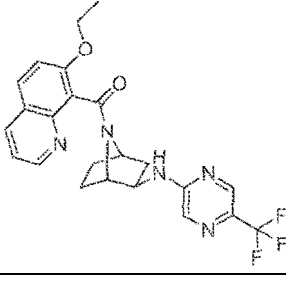
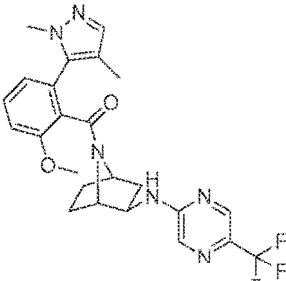
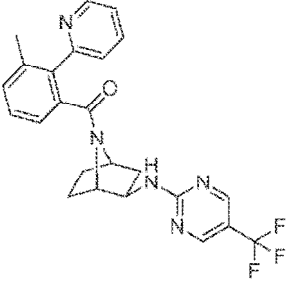
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
282		486		> 1000	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
283		14	9	417	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
284		29	27	1700	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)(1S,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
285		720		> 1000	(+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

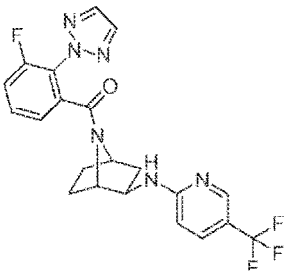
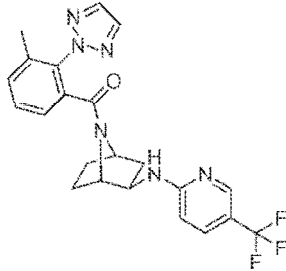
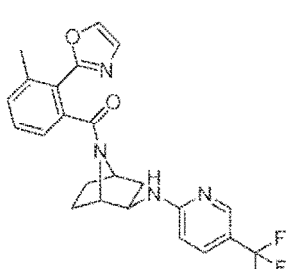
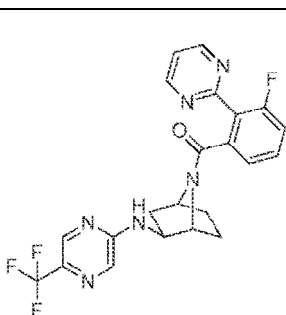
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
286		> 10000		> 10000	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
287		472		767	(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
288		94	128	1900	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
289		13	32	173	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
290		21	19	558	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
291		15	35	425	(7-etoxiquinolina-8-ilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
292		> 1000 0		> 1000 0	(2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metoxifenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
293		23	37	1100	(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

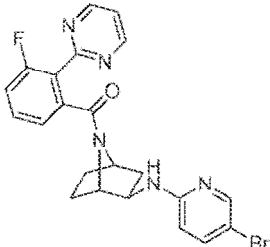
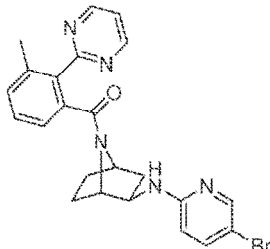
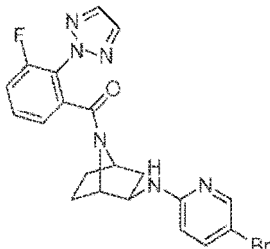
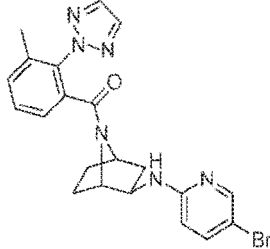
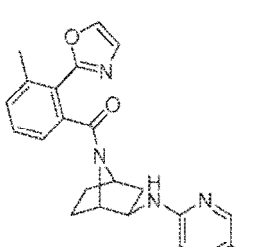
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
294		21	15	1200	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
295		9	8	257	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(1S,R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
296		5	6	114	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
297		402	> 1000 0	> 1000 0	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

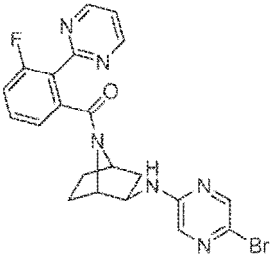
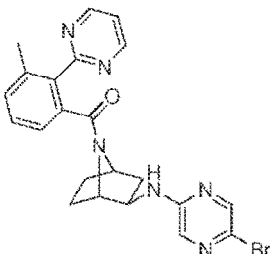
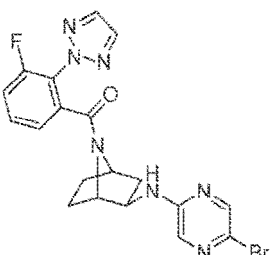
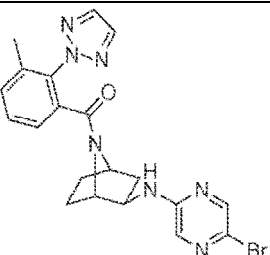
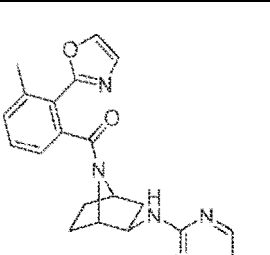
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
298		18	18	500	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
299		16	7	234	(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
300		9	9	93	(3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
302		5	5	188	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

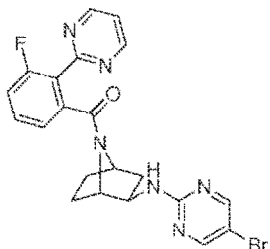
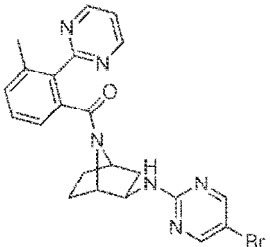
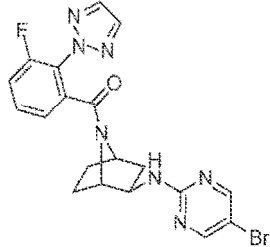
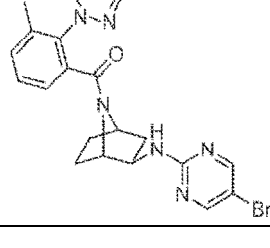
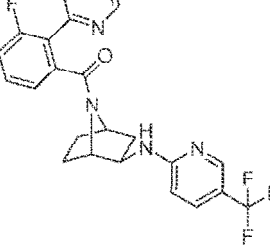
(continuación)

303		22	16	1300	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
304		12	16	455	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
305		24	12	980	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
306		11	4	396	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
308		6	4	173	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

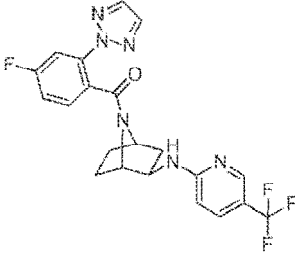
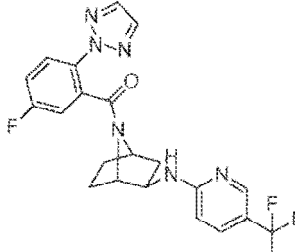
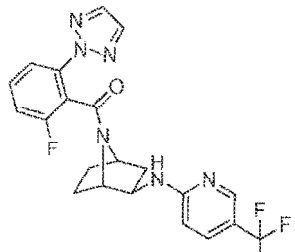
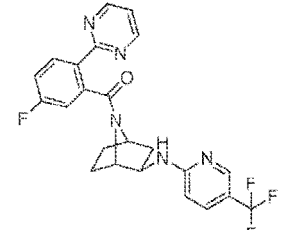
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
309		19	22	1100	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
310		9	7	381	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
311		17	21	1000	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
312		6	9	360	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
314		6	14	349	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona

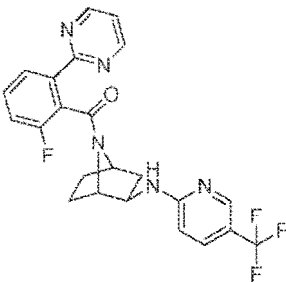
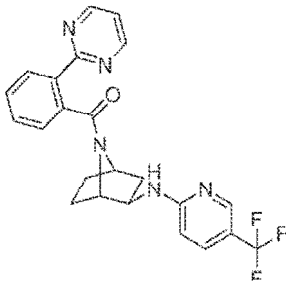
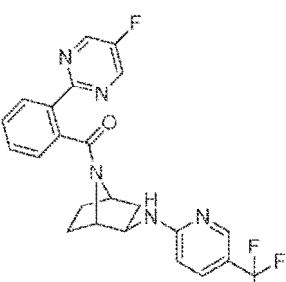
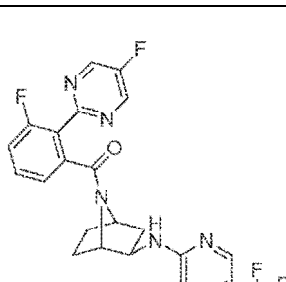
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
315		30	52	1850	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
316		20	59	796	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
317		31	70	1600	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
318		9	13	768	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
320		32	14	260	(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

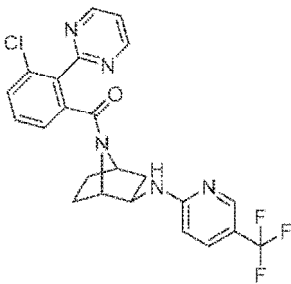
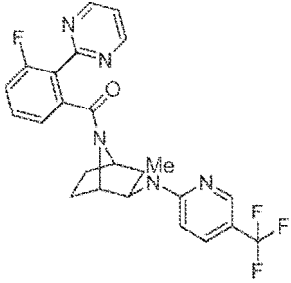
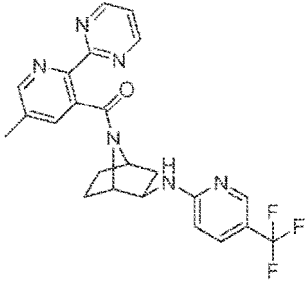
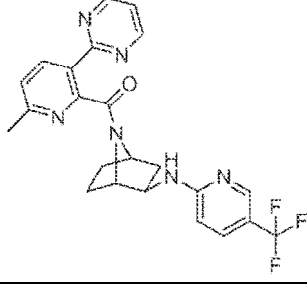
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
368		78	71	2600	(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
369		67	45	629	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
370		104	142	508	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
371		42	27	615	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

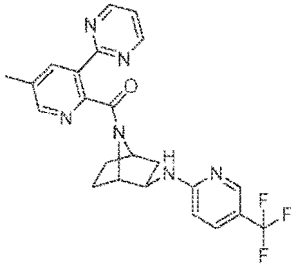
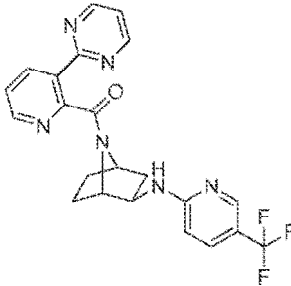
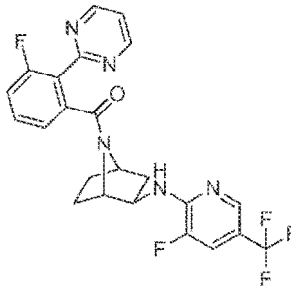
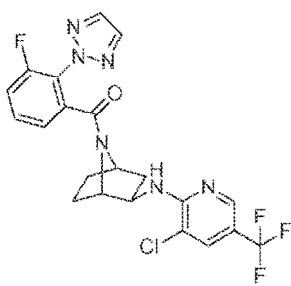
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
372		19	13	420	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
373		34	36	679	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
374		41	31	921	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
375		49	89	2200	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

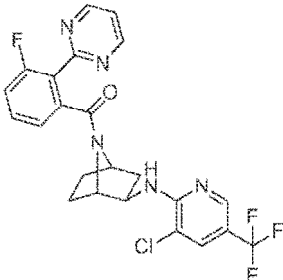
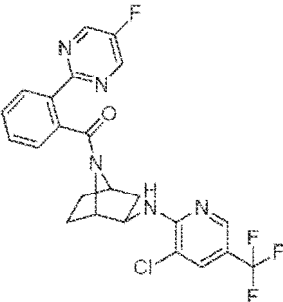
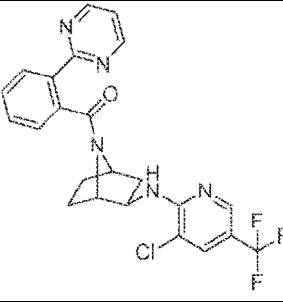
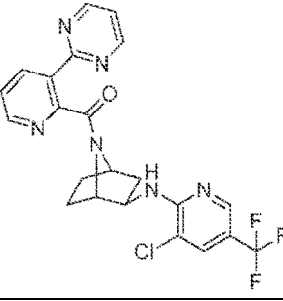
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
376		10	4	110	(3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
377		224	141	9000	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
378		310		> 10000	(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
379		25	24	336	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

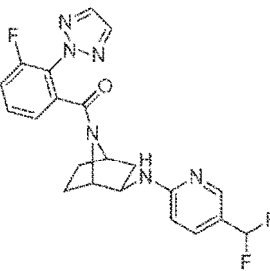
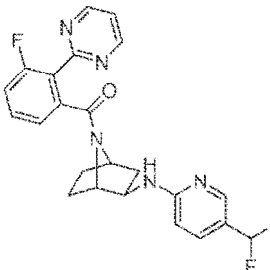
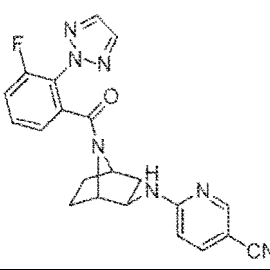
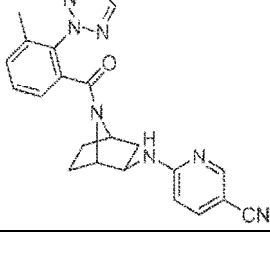
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
380		28	48	8500	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
381		25	25	790	(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
382		18	15	1100	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
383		33	16	767	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

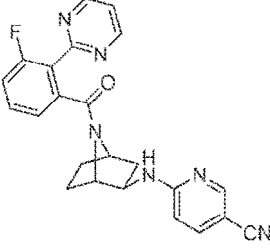
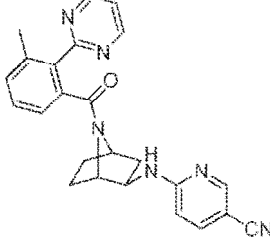
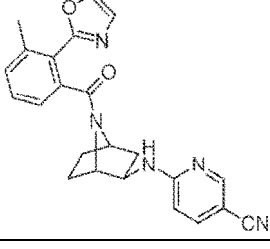
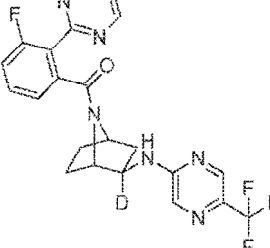
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
384		15	12	612	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
385		37	44	696	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
386		20	29	499	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(pirimidina)-2-ilo)fenilo)metanona
387		40	33	1100	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-(pirimidina)-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
388		130	118	1100	((1S,2R,4R)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
389		123	168	741	((1S,2R,4R)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina)-2-ilo)fenilo)metanona
390		1500	1400	> 1000 0	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)nicotinonitrilo
391		220	315	4400	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)nicotinonitrilo

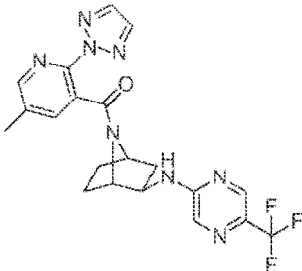
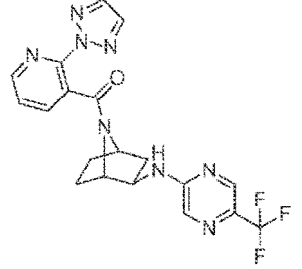
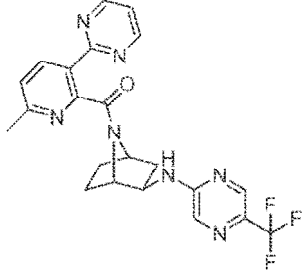
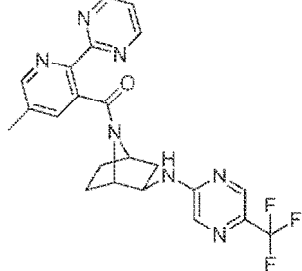
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
392		1000	1400	> 10000	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)nicotinonitrilo
393		500	323	8300	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)nicotinonitrilo
394		187	250	2100	6-(((1S,2R,4R)-7-(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoílo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)nicotinonitrilo
395		17	14	899	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-(2- ² H)-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

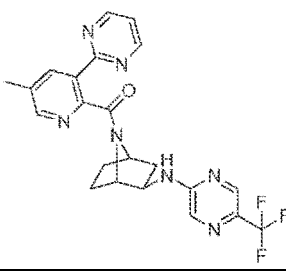
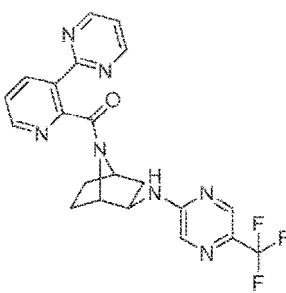
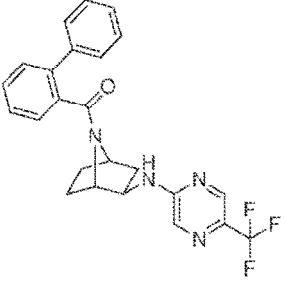
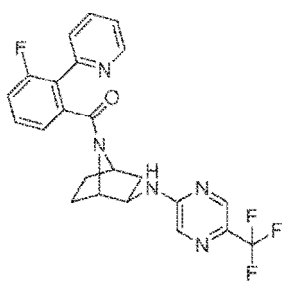
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
397		50	24	985	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
398		61	81	2100	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
399		10	9	300	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
400		27	19	571	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

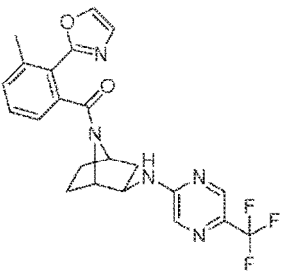
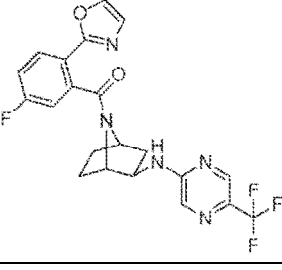
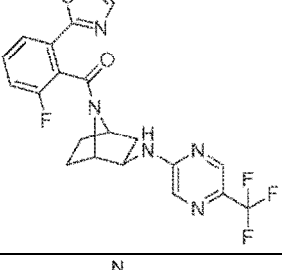
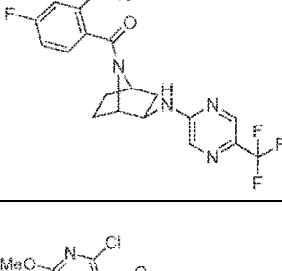
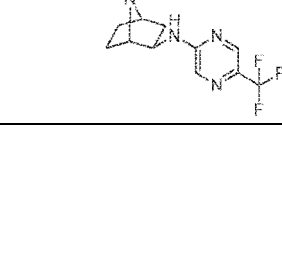
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
401		196	394	> 1000	(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
402		575		> 1000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
403		88	67	431	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
404		419		> 1000	(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

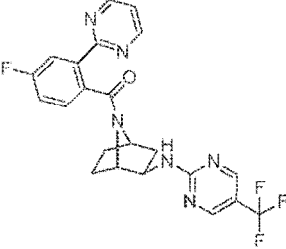
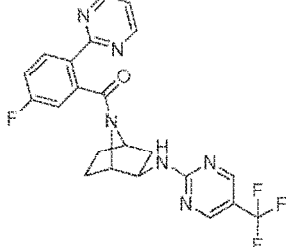
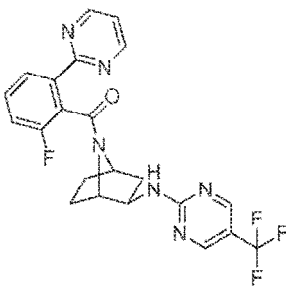
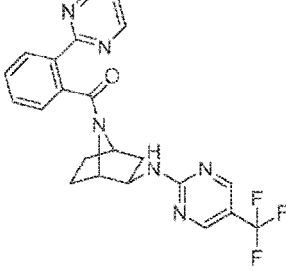
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
405		53	59	> 1000	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
406		59	44	972	(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
407		18	17	104	[1,1'-bifenilo]-2-ilo((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
408		12	19	150	(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

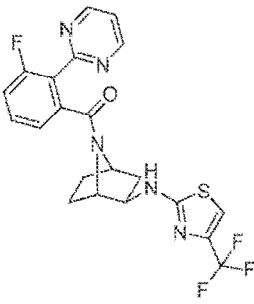
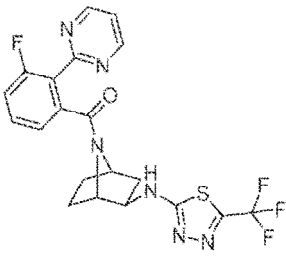
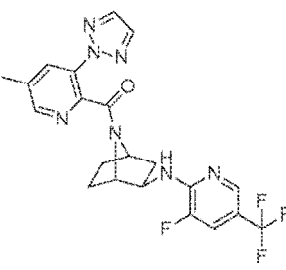
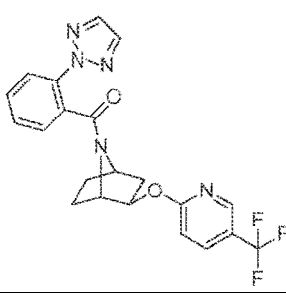
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
409		6	7	121	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
410		67	90	1000	(5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
411		53	31	622	(2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
412		126	329	4800	(4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
413		> 1000 0		> 1000 0	(2-cloro-6-metoxipiridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

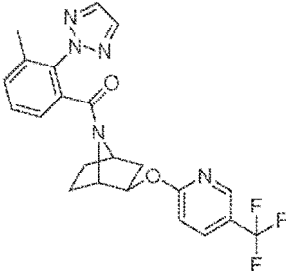
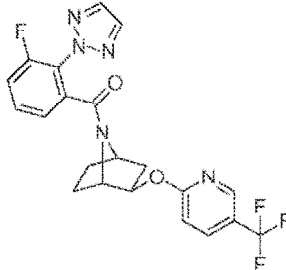
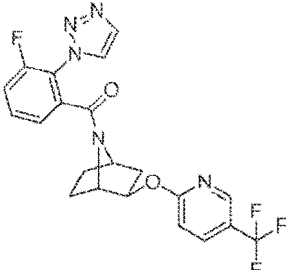
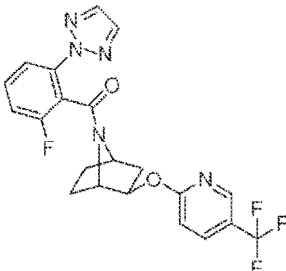
(continuación)

Ej. Nº.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
414		160	81	5800	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
415		102	70	2100	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
416		138	85	2100	(2-fluoro-6-(pirimid-2-ilo)fenilo ((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
417		52	41	1900	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
418		459		2500	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((4-(trifluorometilo)tiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
419		853		7400	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
420		100	114	884	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
421		205	154	4200	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

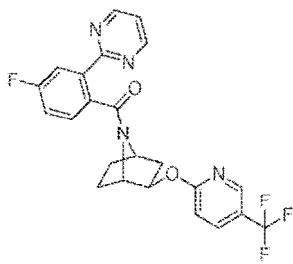
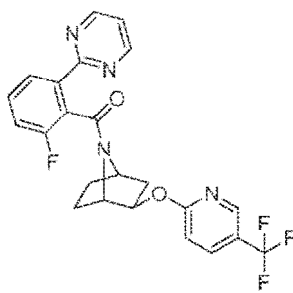
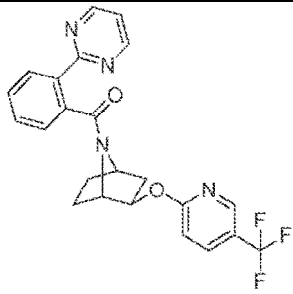
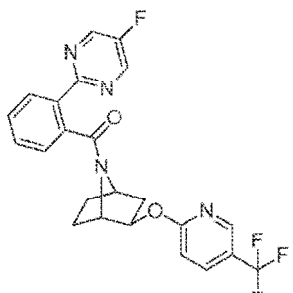
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
422		91	57	2150	(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
423		202	174	4867	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
424		2700		> 1000 0	(R/S)-(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
425		587		5100	(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

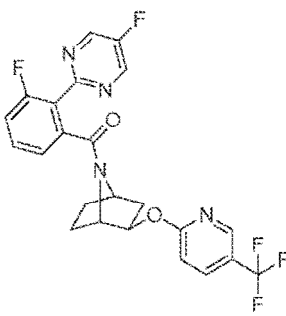
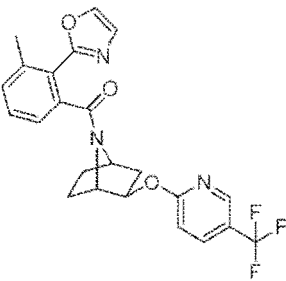
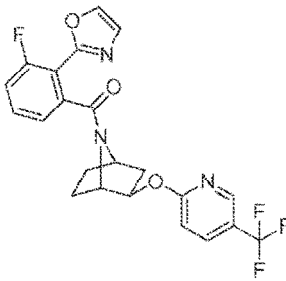
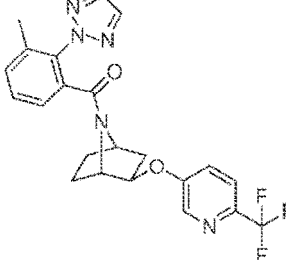
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
426		5400		> 10000	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
427		560		> 10000	(R/S)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
428		1100		> 10000	(R/S)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
429		77	120	6300	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
430		245	300	> 1000	(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
431		143	180	5100	(R/S)-(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
432		147	307	6000	(R/S)-(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
433		107	73	2500	(R/S)-(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

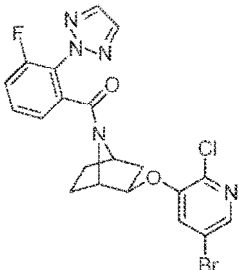
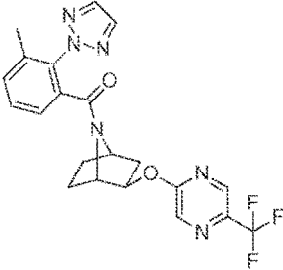
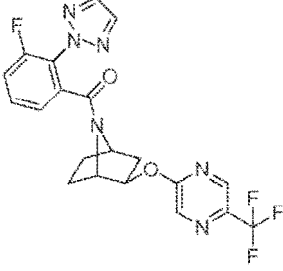
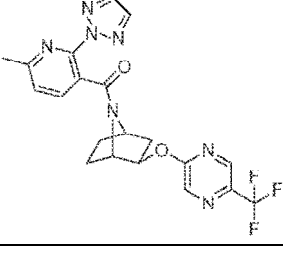
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
434		134	172	> 10000	(R/S)-(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
435		50	29	520	(R/S)-(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
436		143	116	3500	(R/S)-(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
437		> 10000		> 10000	(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
438		> 10000		> 10000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
439		> 10000		> 10000	(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
440		118	100	6000	(R/S)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
441		1500		> 10000	(R/S)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
442		349		1900	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-(quinoxalina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

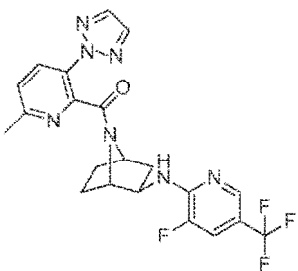
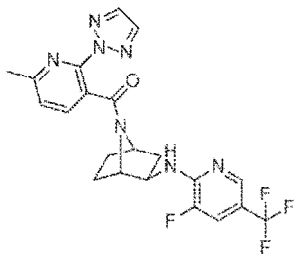
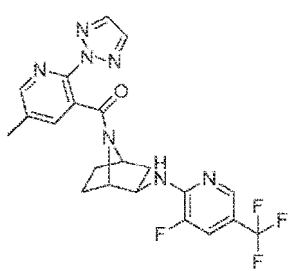
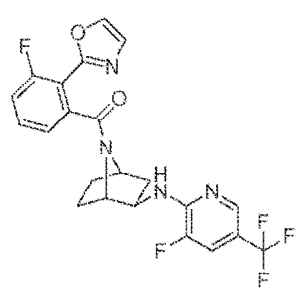
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
443		> 10000		> 10000	(R/S)-2-((5-bromo-2-cloropiridina-3-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo) medianona
444		165	237	4200	(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
445		460		> 10000	(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
446		4700		> 10000	(R/S)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

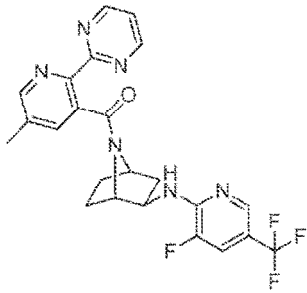
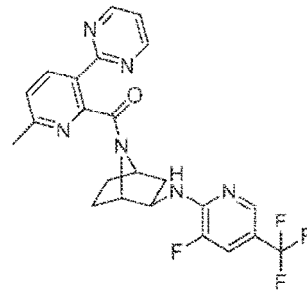
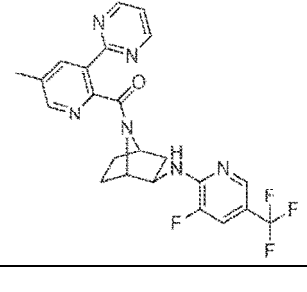
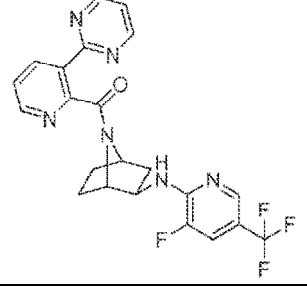
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
447		293		> 1000	(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo) metanona
448		41	33	666	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo) metanona
449		34	41	873	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo) metanona
450		14	32	340	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo) metanona

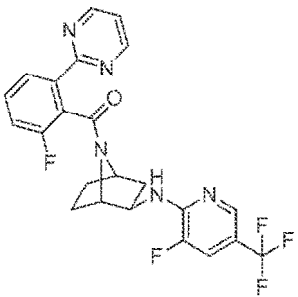
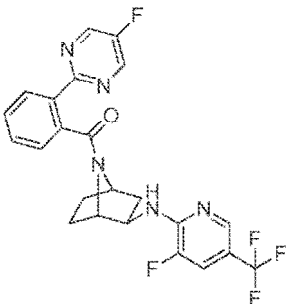
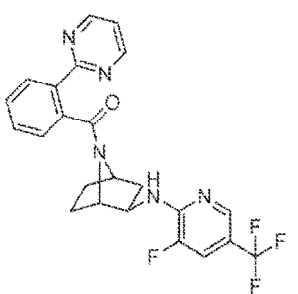
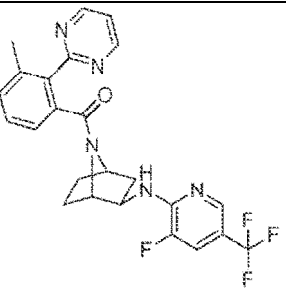
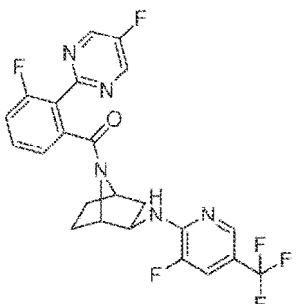
(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	Nombre compuesto
451		82	84	517	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)emino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-il)6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
452		176	223	437	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona
453		210	305	> 1000	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-il)5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona
454		18	23	590	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

(continuación)

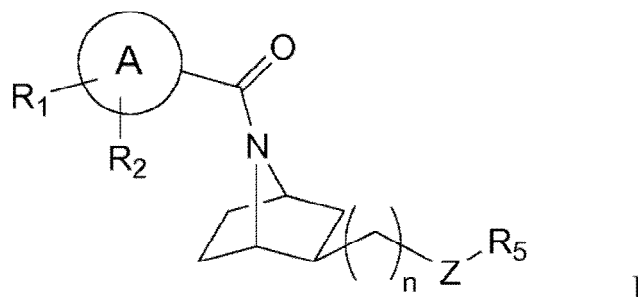
Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
455		464		> 10000	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona
456		68	48	454	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
457		55	98	9100	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
458		46	45	932	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

(continuación)

Ej. N°.	Compuesto	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	Nombre compuesto
459		26	71	530	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
460		52	41	1300	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
461		30	24	760	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
462		18	31	339	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
463		53	50	1900	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)(1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



o un enantiómero o diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; donde

el anillo A es fenilo, naftalenilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, furanilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazotiazolilo, bencimidazolilo o indazolilo;

R₁ es H, alquilo, alcoxi, hidroxiálquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo o dialquilamino, en donde fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo o morfolinilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo;

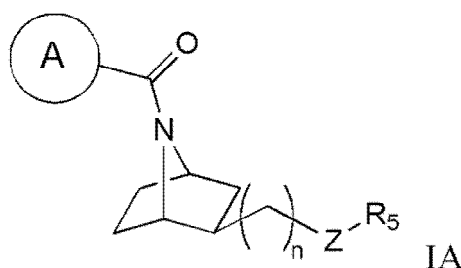
R₂ es H, alquilo, alcoxi, hidroxiálquileo o halo;

Z es NH, N-alquilo u O;

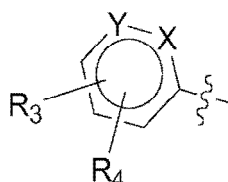
R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo o triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, alquilo carboxilato, alcoxi y halo; y n es 0 o 1,

donde "alquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena o un grupo hidrocarburo no aromático monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno .

2. Un compuesto de Fórmula IA:



o un enantiómero o diastereómero, tautómero o variante isotópica del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el anillo A es



donde

X es CR₆, N o NR₆;

Y es CR₇, N o NR₇;

R₆ es H, alquilo, alcoxi, OH, halo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo o tiofenilo, en donde triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, o tiofenilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo;

R₇ es H, alquilo, alcoxi o halo;

R₃ es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo, morfolinilo o dialquilamino, en donde fenilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirrolidinilo, tiofenilo o morfolinilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo;

R₄ es H, alquilo, alcoxi o halo;

o

R₆ y R₇, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo; o

R₃ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros; o

R₇ y R₄, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros;

Z es NH, N-alquilo u O;

R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzoxazolilo, imidazopirazinilo o triazolopirazinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, ciano, alquilo carboxilato, alcoxi y halo;

y

n es 0 o 1;

donde "alquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena o un grupo hidrocarburo no aromático monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno .

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A es fenilo o naftalenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en donde R₁ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, dialquilamino, pirazolilo, oxadiazolilo o tiofenilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en el que R₂ es H o halo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es NH o N-alquilo, por ejemplo N-CH₃.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₅ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que alquilo es trihaloalquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₅ es

(i) piridilo sustituido con trifluorometilo,

(ii) pirimidinilo sustituido con trifluorometilo,

(iii) pirazinilo sustituido con trifluorometilo, o

(iv) piridazinilo sustituido con trifluorometilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde n es 1.

11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es CR₆ e Y es CR₇.

12. El compuesto de la reivindicación 2 u 11, en el que R₆ es H, alquilo, alcoxi, OH o halo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 u 11 a 12, cuando R₇ es H

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 u 11 a 12, cuando R₇ es alquilo, alcoxi, o halo.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 11 a 14, en el que R_3 es H, alquilo, alcoxi, hidroxialquileo, OH, halo, fenilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 u 11 a 15, en el que R_4 es H.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 u 11 a 15, en el que R_4 es alquilo, alcoxi o halo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

5

10

15

20

25

30

35

40

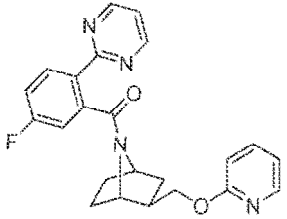
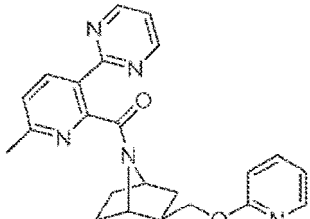
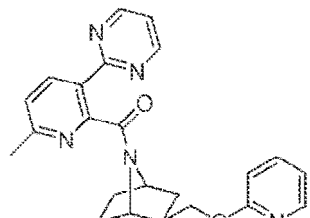
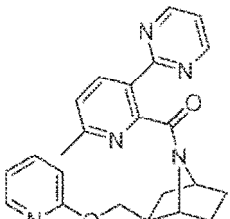
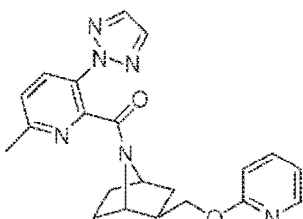
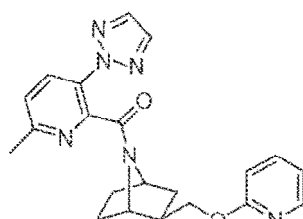
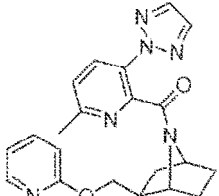
45

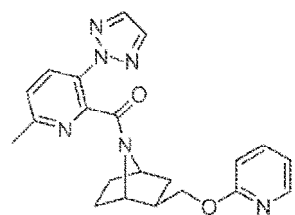
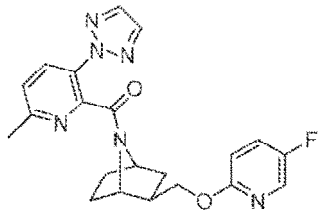
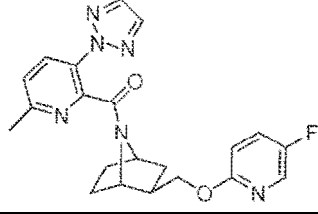
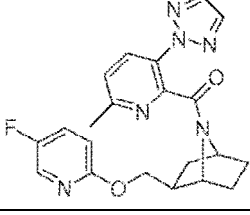
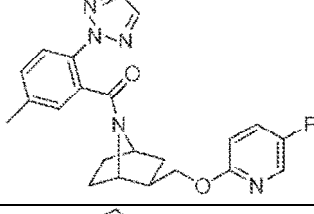
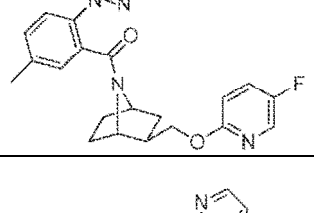
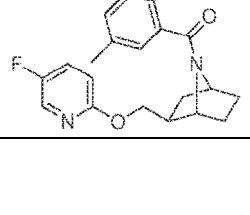
50

55

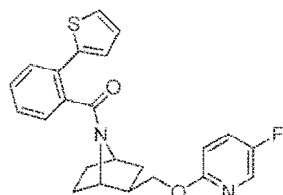
60

65

5		(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S*,2R*,4R*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R*,2S*,4S*)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1R,2S,4S)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

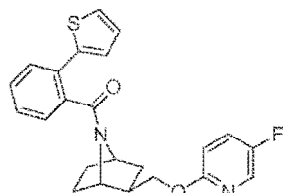
5		(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
20		
25		((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
30		
35		((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
40		
45		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
50		
55		((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
60		
65		((1R,2S,4S)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

5



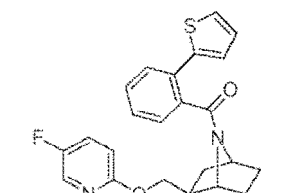
(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona

10



((1S*,2R*,4R*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona

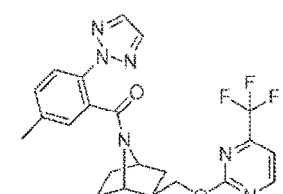
15



((1R*,2S*,4S*)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona

20

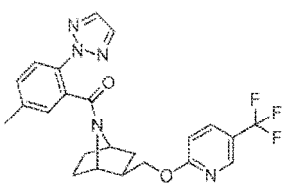
25



(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

30

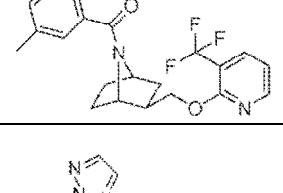
35



(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

40

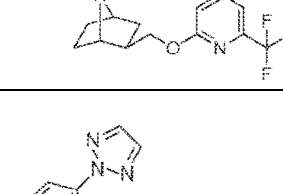
45



(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

50

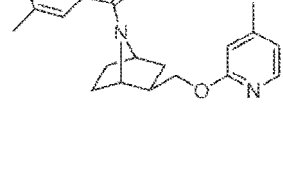
55



(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

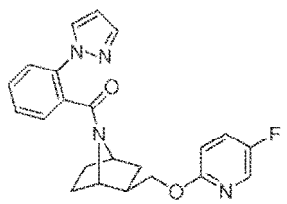
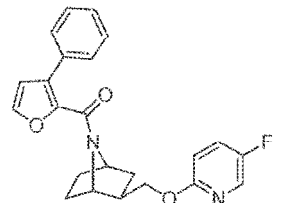
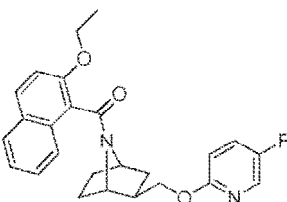
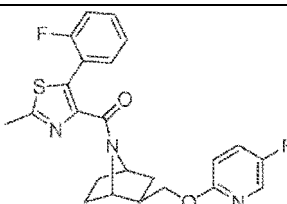
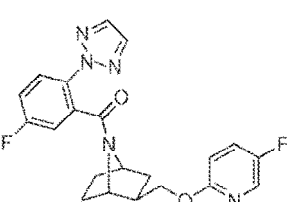
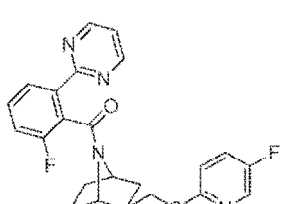
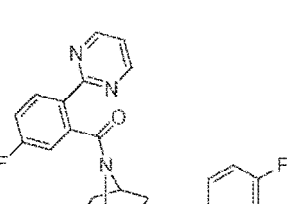
60

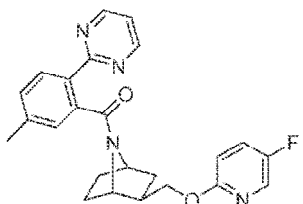
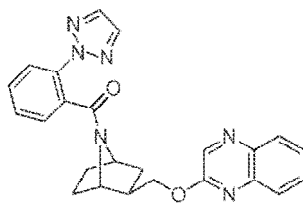
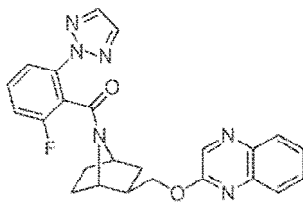
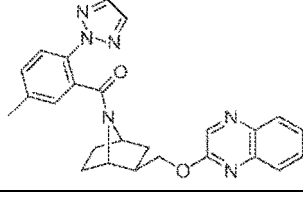
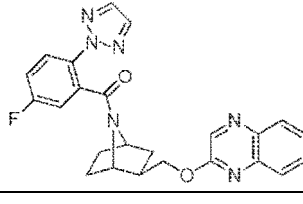
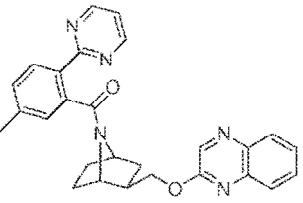
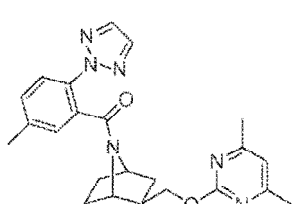
65

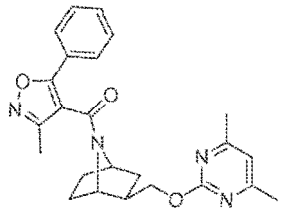
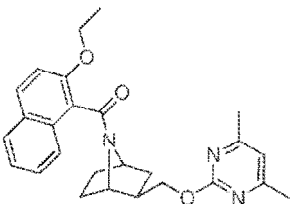
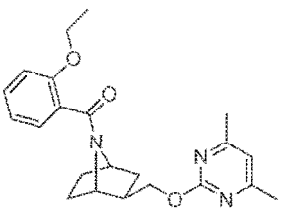
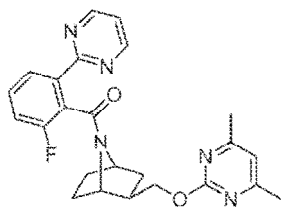
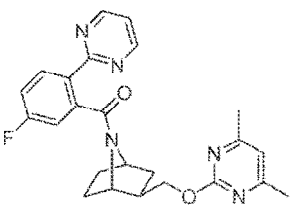
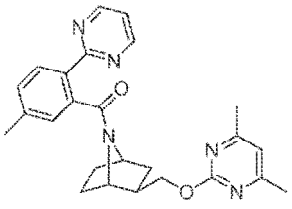
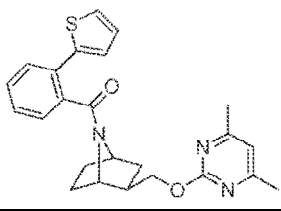


(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15		(±)-(2-(((3,6-dimetilpirazina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
20		(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((3-(trifluorometilo)quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
25		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(quinolina-8-ilo)metanona
40		(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(naftalen-1-ilo)metanona
45		(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilnaftalen-1-ilo)metanona

5		(±)-2-((1H-pirazol-1-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(±)-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fenilfuran-2-ilo)metanona
20		
25		(±)-2-(2-etoxinaftalen-1-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		(±)-5-(2-fluorofenilo)-2-metilthiazol-4-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		
40		(±)-5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
45		
50		(±)-2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		
60		(±)-5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo))fenilo)metanona
10		
15		(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(±)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-yoxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(±)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(±)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(±)-(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

5		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-5-fenilisoxazol-4-ilo))metanona
10		
15		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-etoxinaftalen-1-ilo)metanona
20		
25		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-etoxifenilo)metanona
30		
35		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
40		
45		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
50		
55		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
60		
65		(+)-2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(tiofen-2-ilo)fenilo)metanona

5		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15		(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
20		(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
25		(+)-(2-(((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
30		(+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridazina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

10

15

20

25

30

35

40

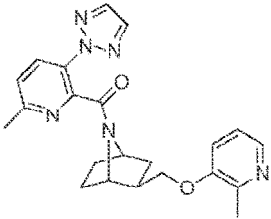
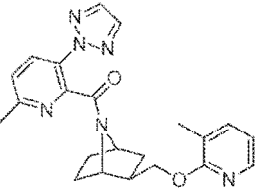
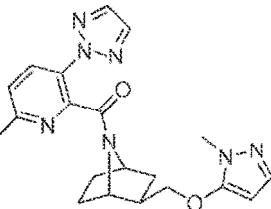
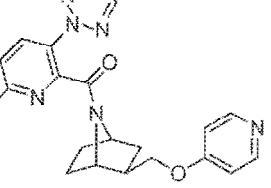
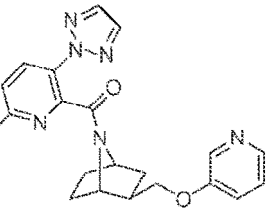
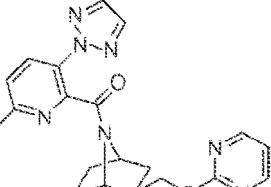
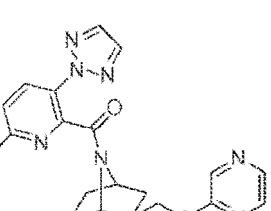
45

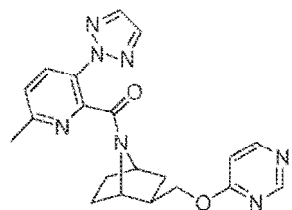
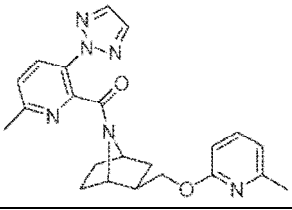
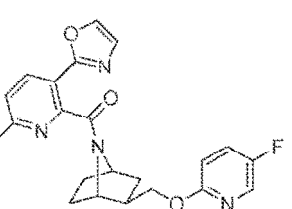
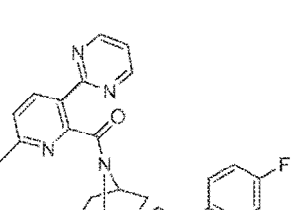
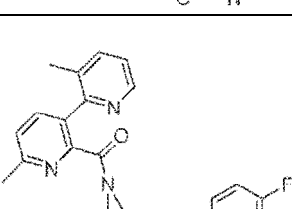
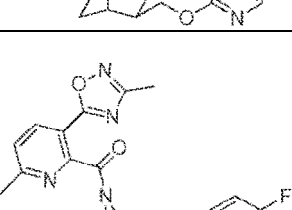
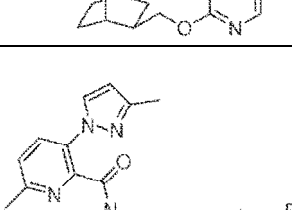
50

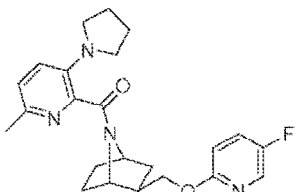
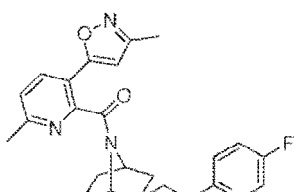
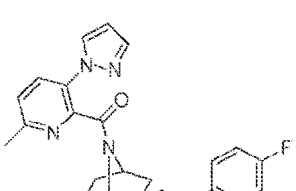
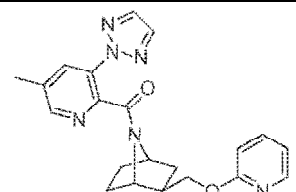
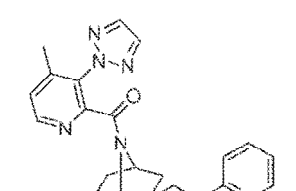
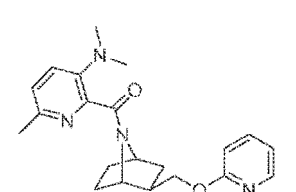
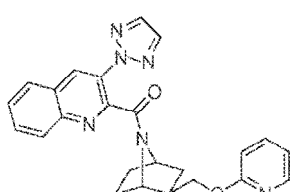
55

60

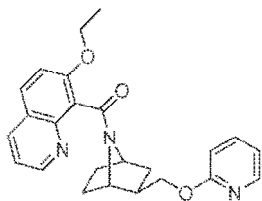
65

	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H)-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)(piridina-2-ilo)(2-(((piridina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((piridina-3-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((pirazina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((pirimidina-4-ilo)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
30		
35		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
40		
45		(+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
60		
65		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilo-1H)-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona

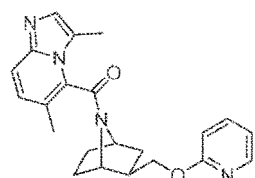
5		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
10		
15		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
20		
25		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona
30		
35		(±)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(±)-(4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(±)-(3-(dimetilamino)-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		(±)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)quinolina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5



(+)-(7-etoiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

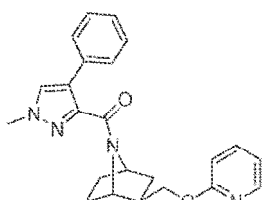
10



(+)-(3,6-dimetilimidaxo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

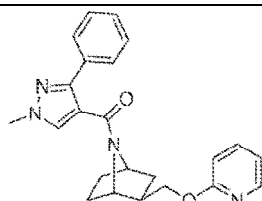
15

20



(+)-(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

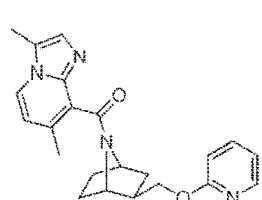
25



(+)-(1-metilo-3-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

30

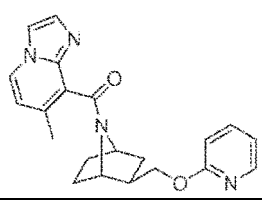
35



(+)-((3,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

40

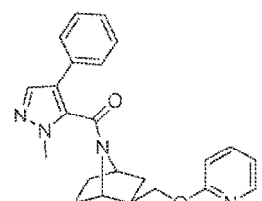
45



(+)-(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

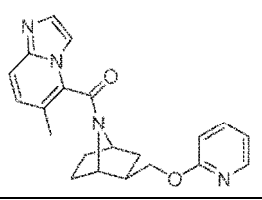
50

55



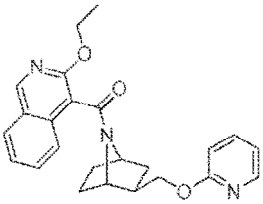
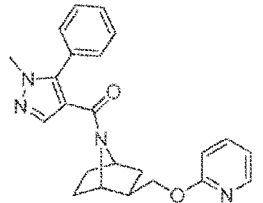
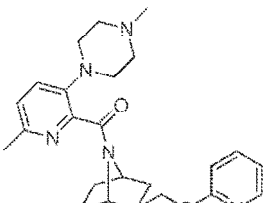
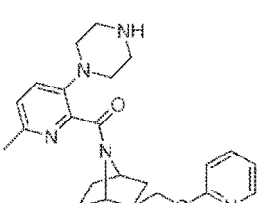
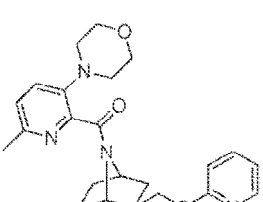
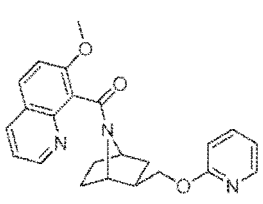
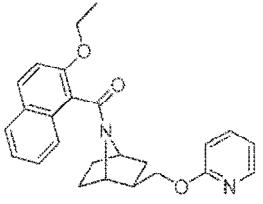
(+)-(1-metilo-4-fenilo-1H-pirazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

60



(+)-((6-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

65

5		(±)-(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(±)-(1-metilo-5-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)(-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15		(±)-(6-metilo-3-(4-metilpiperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		(±)-(6-metilo-3-(piperazina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
25		(±)-(6-metilo-3-morfolinopiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		(±)-(7-metoxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(±)-(2-etoxinaftalen-1-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		
50		
55		
60		

5

10

15

20

25

30

35

40

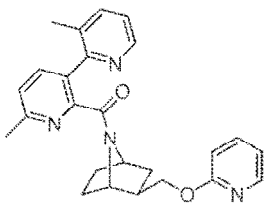
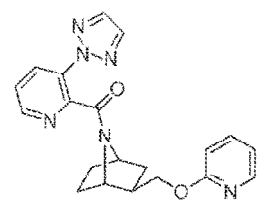
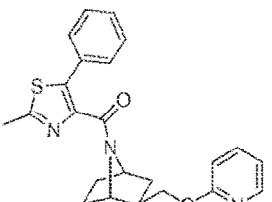
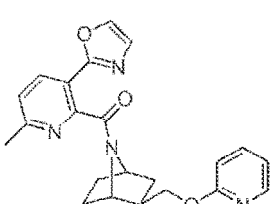
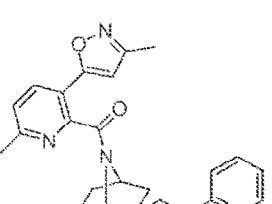
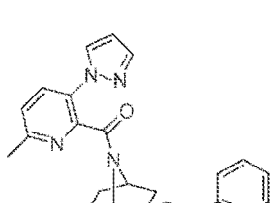
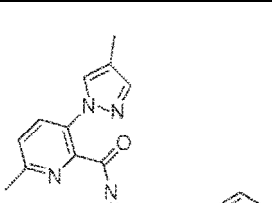
45

50

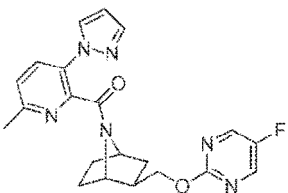
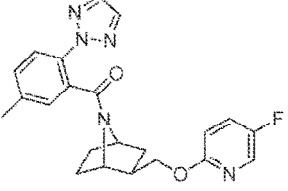
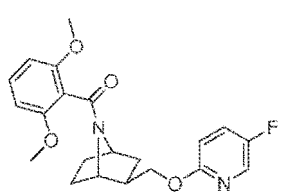
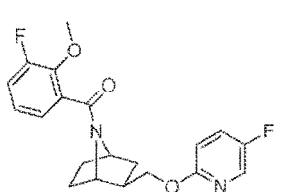
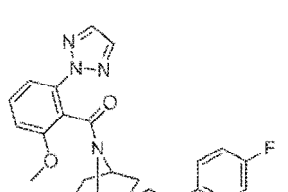
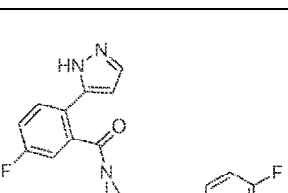
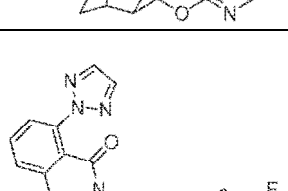
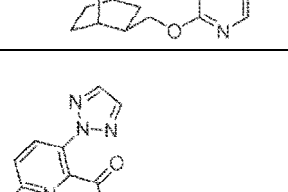
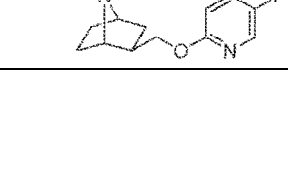
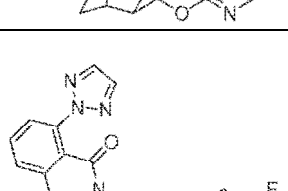
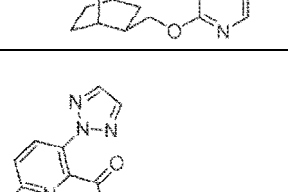
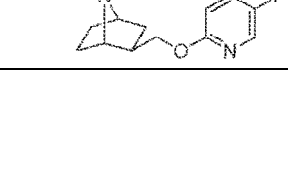
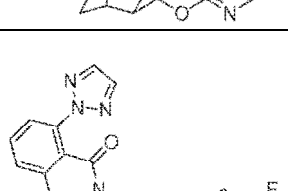
55

60

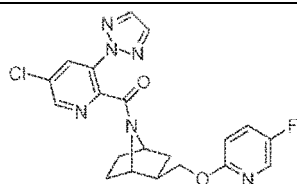
65

	(+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(2-metilo-5-feniltiazol-4-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(+)-(6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(+)-(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(+)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15		(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(3-metilisoxazol-5-ilo)piridina-2-ilo)metanona
20		(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(oxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
25		(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirrolidina-1-ilo))piridina-2-ilo)metanona
30		(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
35		(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona

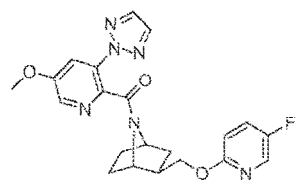
5		(±)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilo)piridina-2-ilo)metanona
10		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
15		(±)-(2,6-dimetoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		(±)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
25		(±)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
35		(±)-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		(±)-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
45		(±)-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
55		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
60		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
65		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

5



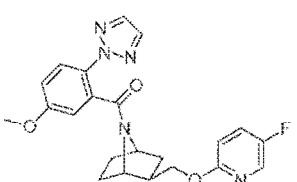
(+)-(5-cloro)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

10



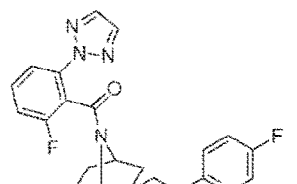
(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona

15



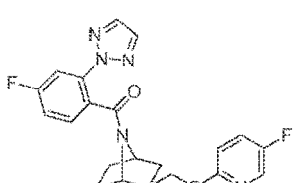
(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

20



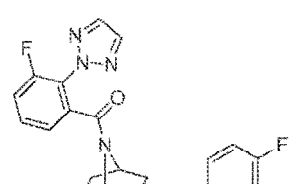
(+)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

30



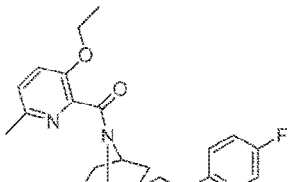
(+)-(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

35



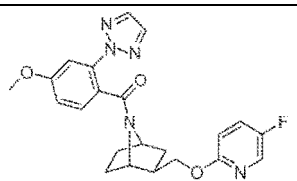
(+)-(3-fluoro)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

45



(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

55

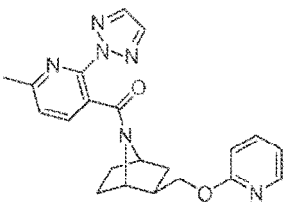
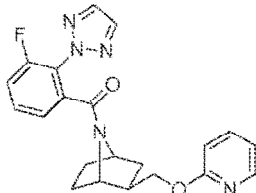
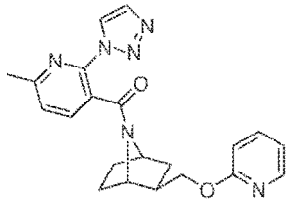
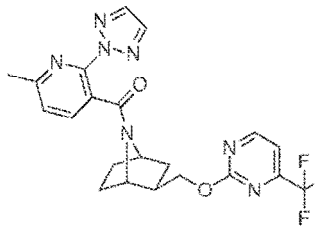
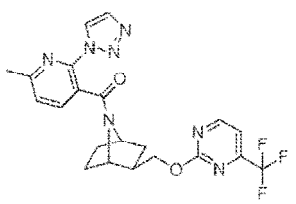
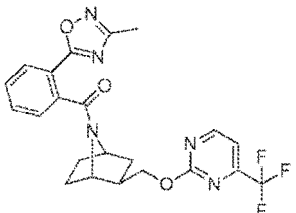
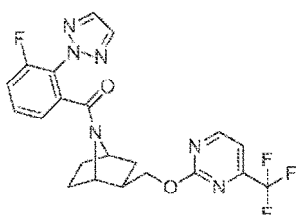


(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

60

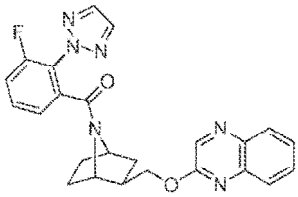
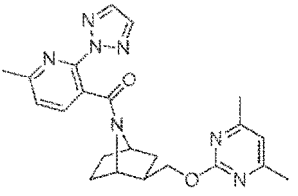
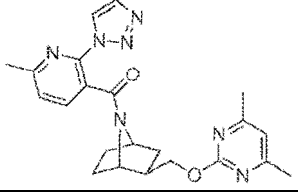
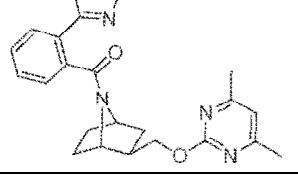
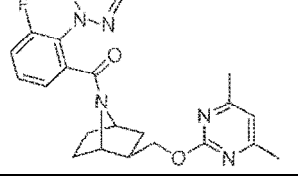
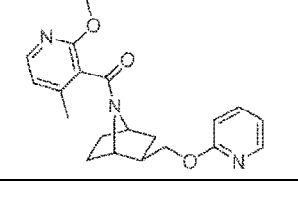
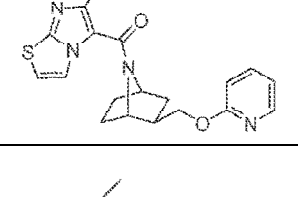
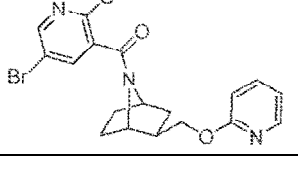
65

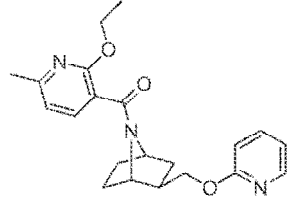
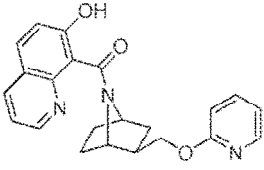
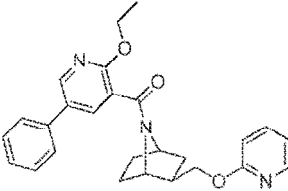
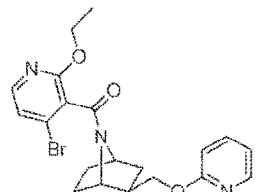
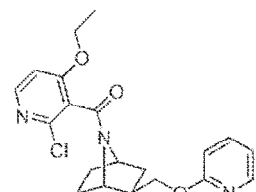
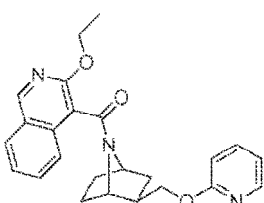
5		(±)-(5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
15		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo))fenilo)metanona
20		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo))fenilo)metanona
25		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-metilo-6-(pirimidina-2-ilo))fenilo)metanona
30		(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilX-2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
40		(±)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-(hidroximetilo)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
45		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
65		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

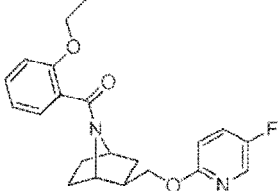
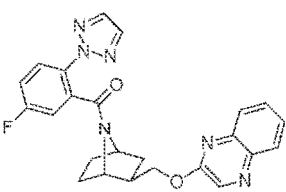
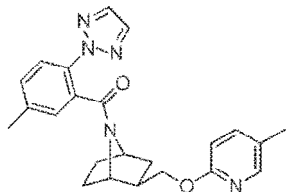
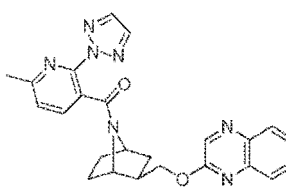
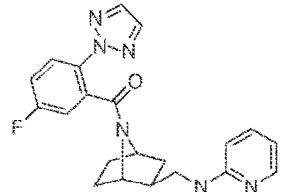
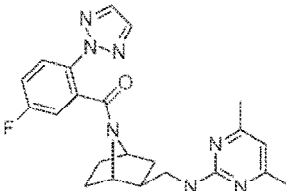
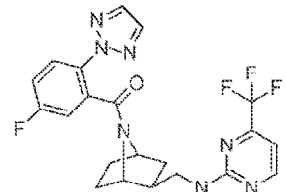
5		(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((piridina-2-ilo)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(±)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
25		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
45		(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		(±)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
65		(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

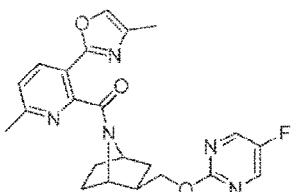
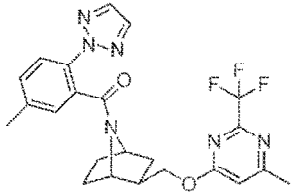
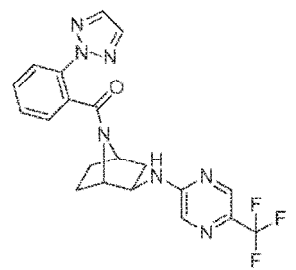
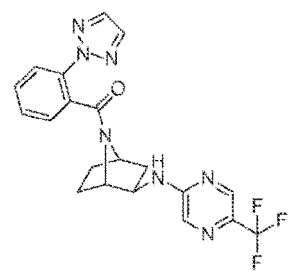
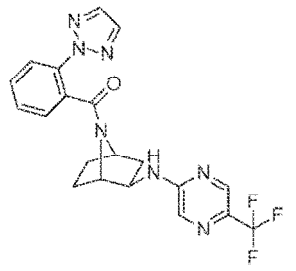
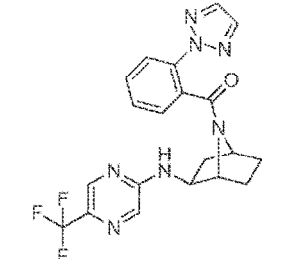
5		(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
15		(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
25		(+)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
45		(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-yoxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-yoxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		(+)-(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-yoxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

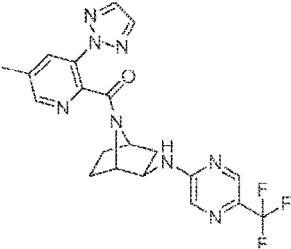
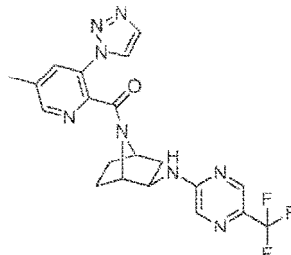
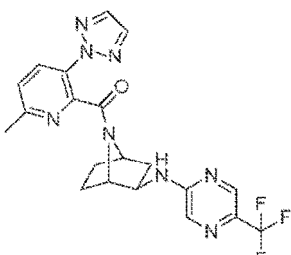
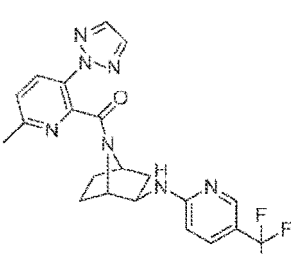
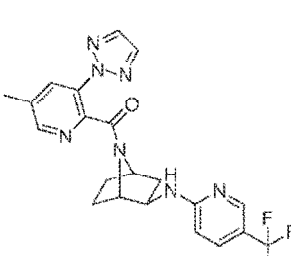
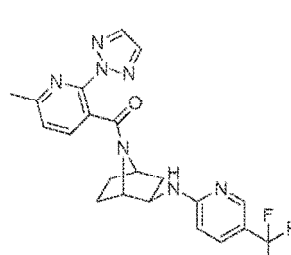
5		(±)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona
15		(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)metanona
20		(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)metanona
25		(±)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
30		(±)-(2-etoxi-4-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		(±)-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		(±)-(5-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

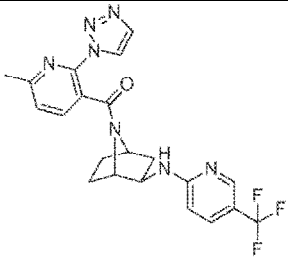
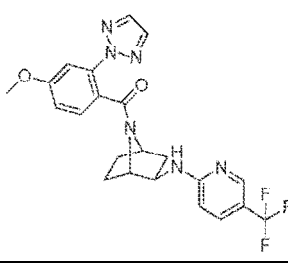
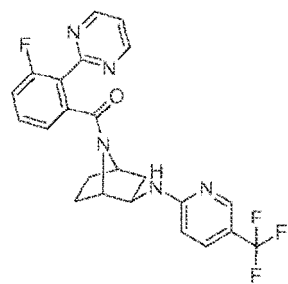
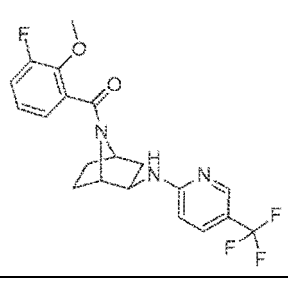
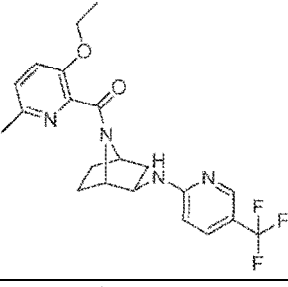
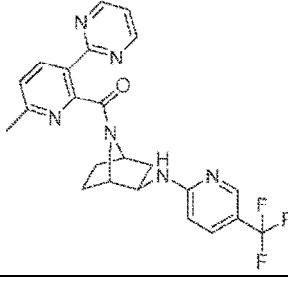
5		(+)-(2-etoxi-6-metilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(7-hidroxiquinolina-8-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-(2-etoxi-5-fenilpiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(4-bromo-2-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(2-cloro-4-etoxipiridina-3-ilo)(2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(3-etoxiisoquinolina-4-ilo)(1S,2R,4R)-2-((piridina-2-iloxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

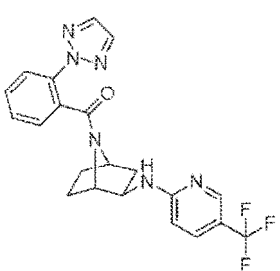
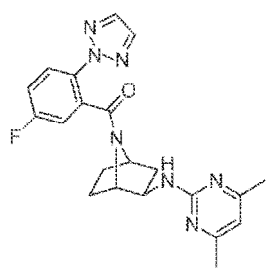
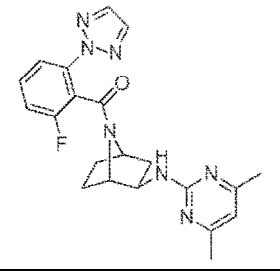
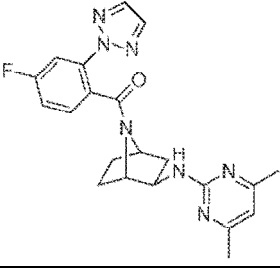
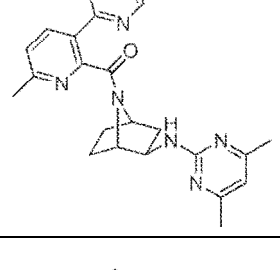
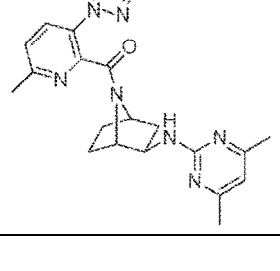
5		(+)-(2-etoifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(6)-5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((5-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((quinoxalina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((piridina-2-ilamino)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(2-(((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
60		
65		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((quinoxalina-2-ilamino)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo))piridina-2-ilo)metanona
40		
45		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(((3-metilpiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(2-(((5-fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
60		
65		(6-metilo-3-(4-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		((1S,2R,4R)-2-(((5-fluoropirimidina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(4)-metiloxazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
10		
15		(+)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(((6-metilo-2-(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo)oxi)metilo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo) (1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		

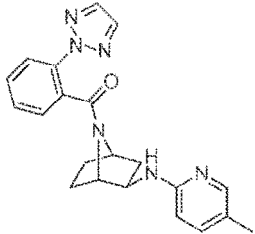
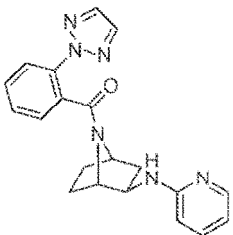
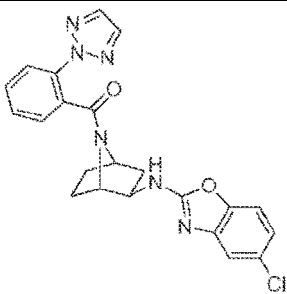
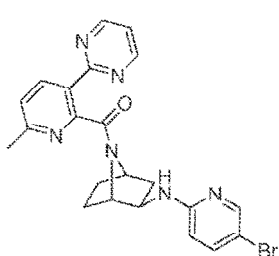
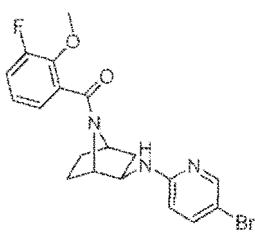
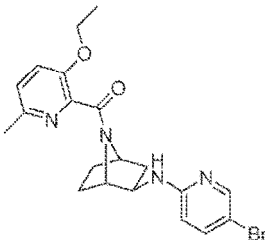
5		(+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(5-metilo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

5		(+)-(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-((3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

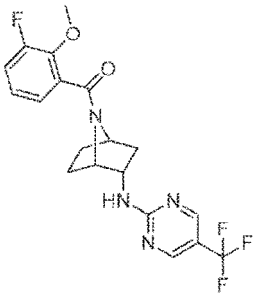
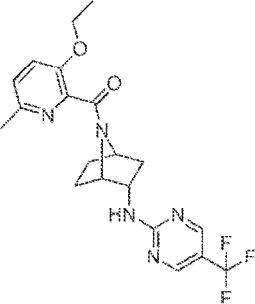
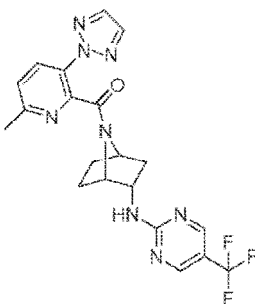
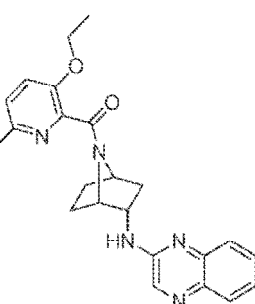
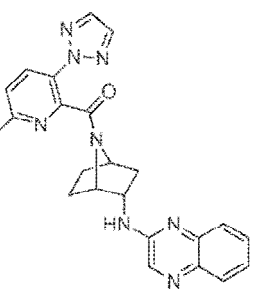
5		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
20		
25		(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
30		
35		(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
40		
45		(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
50		
55		(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
60		
65		

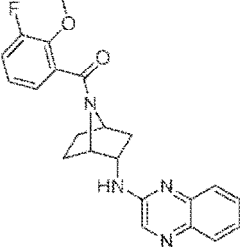
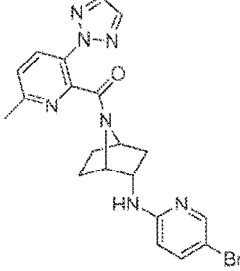
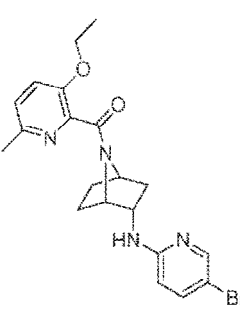
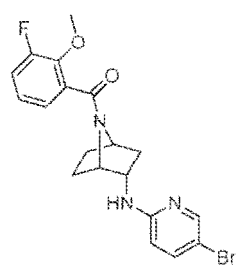
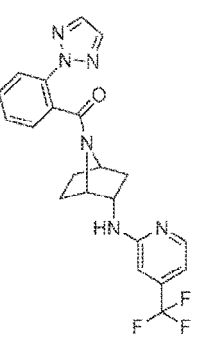
5		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
20		
25		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

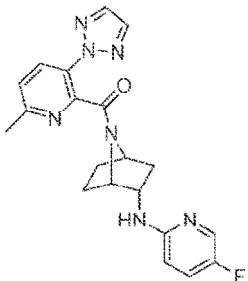
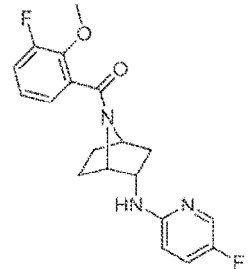
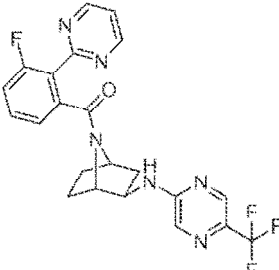
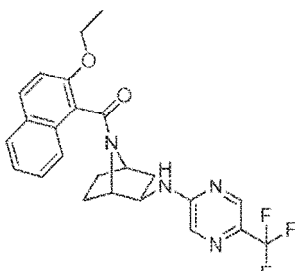
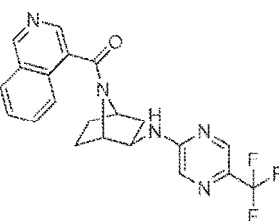
5		(+)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-cloropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((6-(trifluorometilo)piridazina-3-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metoxipiridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

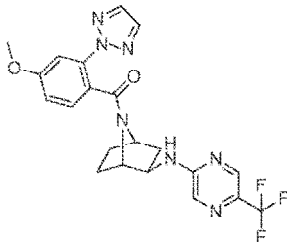
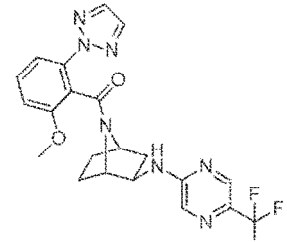
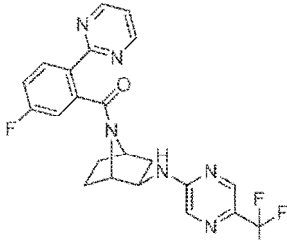
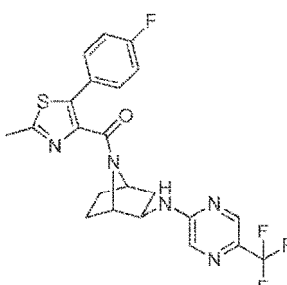
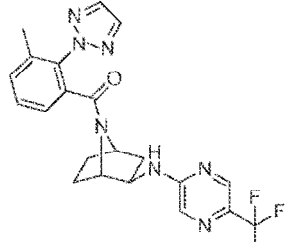
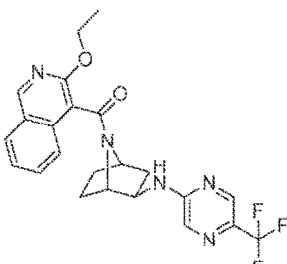
5		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-metilpiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-(piridina-2-ilamino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(+)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
40		
45		(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
50		
55		(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
60		
65		

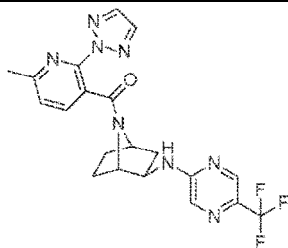
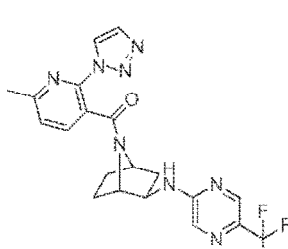
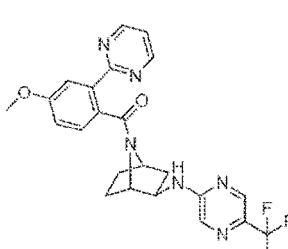
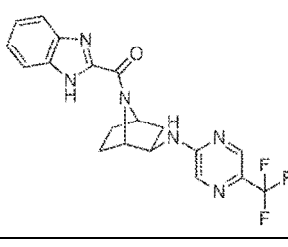
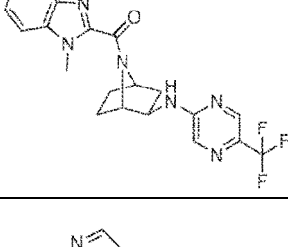
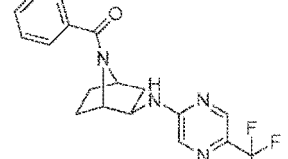
5		(±)-(2-((5-bramopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
10		
15		(±)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(±)-(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

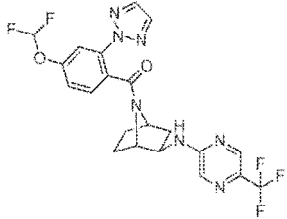
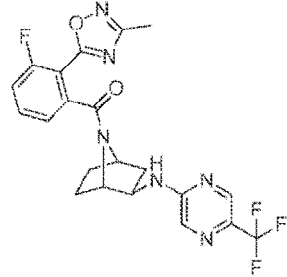
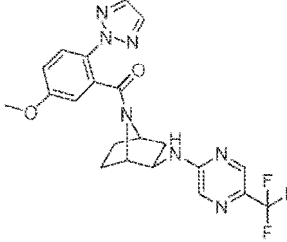
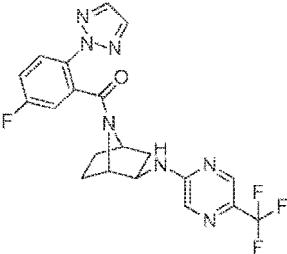
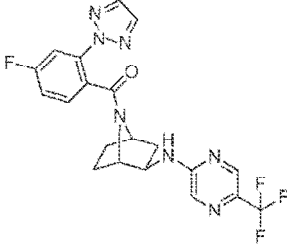
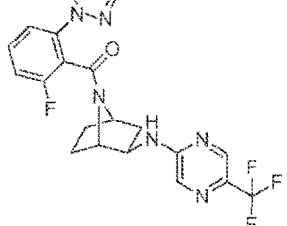
5		(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		
30		(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		
40		(±)-(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
45		
50		
55		(±)-(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		

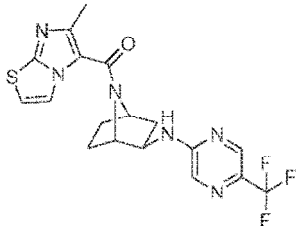
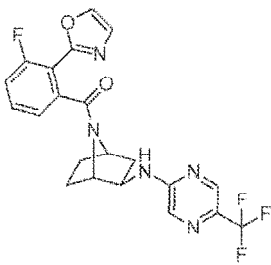
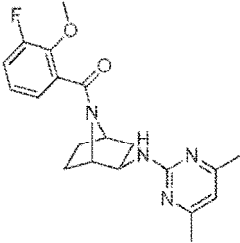
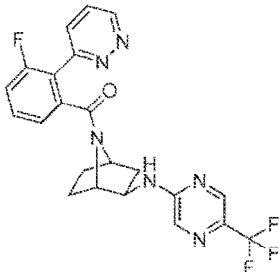
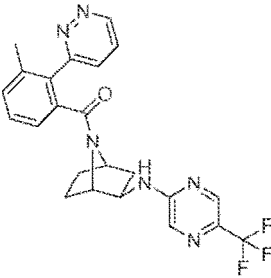
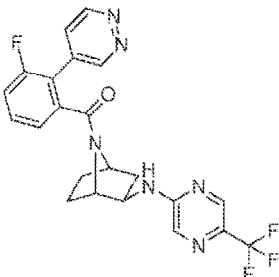
5		(+)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-(quinoxalina-2-ilamino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
20		
25		(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)metanona
30		
35		
40		(+)-(2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-metoxifenilo)metanona
45		
50		(+)-(2-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)(2-((4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		
60		

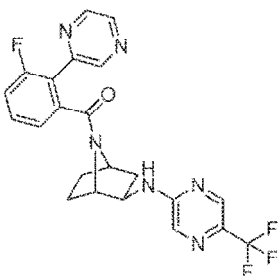
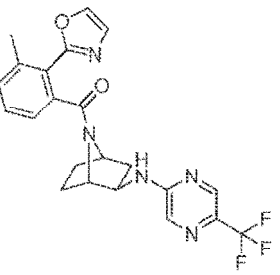
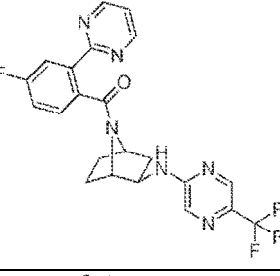
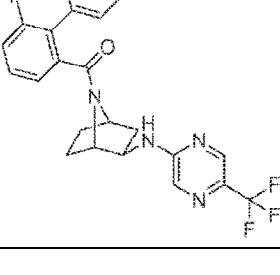
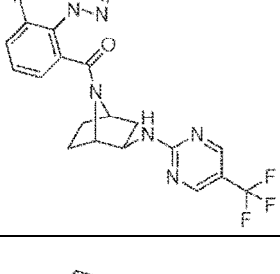
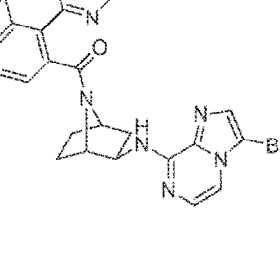
	(±)-(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
	(±)-(3-fluoro-2-metoxifenilo)(2-((5-fluoropiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-etoxinaftalen-1-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	isoquinolina-4-ilo((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

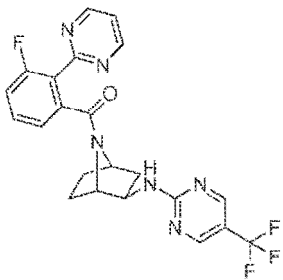
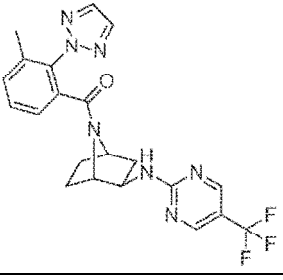
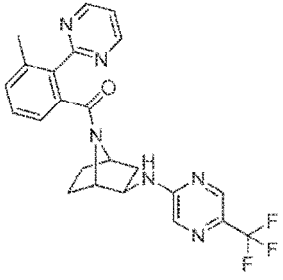
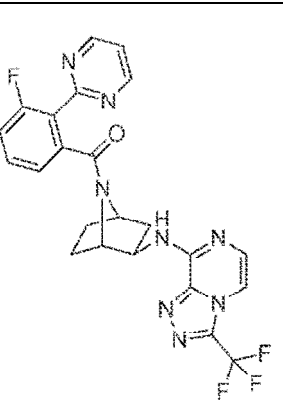
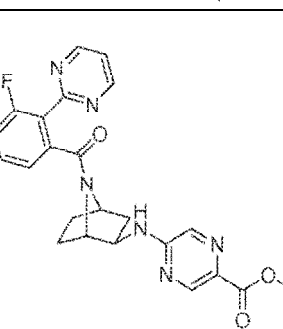
5		(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(2-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(5-(4-fluorofenilo)-2-metiltiazol-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(3-etoxiisquinolina-4-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

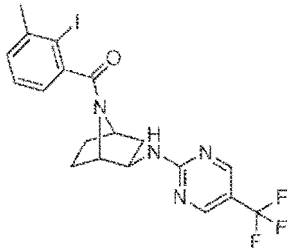
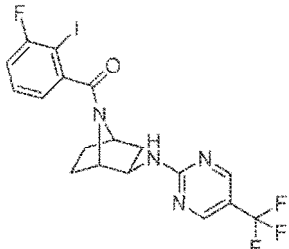
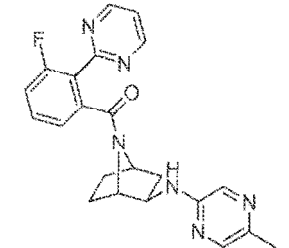
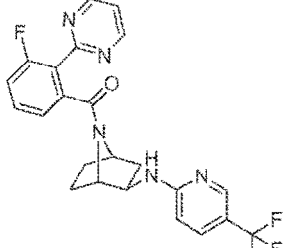
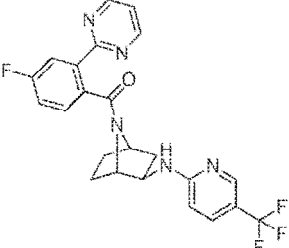
	(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-y)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(6-metilo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(4-metoxi-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(1-metilo-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

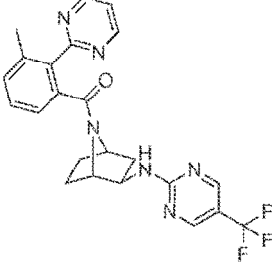
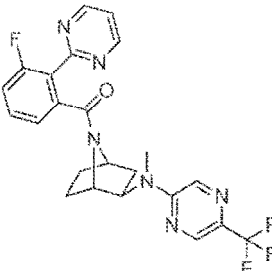
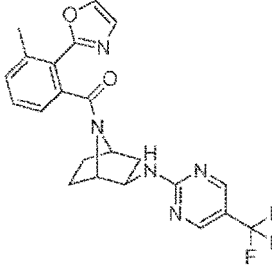
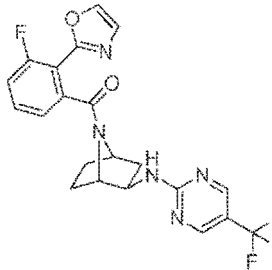
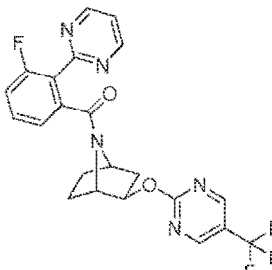
5		(4-(difluoromethoxy)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(3-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(5-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

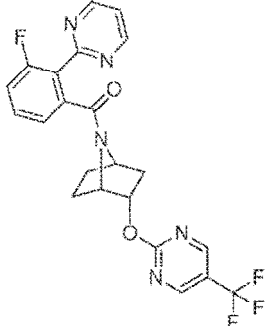
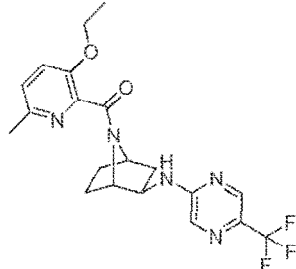
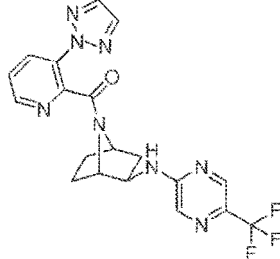
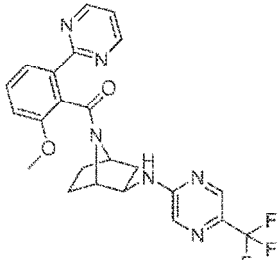
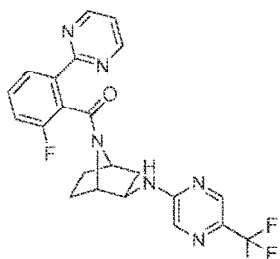
5		(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(2-((4,6-dimetilpirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-ftuoro-2-metoxifenilo)metanona
30		
35		(3-fluoro-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(3-metilo-2-(piridazina-3-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		(3-fluoro-2-(piridazina-4-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
60		
65		

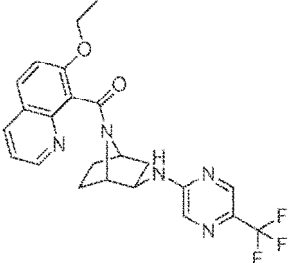
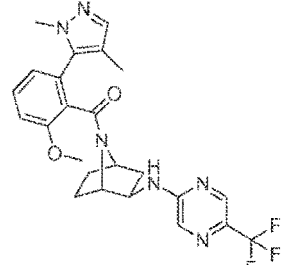
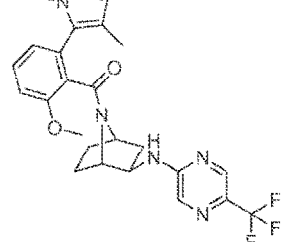
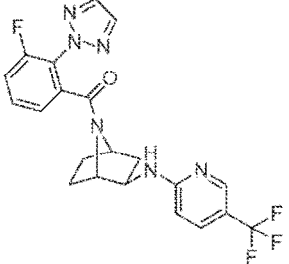
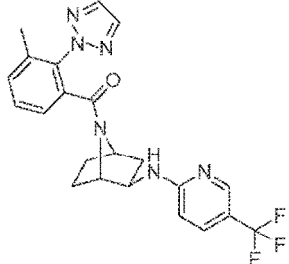
5		(3-fluoro-2-(pirazina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(3-fluoro-2-(piridina-4-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		
60		((1S,2R,4R)-2-((3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
65		

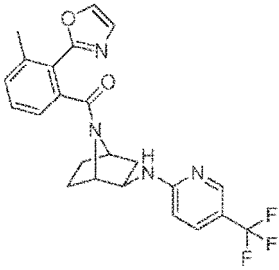
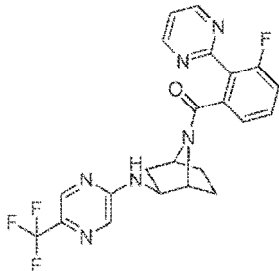
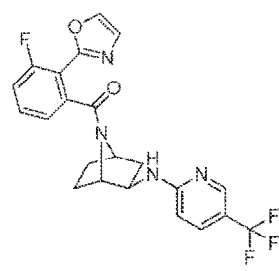
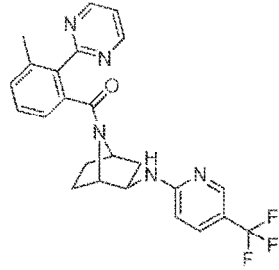
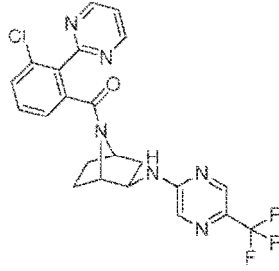
5		(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-(trifluorometilo)-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazina-8-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		
50		metilo 5-(((1S,2R,4R)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino)pirazina-2-carboxilato
55		
60		

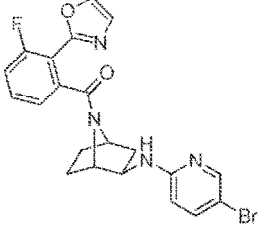
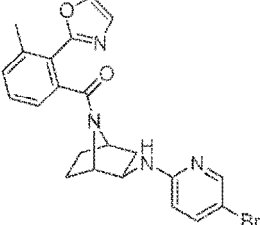
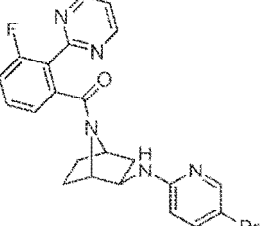
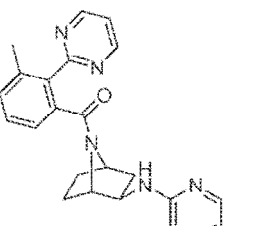
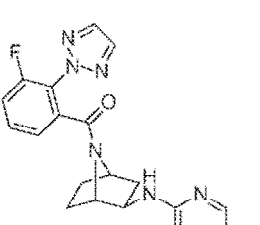
	(2-yodo-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-yodofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-metilpirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

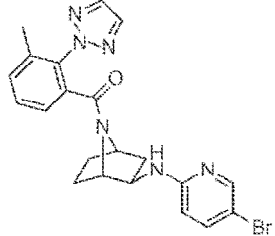
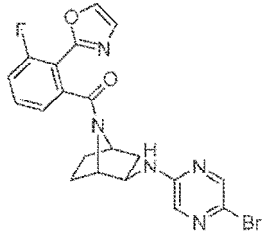
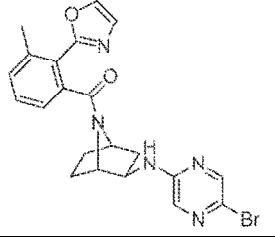
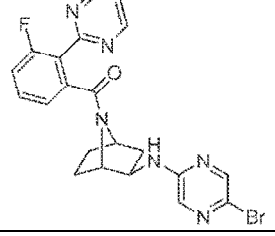
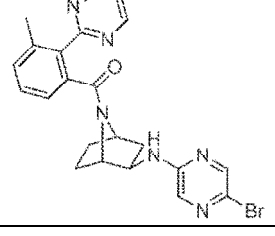
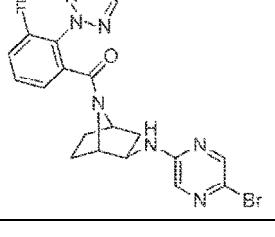
5		(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
30		
35		(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
40		
45		(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
50		
55		
60		
65		

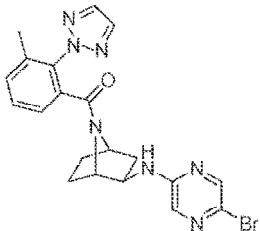
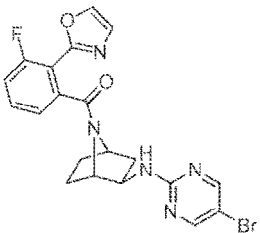
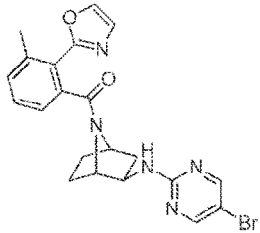
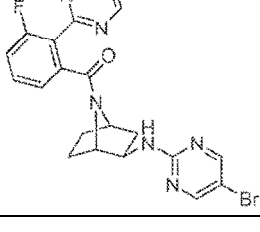
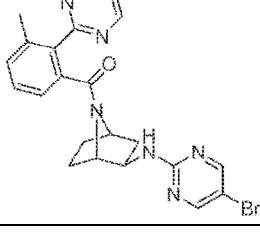
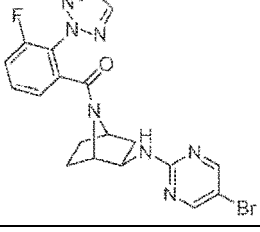
	(±)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-etoxi-6-metilpiridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

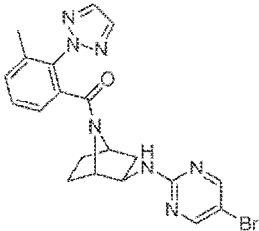
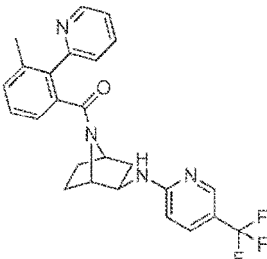
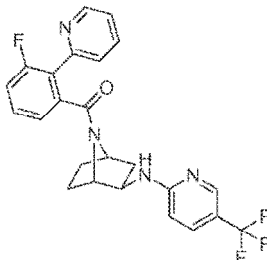
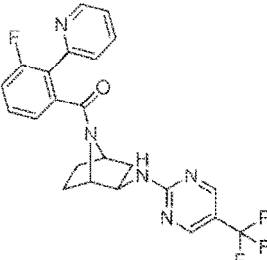
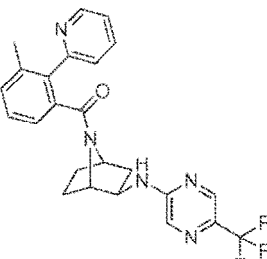
	(7-etoiquinolina-8-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-(1,4-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-6-metohanfenilo)(1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1R,2S,4S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metil-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
	((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona

5		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
10		
15		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
20		
25		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
30		
35		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
40		
45		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
50		
55		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
60		
65		

5		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
10		
15		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
20		
25		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona
30		
35		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
40		
45		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona
50		
55		((1S,2R,4R)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
60		

	((1S,2R,4R)-2-(5-bromopirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona
	(3-metilo-2-piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

10

15

20

25

30

35

40

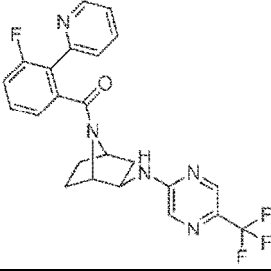
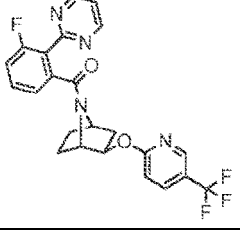
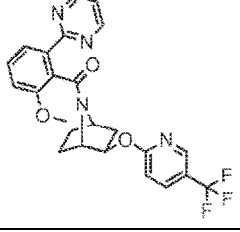
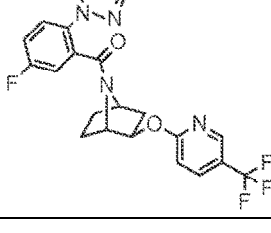
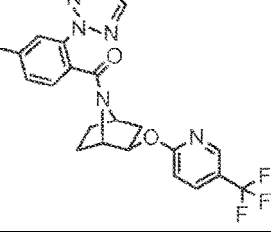
45

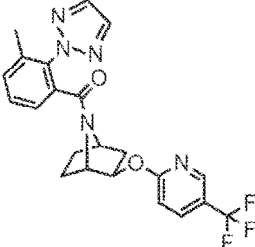
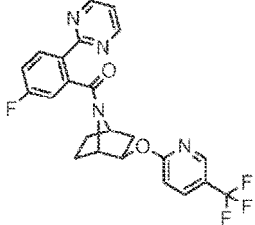
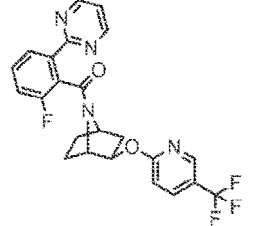
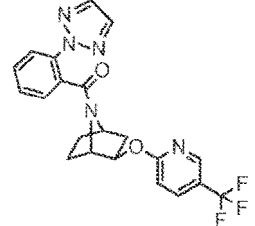
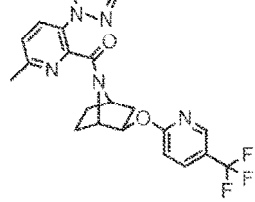
50

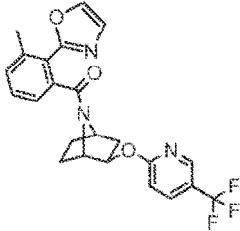
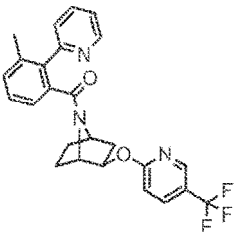
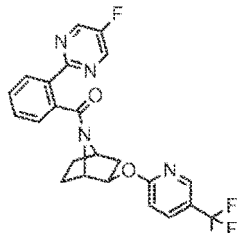
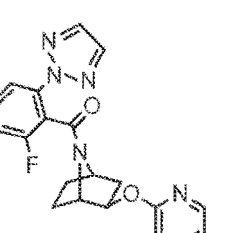
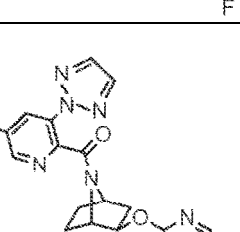
55

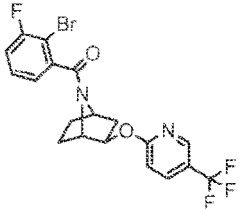
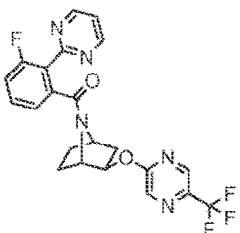
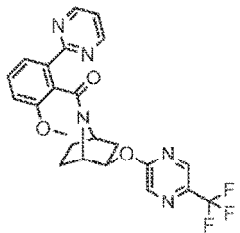
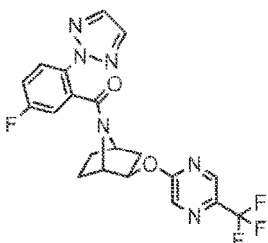
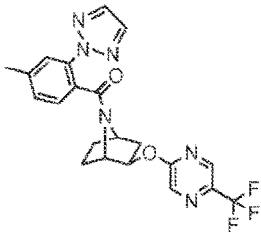
60

65

	(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((2S)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

	(2-bromo,-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

10

15

20

25

30

35

40

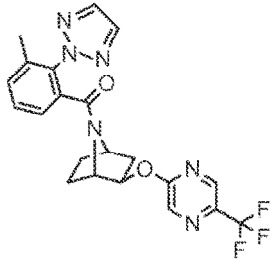
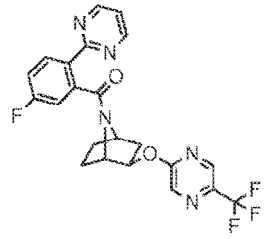
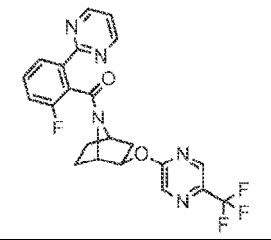
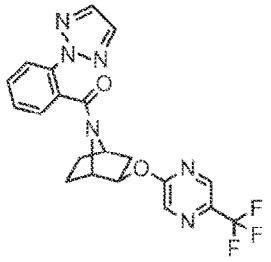
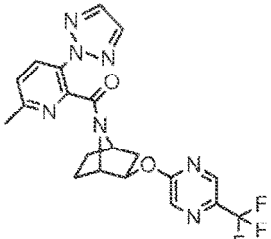
45

50

55

60

65

	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

10

15

20

25

30

35

40

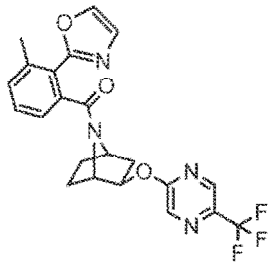
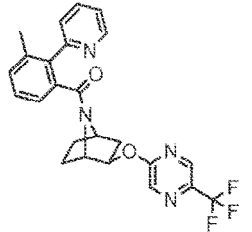
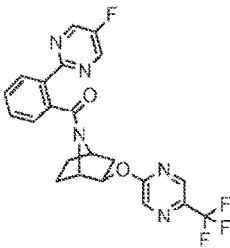
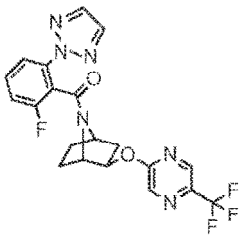
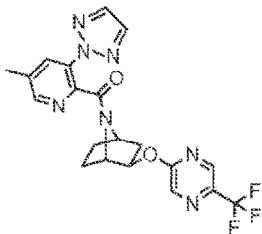
45

50

55

60

65

	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

10

15

20

25

30

35

40

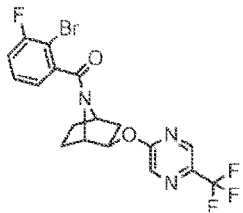
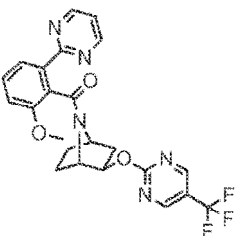
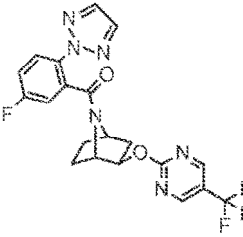
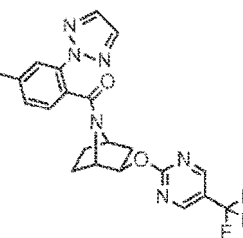
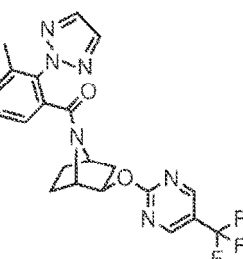
45

50

55

60

65

	(2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-metoxi-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5

10

15

20

25

30

35

40

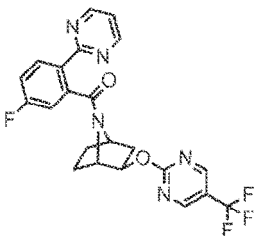
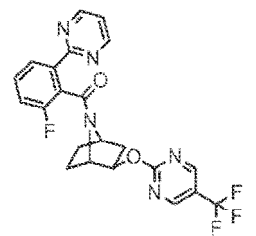
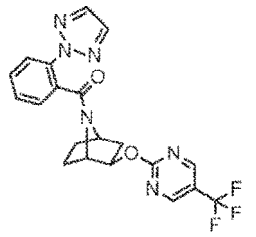
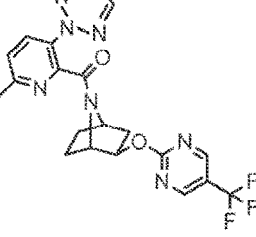
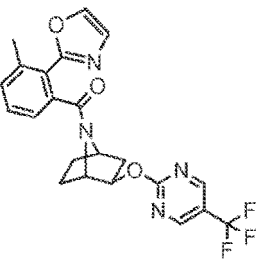
45

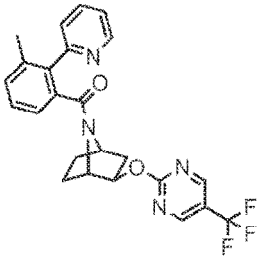
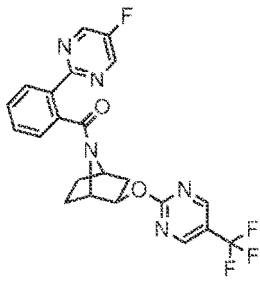
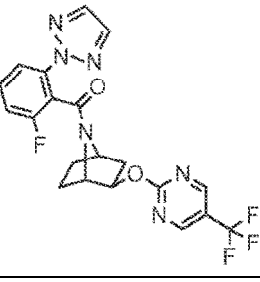
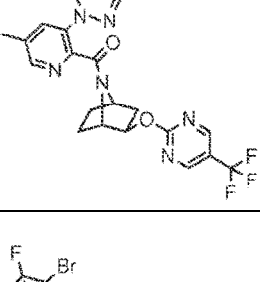
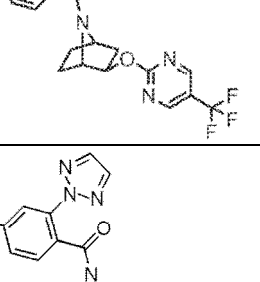
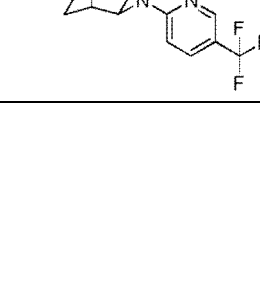
50

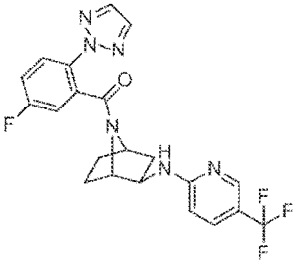
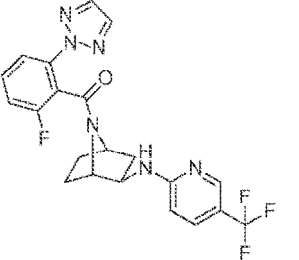
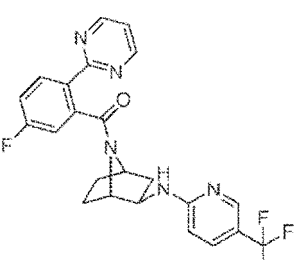
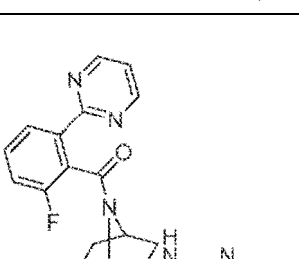
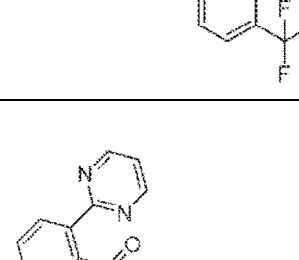
55

60

65

	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
	(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona

5		(3-metilo-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
20		
25		
30		(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
35		
40		(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
45		
50		(2-bromo-3-fluorofenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
55		
60		(4-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
65		

5		(5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona
10		
15		(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
20		
25		(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
30		
35		(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
40		
45		(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
50		
55		
60		

5

10

15

20

25

30

35

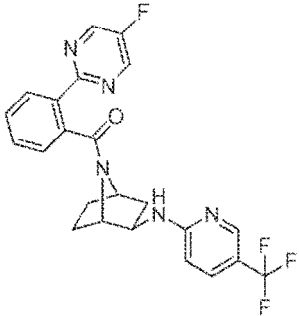
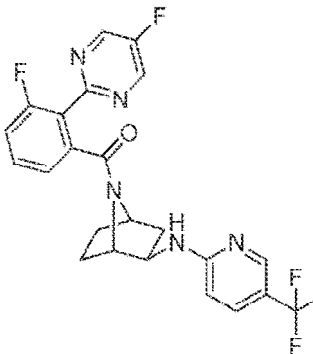
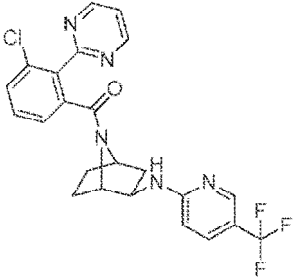
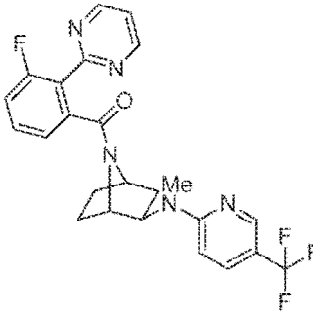
40

45

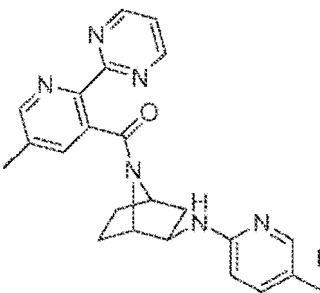
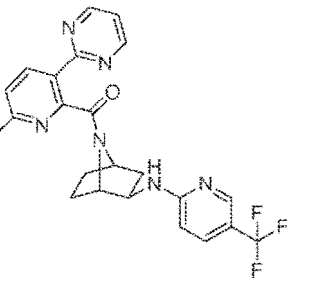
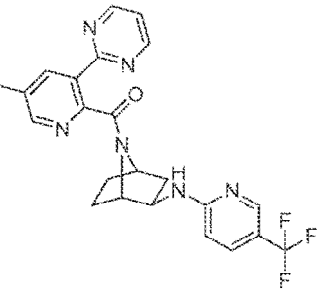
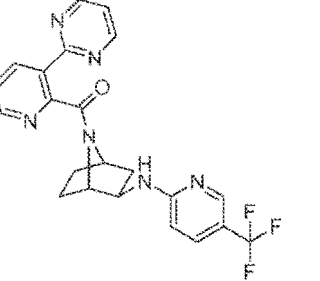
50

55

60

	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-cloro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-(metilo(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

65

	(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

5

10

15

20

25

30

35

40

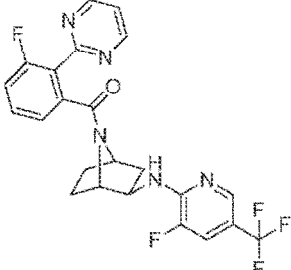
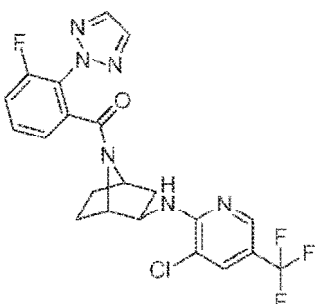
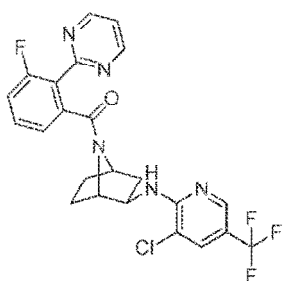
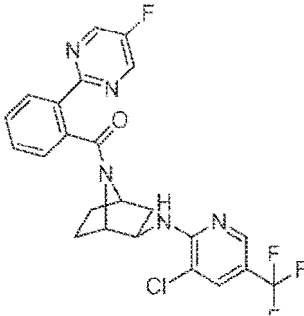
45

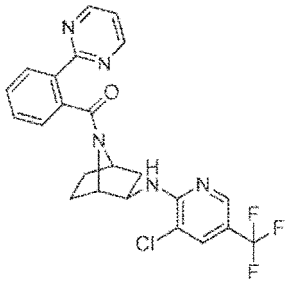
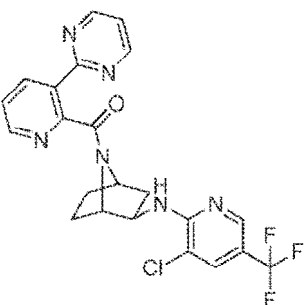
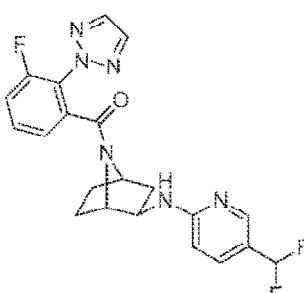
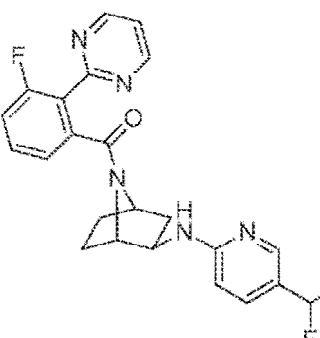
50

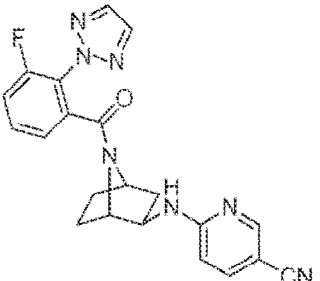
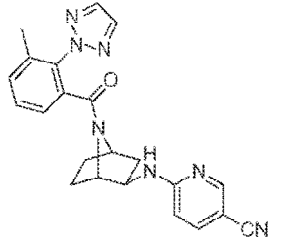
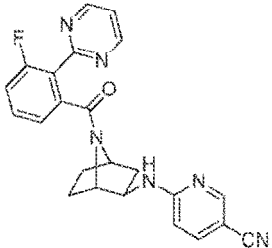
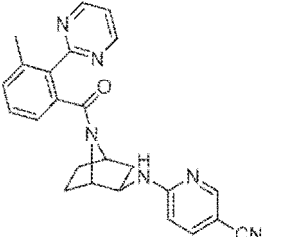
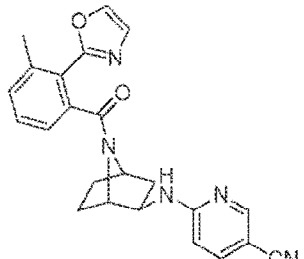
55

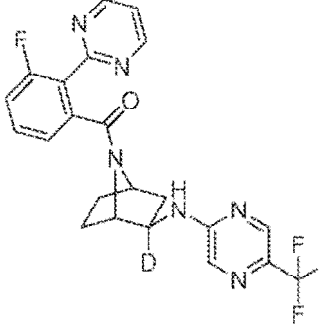
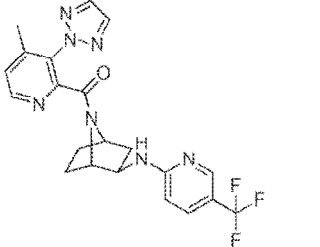
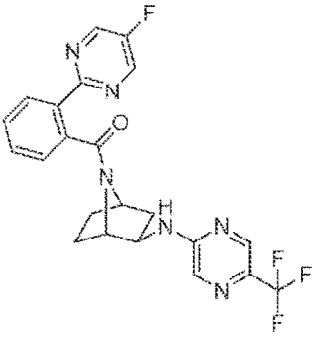
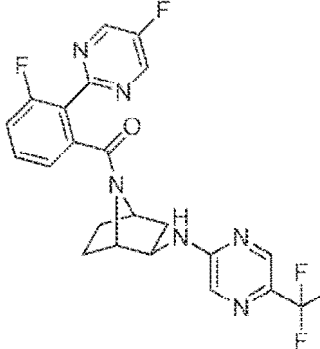
60

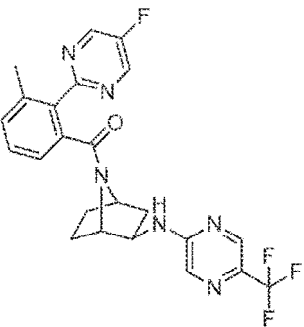
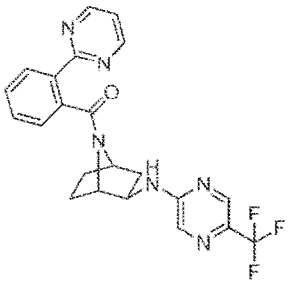
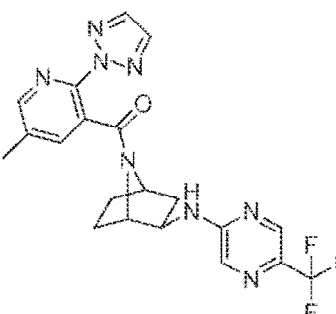
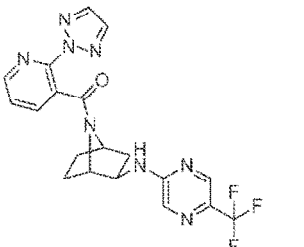
65

	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-)metanona (2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.
	((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
	((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

	((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
	((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
	((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.
	((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-((5-(difluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

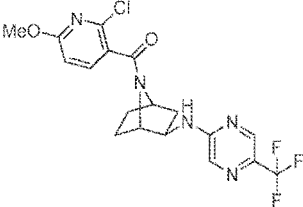
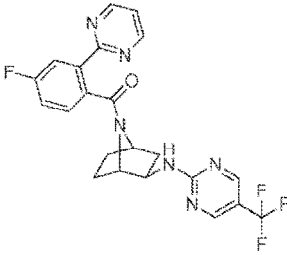
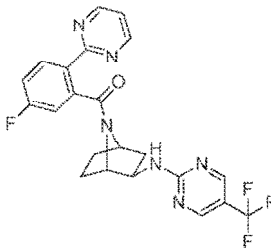
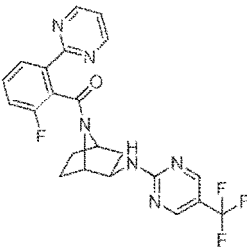
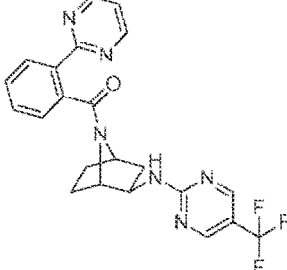
5		6-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-7-(3-fluoro-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoílo)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.
10		
15		
20		6-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-7-(3-metilo-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-ilo)benzoílo)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.
25		
30		6-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-7-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.
35		
40		6-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-7-(3-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)benzoílo)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.
45		
50		6-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-7-(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)benzoílo)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-2-ilo)amino) nicotinonitrilo.
55		
60		
65		

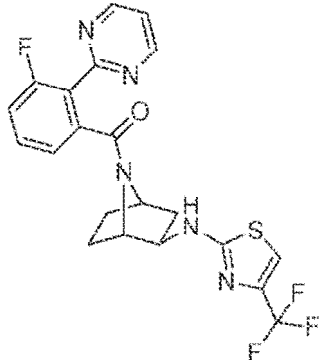
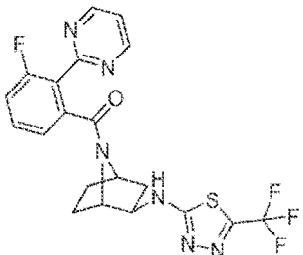
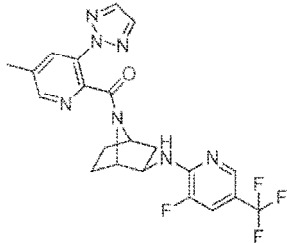
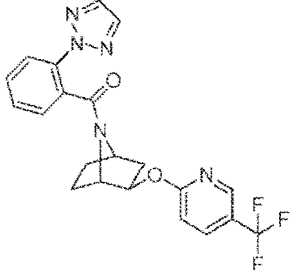
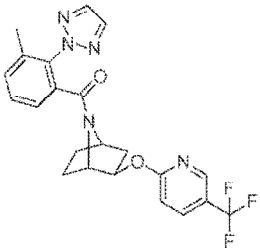
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabíciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

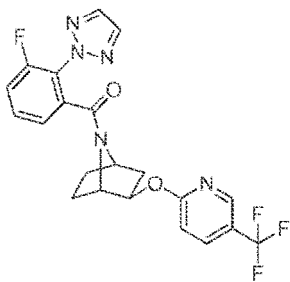
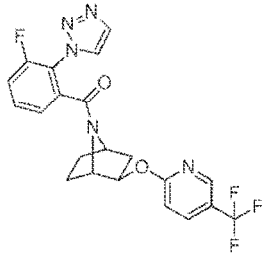
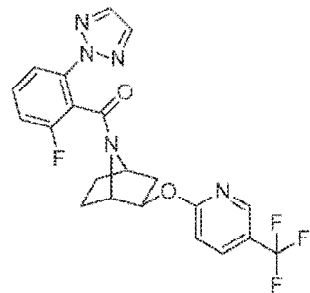
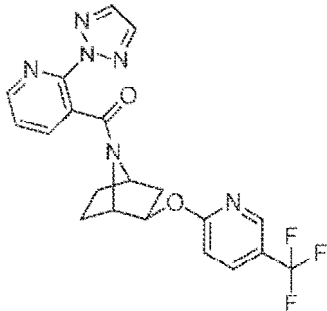
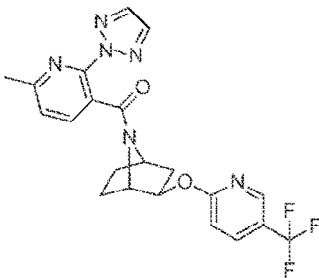
	(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-3-metilfenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

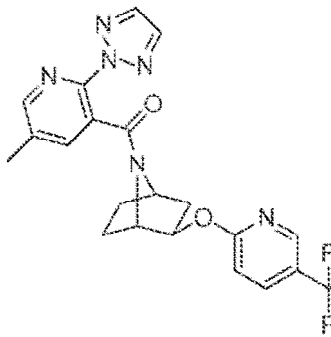
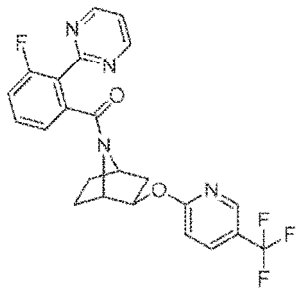
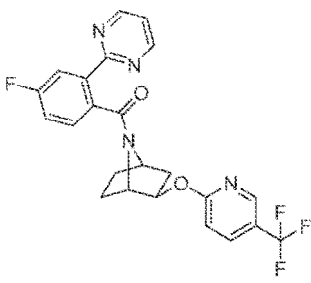
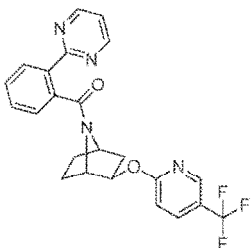
5		(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
10		
15		(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
20		
25		(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
30		
35		(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
40		
45		(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
50		
55		[1,1'-bifenilo]-2-ilo((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		[1,1'-bifenilo]-2-ilo((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

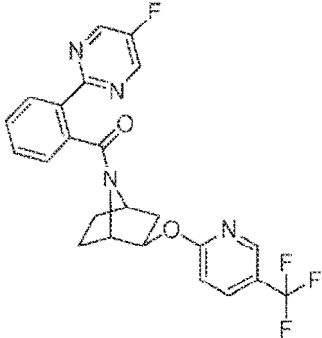
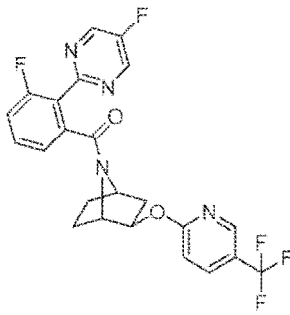
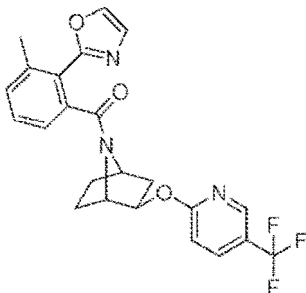
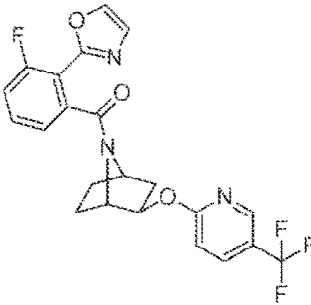
5		(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
10		
15		(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
20		
25		
30		(5-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
35		
40		
45		(2-fluoro-6-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
50		
55		(4-fluoro-2-(3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		

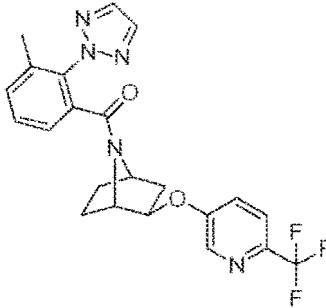
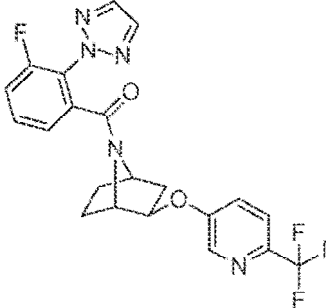
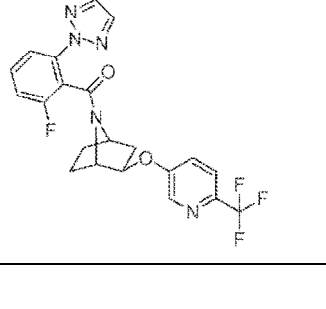
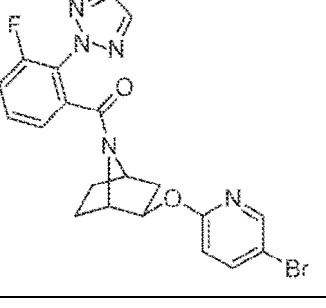
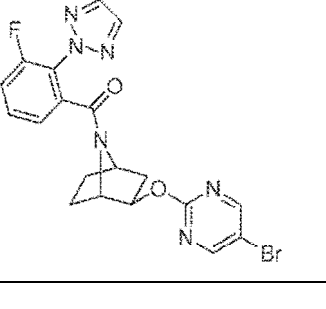
	(2-cloro-6-metoxipiridina-3-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(5-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

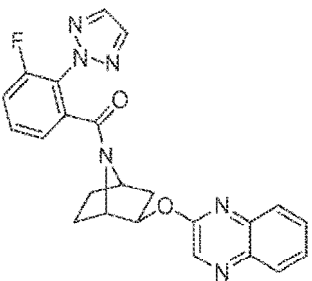
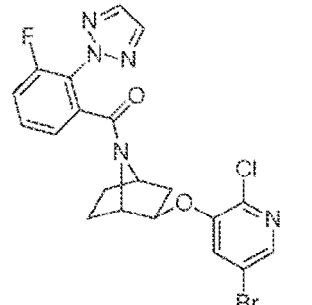
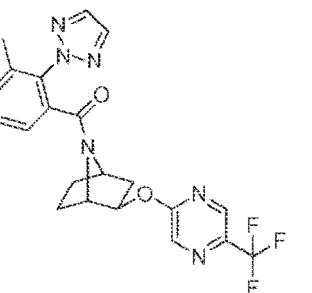
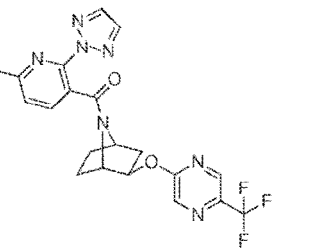
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((4-(trifluorometilo)tiazol-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
	(R/S)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicio[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

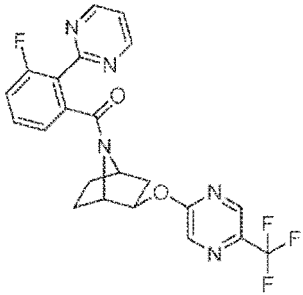
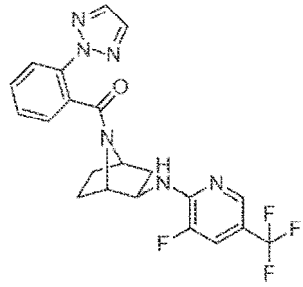
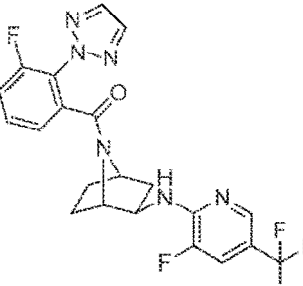
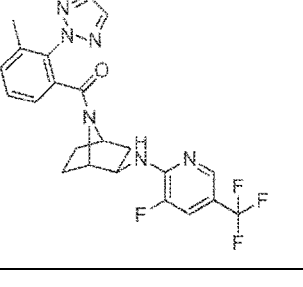
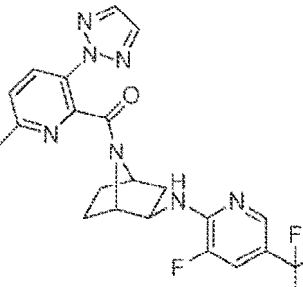
5		(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
10		
15		(R/S)-(3-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
20		
25		(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
30		
35		(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
40		
45		
50		
55		(R/S)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		

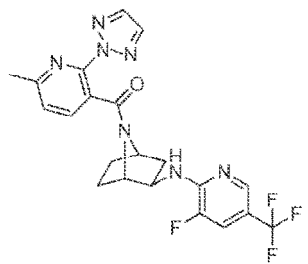
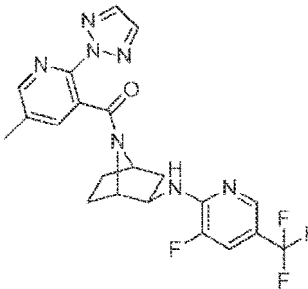
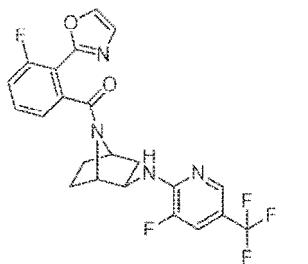
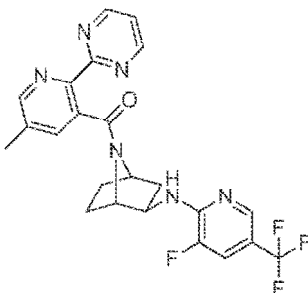
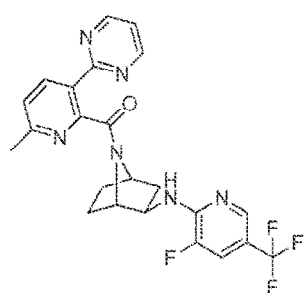
5		(R/S)-(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
10		
15		
20		
25		
30		(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
35		
40		
45		
50		
55		(R/S)-(4-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		
		(R/S)-(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

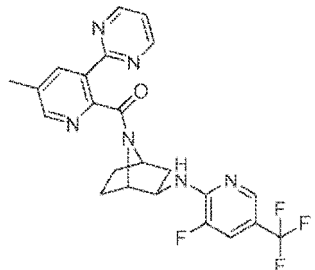
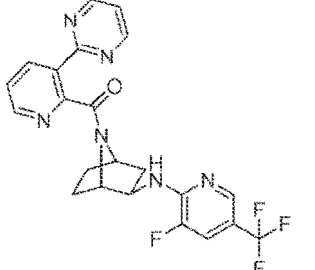
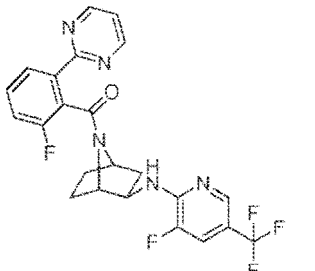
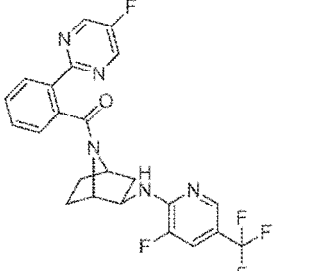
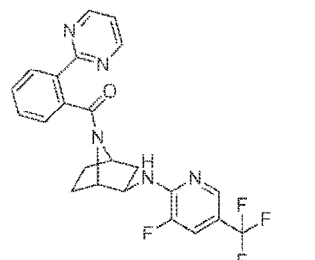
	(R/S)-(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(R/S)-(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(R/S)-(3-metilo-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(R/S)-(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

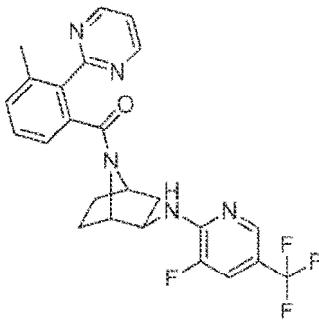
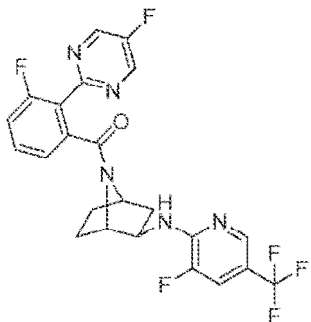
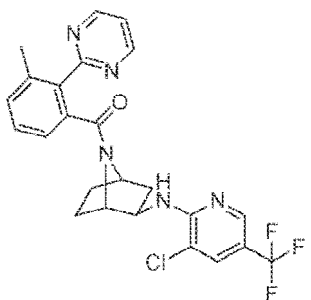
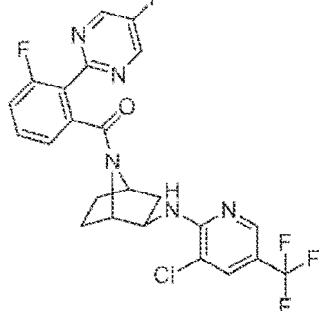
5		(R/S)-(3-(2-metilo(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
10		
15		
20		
25		
30		(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
35		
40		
45		
50		
55		(R/S)-(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		
		(R/S)-2-((5-bromopiridina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.
		(R/S)-2-((5-bromopirimidina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.

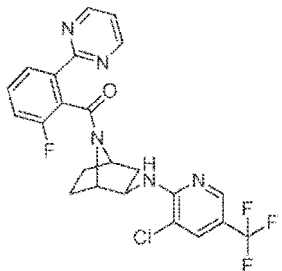
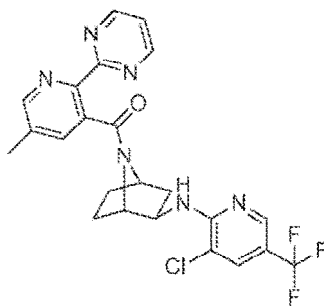
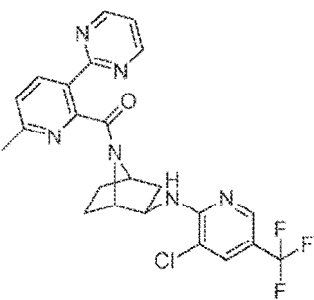
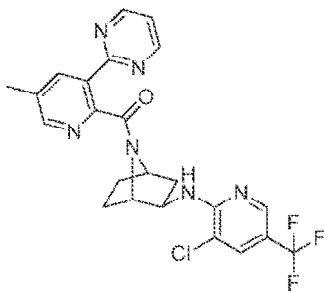
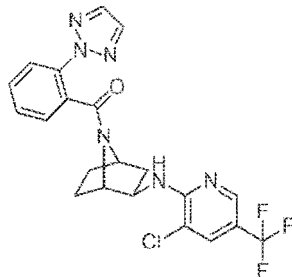
5		(R/S)-(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-(quinoxalina-2-iloxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-metanona.
10		
15		
20		
25		
30		(R/S)-2-((5-bromo-2-cloropiridina-3-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.
35		
40		
45		
50		
55		(R/S)-(3-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		
		(R/S)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

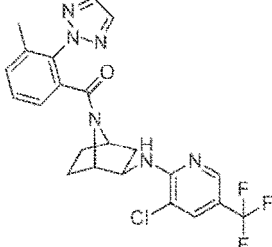
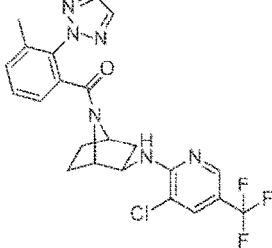
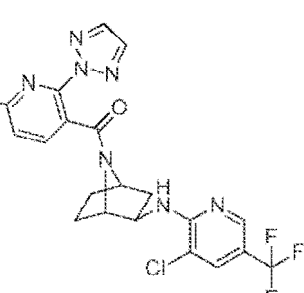
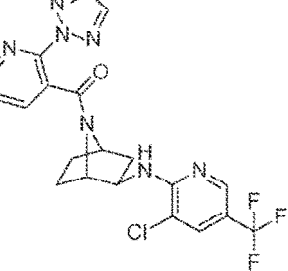
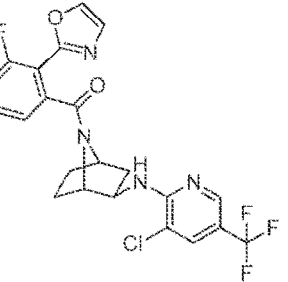
5		(R/S)-(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)(2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)oxi)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
10		
15		(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
20		
25		(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
30		
35		((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3 metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)metanona.
40		
45		((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
50		
55		
60		
65		

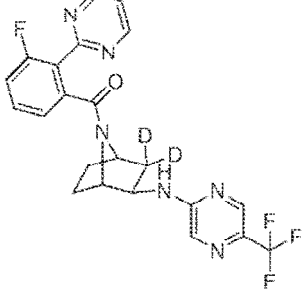
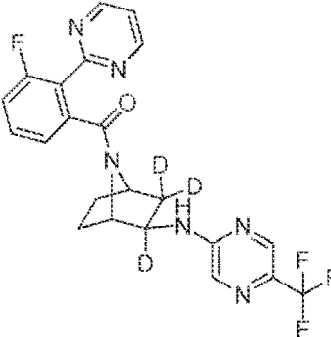
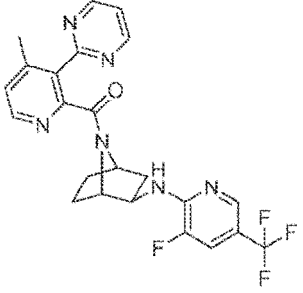
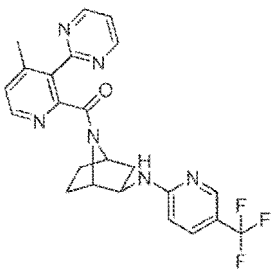
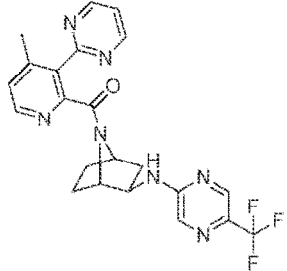
5		((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.
10		
15		((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.
20		
25		(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
30		
35		((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.
40		
45		((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona
50		
55		
60		

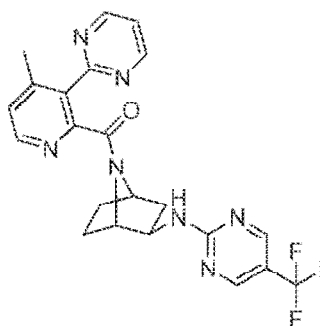
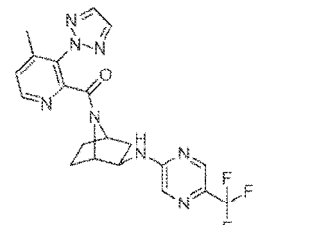
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3 metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
	(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3 metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(5-fluoropirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.

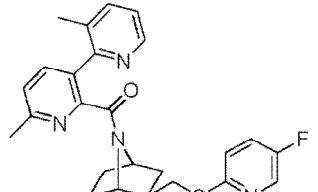
5		((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(2-fluoro-6-(pirimidina-2-ilo)fenilo)metanona.
10		
15		((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.
20		
25		
30		((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
35		
40		
45		((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
50		
55		(2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
60		
65		

	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-metilo-2-)metanona (2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo.
	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(5-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)metanona.
	((1S,2R,4R)-2-((3-cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(3-fluoro-2-(oxazol-2-ilo)fenilo)metanona.

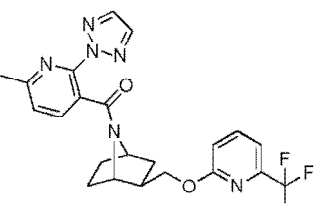
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]-(3- ² H, ² H) heptano-7-ilo)metanona
	(3-fluoro-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]-(3- ² H, ² H)-heptano-7-ilo)metanona
	((1S,2R,4R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)(4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)metanona.
	(4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

	(4-metilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
y	
	(4-metilo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)-piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

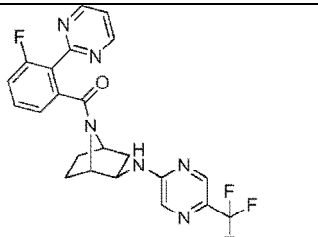
19. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que

	(±)-(3,6'-dimetilo-[2,3'-bipiridina]-2'-ilo)(2-(((5-(fluoropiridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

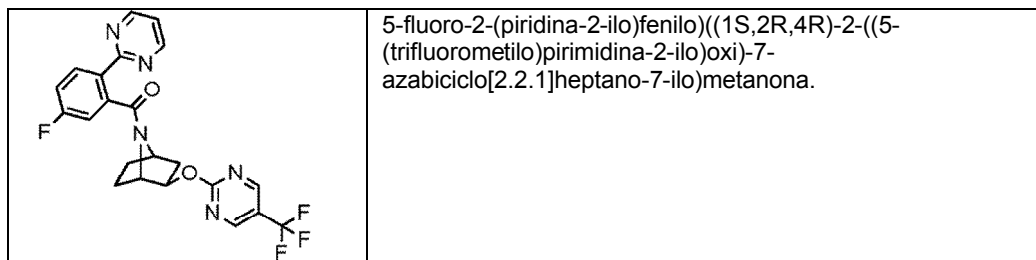
20. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que

	(±)-(6-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-3-ilo)(2-(((6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi)metilo)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

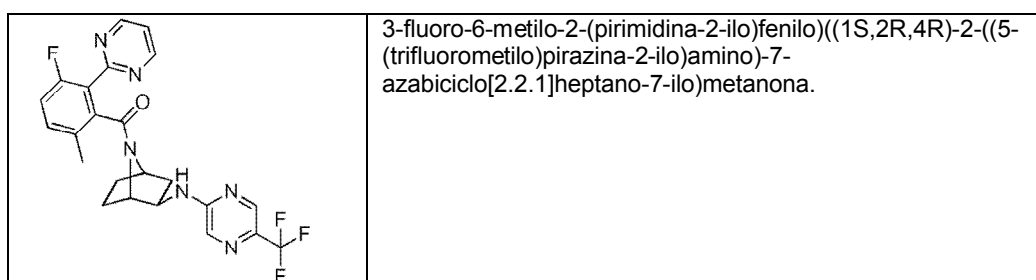
21. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que

	(3-fluoro-2-(piridina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicciclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

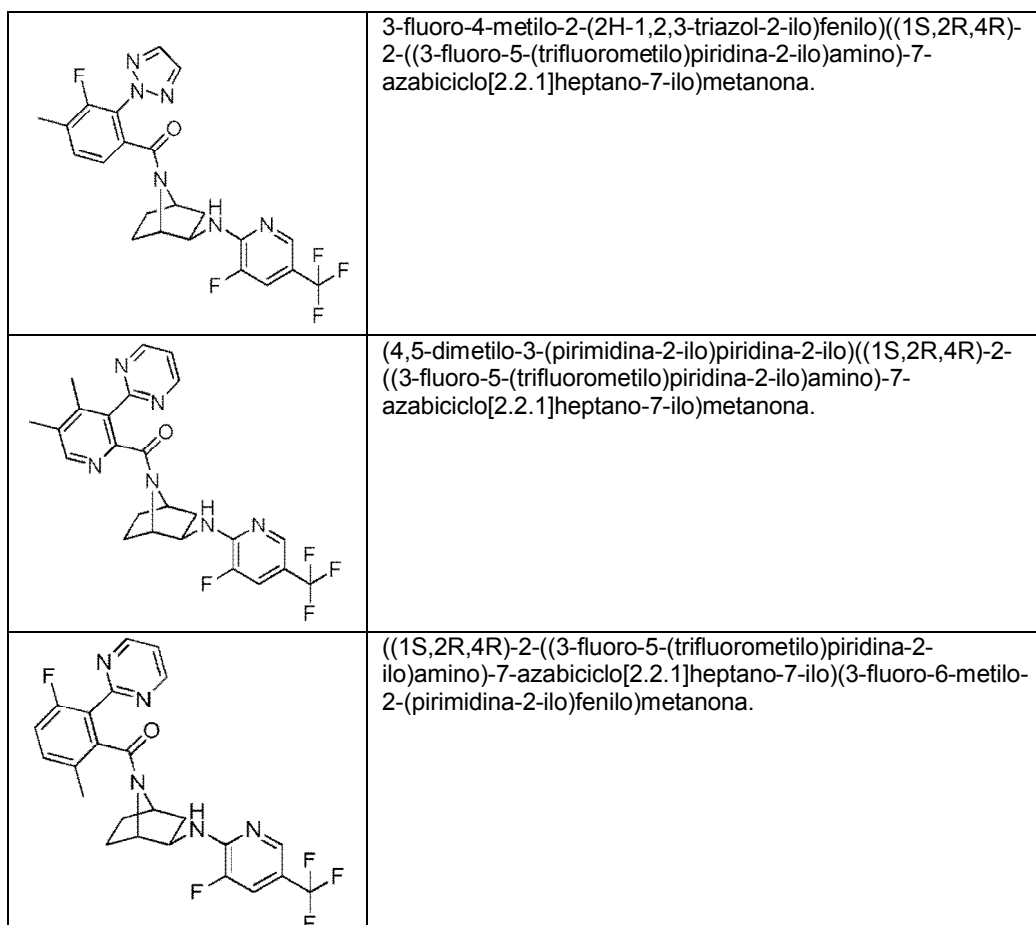
22. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que



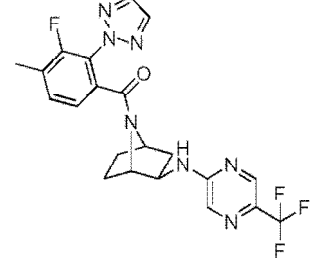
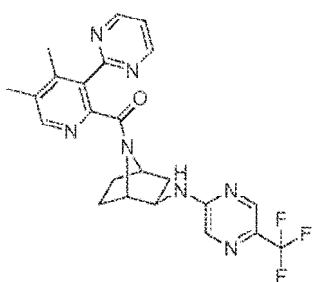
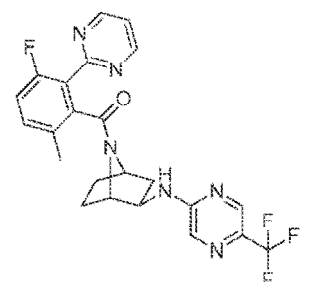
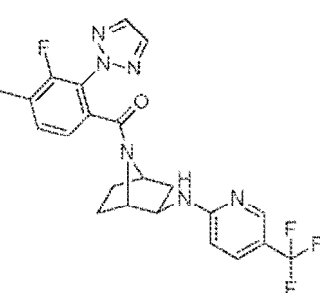
23. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que



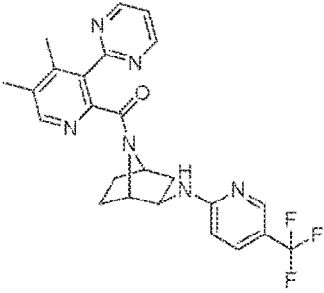
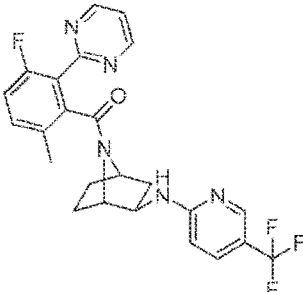
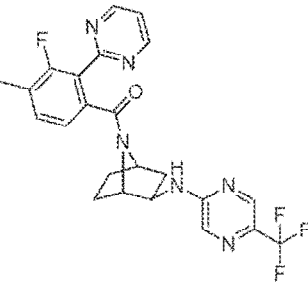
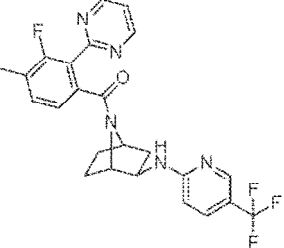
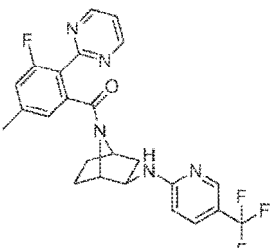
24. Un compuesto de la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste de



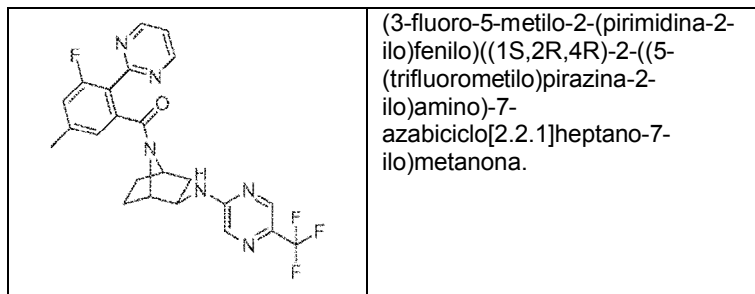
(continuación)

	3-fluoro-4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(4,5-dimetilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)pirazina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-4-metilo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.

(continuación)

	(4,5-dimetilo-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-ilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-4-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-5-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
	(3-fluoro-6-metilo-2-(pirimidina-2-ilo)fenilo)((1S,2R,4R)-2-((5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)amino)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-ilo)metanona.
y	

(continuación)



25. Un enantiómero, diastereómero, tautómero, variante isotópica, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18-24.

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

27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño, un trastorno metabólico, un trastorno neurológico, arritmias, enfermedad aguda, insuficiencia cardíaca, úlceras, síndrome del intestino irritable, diarrea, reflujo gastroesofágico, trastorno del estado de ánimo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, trastorno por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.

28. El compuesto para uso de la reivindicación 27, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno de pánico, un trastorno por déficit de atención, deficiencias cognitivas o abuso de sustancias.

29. El compuesto para su uso de la reivindicación 27, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del sueño.

30. El compuesto para el uso de la reivindicación 29, en el que el niño duerme o despierta, trastorno del sueño, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, sueño perturbado o un trastorno del sueño secundario a trastornos neurológicos.

31. El compuesto para uso de la reivindicación 27, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno metabólico.

32. El compuesto para su uso de la reivindicación 31, en el que el trastorno metabólico es sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina, hipertensión, disnea, taquicardia, infertilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y articulaciones, varices, o osteoartritis.

33. El compuesto para uso de la reivindicación 27, en el que la enfermedad, trastorno o condición médica es un trastorno neurológico.

34. El compuesto para su uso de la reivindicación 33, en el que el trastorno neurológico es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, catatonia, ansiedad, delirio o demencia.

C  puto

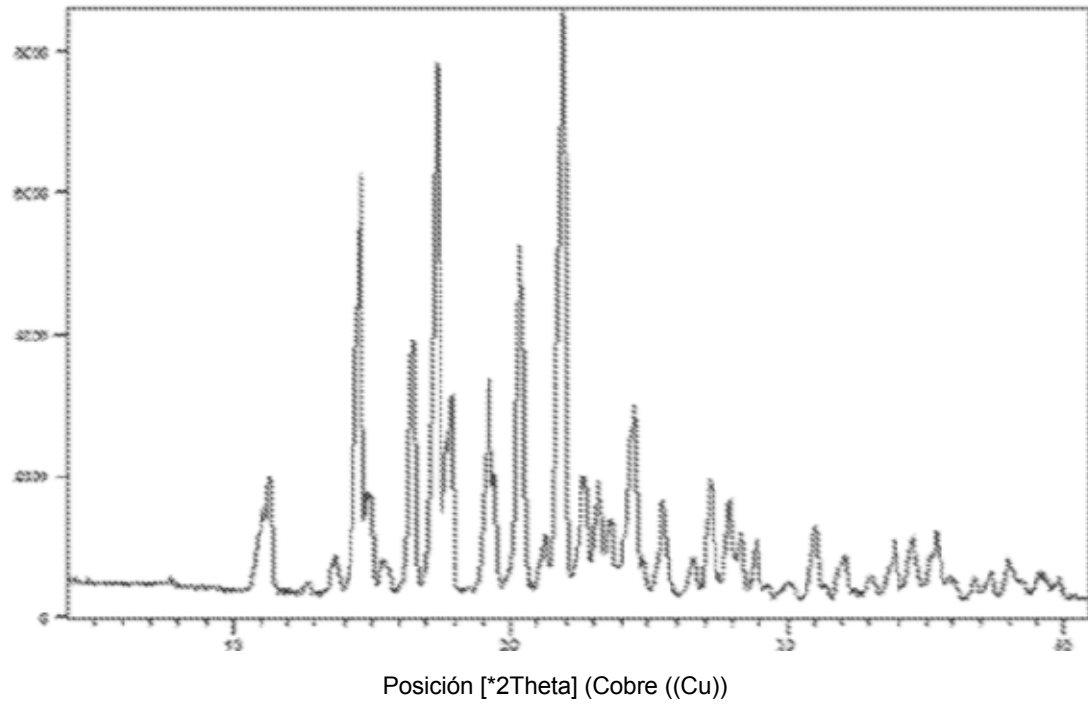


Figura 1

C  puto

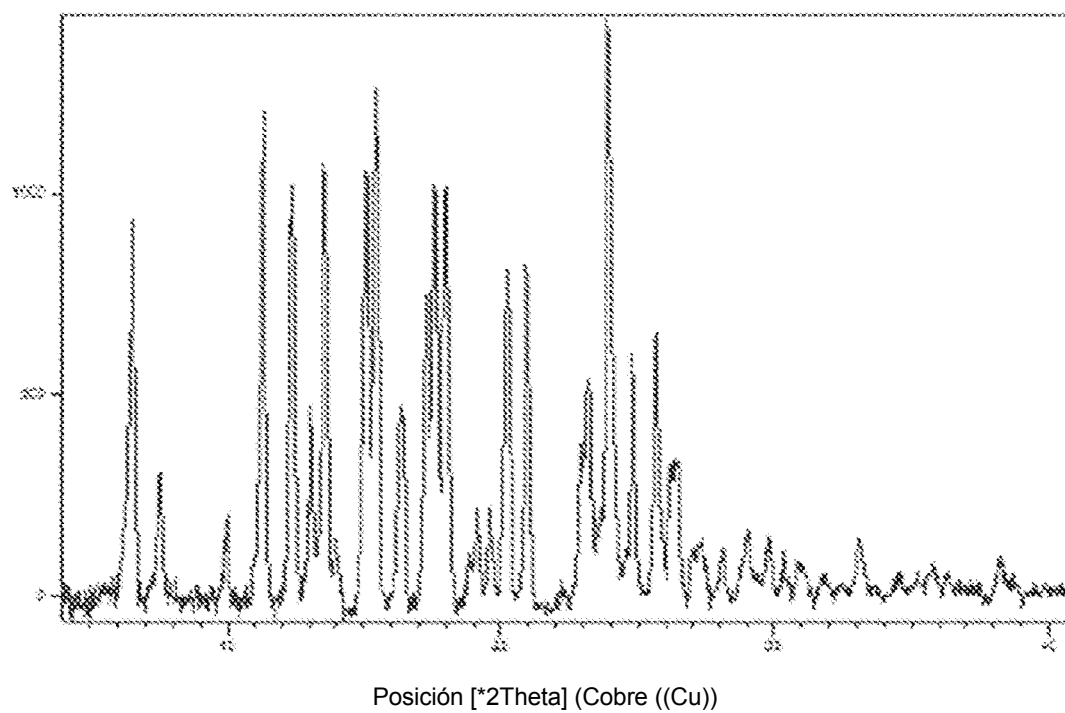


Figura 2