

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 800**

51 Int. Cl.:

C07D 491/08 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2015 PCT/EP2015/061348**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181061**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2015 E 15724624 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3149002**

54 Título: **Derivados de 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-ilo y 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-ilo como moduladores de TAAR1**

30 Prioridad:

28.05.2014 WO PCT/CN2014/078644

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

04.07.2018

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CECERE, GIUSEPPE;
GALLEY, GUIDO;
HU, YIMIN;
NORCROSS, ROGER;
PFLIEGER, PHILIPPE y
SHEN, HONG**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 674 800 T3

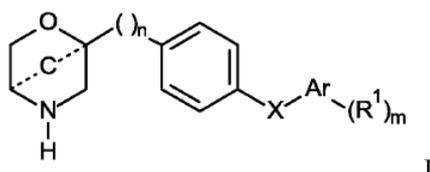
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-ilo y 5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-ilo como moduladores de TAAR1

5

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



10 en la que

----C---- es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X es $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$;

15

Ar es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o piracinilo;

R^1 es halógeno, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-7} sustituido con halógeno o es cicloalquilo C_{3-6} ;

20

$(-)$ es $-\text{CH}_2-$;

n es 0 o 1;

25

m es 0, 1 o 2;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, todas las mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos.

30

Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I tienen una buena afinidad por los receptores asociados a aminas traza (TAAR), en especial por TAAR1.

El documento WO2012/126922 describe derivados de benceno 1,4-disustituidos que difieren de los derivados de benceno 1,4-disustituidos de fórmula I de la presente invención por la ausencia de un sistema de anillo con puente.

35

Se pueden usar los compuestos para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, drogadicción y trastornos metabólicos tales como trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo de energía y su asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

40

Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han informado para compuestos que se pueden unir a receptores adrenérgicos (documento WO02/076950, WO97/12874 o EP 0717 037) se pueden considerar efectos secundarios indeseables en el caso de medicamentos destinados a tratar enfermedades del sistema nervioso central como se describe anteriormente. Por lo tanto, es deseable obtener medicamentos que tengan selectividad por el receptor TAAR1 frente a receptores adrenérgicos. Los objetivos de la presente invención muestran selectividad por el receptor TAAR1 sobre los receptores adrenérgicos, en particular buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2 humanos y de rata.

45

50

Las aminas biógenas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan papeles importantes como neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenamiento, así como su degradación y recaptación después de la liberación se regulan rigurosamente. Se sabe que un desequilibrio en los niveles de aminas biógenas es el responsable de la alteración en la función cerebral en muchas afecciones patológicas [2-5]. Una segunda clase de compuestos de aminas endógenas, las denominadas aminas traza (AT), coinciden significativamente con las aminas biógenas clásicas con relación a su estructura, metabolismo y localización

55

subcelular. Las AT incluyen p-tiramina, β -feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de mamífero en niveles en general menores que las aminas biógenas clásicas [6].

5 Se ha relacionado su regulación incorrecta con diversas enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia y depresión [7] y con otras afecciones como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, jaqueca, enfermedad de Parkinson, drogadicción y trastornos de la conducta alimentaria [8,9].

10 Durante mucho tiempo, se había hipotetizado solo sobre los receptores específicos de AT en base a los sitios de unión de AT de alta afinidad anatómicamente diferenciados en el SNC de seres humanos y otros mamíferos [10,11]. En consecuencia, se creyó que los efectos farmacológicos de las AT estaban mediados a través del mecanismo bien conocido de las aminas biógenas clásicas, desencadenando su liberación, inhibiendo su recaptación o bien "reaccionando de forma cruzada" con sus sistemas de receptores [9,12,13]. Esta visión cambió significativamente con la reciente identificación de varios miembros de una familia novedosa de GPCR, los receptores asociados a aminas traza (TAAR) [7,14]. Existen 9 genes TAAR en el ser humano (incluyendo 3 pseudogenes) y 16 genes en el ratón (incluyendo 1 pseudogen). Los genes TAAR no contienen intrones (con una excepción, TAAR2 contiene 1 intrón) y están situados próximos entre sí en el mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes de los receptores, de acuerdo con una comparación de similitud de los farmacóforos del GPCR en profundidad y los datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subfamilias distintas [7,14]. TAAR1 está en la primera subclase de cuatro genes (TAAR 1-4) altamente conservado entre seres humanos y roedores. Las AT activan los TAAR1 por medio de G α . Se demostró que la regulación incorrecta de las AT contribuía a la etiología de diversas enfermedades como depresión, psicosis, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, drogadicción, enfermedad de Parkinson, jaqueca, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos metabólicos y, por lo tanto, los ligandos de TAAR1 tienen un gran potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

25 Por lo tanto, existe un amplio interés en incrementar el conocimiento sobre los receptores asociados a aminas traza.

Referencias usadas:

- 30 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. En *Fundamental Neuroscience* (2^a ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, y Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 35 3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;
- 4 Tuite, P. y Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 40 5 Castellanos, F.X. y Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editors. *Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Amines and the Brain. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico]* (1976);
- 45 7 Lindemann, L. y Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
- 50 8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;
- 55 10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
- 60 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 65 13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;

14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

5 Los objetivos de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados a aminorazas, su fabricación y medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el control o prevención de enfermedades tales como depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con el estrés, 10 trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, drogadicción y trastornos metabólicos tales como trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo de energía y su asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

15 Las indicaciones preferentes que usan los compuestos de la presente invención son depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y diabetes.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" indica un grupo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el resto alquilo es como se define anteriormente y que está unido por medio de un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo. El grupo halógeno preferente es flúor.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono como se define por el término "alquilo inferior", en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. Un átomo de halógeno preferente es flúor. Los ejemplos de dichos grupos son CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ o CH₂CHF₂.

35 El término "cicloalquilo" indica un anillo de carbono saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alcoxi inferior sustituido con halógeno o sustituido con cicloalquilo" indica un grupo alcoxi como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno o por un grupo cicloalquilo, como se define anteriormente.

40 El término "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N" se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o piracinilo.

45 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" engloba sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

50 Un modo de realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en la que ----C---- es -CH₂- y n es 1, por ejemplo los compuestos

1-(4-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

1-(3-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

55 1-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

1-(2-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

60 1-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

4-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

4-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida

65 3-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

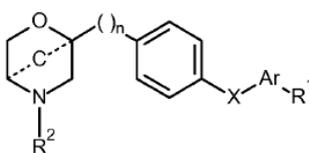
- N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
4-etoxi-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 5 1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea
1-(4-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea
- 10 1-(3-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea
4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 15 6-etoxi-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-3-carboxamida
N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida
- 20 2-ciclopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida
4-cloro-3-ciclopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
- 25 5-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-2-amina
N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 30 N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piracin-2-amina
N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
- 35 3-isopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
3-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 40 N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
4-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida
- 45 5-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-2-amina
1-(2-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea
- 50 1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea
4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 55 6-etoxi-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-3-carboxamida
N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida
- 60 4-cloro-3-ciclopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
4-etoxi-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 65 2-etil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida
2-ciclopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida
- 3-isopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida o
N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina.
- Otro modo de realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en la que ----C---- es -CH₂- y n es 0, por ejemplo los compuestos
- 5-cloro-N-[4-[[[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina
- 5-cloro-N-[4-[[[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina

- 4-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
- 3-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
- 5 N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
- N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-amina
- 10 4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
- 3-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
- N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
- 15 N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina o
- N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina.
- 20 Otro modo de realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en la que ----C---- es -CH₂CH₂- y n es 1.
- Otro modo de realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en la que ----C---- es -CH₂CH₂- y n es 0 por ejemplo los compuestos
- 25 (RS)-5-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]piridin-2-amina
- (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina
- (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida
- 30 3-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida
- (RS)-4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida
- 35 (RS)-6-etoxi-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]piridin-3-carboxamida
- (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida
- (RS)-2-ciclopropil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]pirimidin-5-carboxamida
- 40 (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida
- (RS)-2-etil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]pirimidin-5-carboxamida
- 45 N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
- (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
- 4-etoxi-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida
- 50 (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-5-(trifluorometil)piracin-2-amina
- (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
- 55 (RS)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]urea
- (RS)-1-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea o
- (RS)-1-(3-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]urea.
- 60 La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 a 5 y en la descripción de 68 ejemplos específicos. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices
- 65 usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento anteriormente a menos que se indique lo contrario.

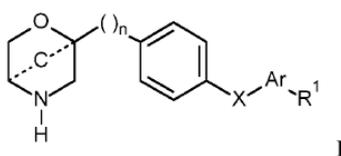
5 Con más detalle, los compuestos de fórmula I se pueden fabricar por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la técnica. La secuencia de reacción no se limita a la presentada en los esquemas 1 a 5, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, por procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

10 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por procedimientos descritos a continuación, procedimiento que comprende

15 a) separar por escisión el grupo protector de N (R^2) de los compuestos de fórmula



20 en un compuesto de fórmula

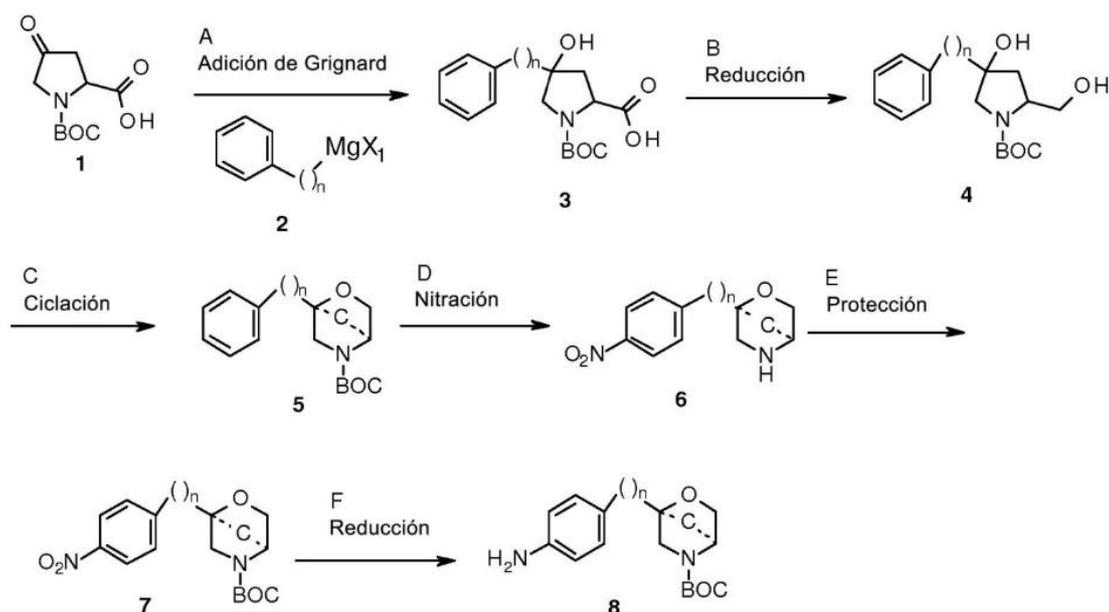


25 en la que R^2 es un grupo protector de N seleccionado de $-C(O)O$ -*tert*-butilo o BOC y las otras definiciones son como se describe anteriormente, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

PROCEDIMIENTO GENERAL

Esquema 1

Para $\text{---C---} = \text{CH}_2$ 

Etapa A: Se puede lograr la adición de Grignard por la adición de reactivo de Grignard de fenilo o bencilo **2** ($n=0$ o 1 , $X_1 = \text{Cl}$ o Br) en una solución de N -BOC-4-oxo-prolina **1** en disolventes orgánicos no próticos anhidros tales como THF y éter dietílico a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente en una atmósfera inerte.

Las condiciones preferentes son usar THF como disolvente a 0°C durante de 30 minutos a 3 horas.

Etapa B: Se puede lograr la conversión de ácido carboxílico **3** en el correspondiente diol **4** por la reducción del ácido **3** con un reactivo de borano, tal como complejo borano-sulfuro de dimetilo o complejo de borano-THF, en disolventes orgánicos no próticos tales como THF, éteres, DME, y 1,4-dioxano, y TBME.

Las condiciones preferentes son añadir complejo borano-THF en una solución de ácido carboxílico **3** en THF a 0°C , y a continuación continuar la reacción a temperatura de reflujo durante 3 horas.

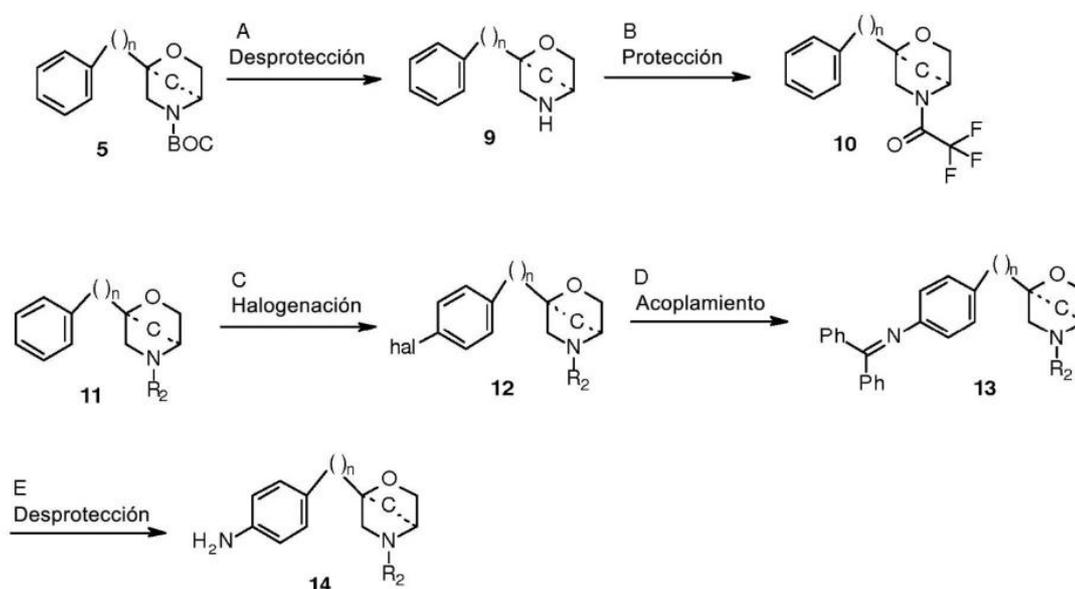
Etapa C: Se puede lograr la ciclación por una reacción de tipo Mitsunobu o bien por un procedimiento en etapas que implica intermedios de éster de sulfonato.

En la reacción de tipo Mitsunobu, se puede convertir diol **4** en morfolina con puente protegida **5** por tratamiento con trifetilfosfina y un azodicarboxilato, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, o TBME, u otros disolventes orgánicos no próticos tales como tolueno y benceno. Las condiciones preferentes son tratar diol **4** con DIAD y trifetilfosfina a 0°C y continuar la reacción a temperatura ambiente durante la noche.

En el procedimiento en etapas, se puede lograr la conversión por tratamiento de diol **4** con un equivalente cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluenosulfonilo, en presencia de una base orgánica, tal como piridina, trietilamina, N,N -diisopropiletilamina o N -metilmorfolina, en disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, o TBME, o usando una base orgánica como disolvente, a de 0°C a 50°C . Se puede convertir el éster de sulfonato resultante en morfolina con puente protegida **5** por tratamiento con una base no nucleófila tal como hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio, o 2-metil-2-butóxido de potasio, en disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, o TBME. Las condiciones preferentes para la primera etapa son añadir cloruro de toluenosulfonilo en una solución del diol **4** en piridina a 0 - 5°C y a continuación dejar que reaccione durante 48 horas a 30°C . Las condiciones preferentes para la segunda etapa son añadir hidruro de sodio a una solución de éster de sulfonato en THF a 0 - 5°C y a continuación dejar que reaccione durante 12 horas a temperatura ambiente.

- Etapa D:** Se puede lograr la nitración por tratamiento de morfolina con puente protegida **5** en ácido nítrico fumante o en una mezcla de ácido nítrico y otros ácidos orgánicos e inorgánicos como ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, a una temperatura de entre $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente, opcionalmente en disolventes de hidrocarburo o hidrocarburo halogenado tales como hexanos, diclorometano, o 1,2-dicloroetano. De forma alternativa, se puede realizar la reacción por tratamiento de morfolina con puente protegida **5** con sales de ácido nítrico, tales como nitrato de potasio, nitrato de sodio o nitrato de cesio, en otros ácidos orgánicos e inorgánicos como ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, a una temperatura de entre $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente.
- 10 Las condiciones preferentes son tratamiento de morfolina con puente protegida **5** con nitrato de potasio en ácido trifluoroacético a $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y a continuación dejar que reaccione durante 12 horas a temperatura ambiente.
- Etapa E:** Durante etapa E se retira el grupo protector de nitrógeno en condiciones de reacción de nitración. Se puede lograr la re-protección de la morfolina con puente **6** por tratamiento con carbonato de di-*tert*-butilo, opcionalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, AA-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de cesio, en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o en disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, o TBME. Las condiciones preferentes son THF en presencia de carbonato de potasio como base a temperatura ambiente durante 16 horas.
- 15 **Etapa F:** Se puede lograr la reducción del grupo nitro **7** por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada o por hidrogenación por transferencia usando formiato de amonio o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno con un catalizador tal como PtO_2 , Pd-C o níquel Raney en disolventes tales como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH_2Cl_2 , DMF o mezclas de los mismos.
- 20 Las condiciones preferentes son usar Pd-C como catalizador y MeOH como disolvente y continuar la reacción a 345 kPa (50 psi) de H_2 a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 25

Esquema 2

Para $\text{---C---} = \text{CH}_2$ 

- 30 **Etapa A:** Se puede lograr la desprotección de BOC-morfolina con puente protegida **5** por tratamiento con ácidos minerales tales como H_2SO_4 , H_3PO_4 , HNO_3 , o ácidos orgánicos tales como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en disolventes tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, dioxano, MeOH, EtOH, o H_2O a una temperatura de entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 35 Las condiciones preferentes son ácido trifluoroacético con CH_2Cl_2 a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Etapa B: Se puede lograr la protección de morfolina con puente **9** como trifluoroacetamidas por tratamiento con reactivos de trifluoroacetilación tales como anhídrido trifluoroacético, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$, CF_3COO -succinimido, (trifluoroacetil)benzotriazol, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{C}_6\text{F}_5$, con bases tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, en disolventes tales como diclorometano, THF, DMF dioxano, MeOH, o EtOH a una temperatura de entre 0°C y 60°C .

Las condiciones preferentes son anhídrido trifluoroacético con trietilamina como base, en diclorometano a de 0°C a 25°C .

Etapa C: Se puede lograr la halogenación de morfolina con puente **11** ($\text{R}_2 = \text{BOC}$ o CF_3CO) por tratamiento con reactivos de halogenación tales como yodo, bromo, yodosuccinimida, bromosuccinimida, o yodos polivalentes junto con yodo, tal como [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno/yodo y [bis(acetoxi)fenil]yodo/yodo, en disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, o tetraclorometano, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 80°C .

Las condiciones preferentes son bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno/yodo en tetraclorometano a temperatura ambiente.

Etapa D: Se puede lograr el acoplamiento de haluro de arilo **12** ($\text{R}_2 = \text{BOC}$ o CF_3CO) con benzofenona-imina en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base en disolventes tales como dioxano, DME, THF, tolueno y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo usando una reacción Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

Las condiciones preferentes son tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) catalítico, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) catalítico, y Cs_2CO_3 , en tolueno a 100°C durante 5 horas.

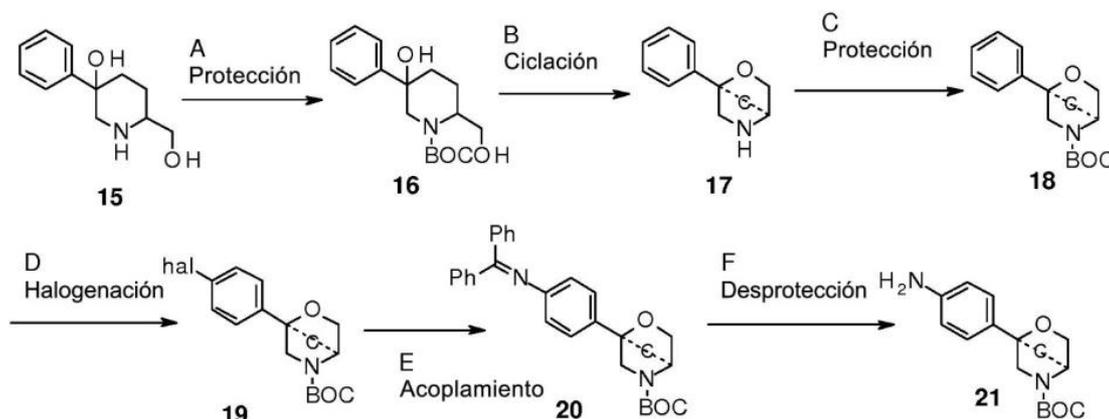
Etapa E: Se puede lograr la retirada del grupo protector de N difenilmetileno en **13** por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada por hidrogenación por transferencia usando formiato de amonio o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como PtO_2 , Pd-C o níquel Raney en disolventes tales como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, EtOAc, diclorometano, cloroformo, DMF o mezclas de los mismos.

También se puede efectuar la transformación por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina, junto con una base tal como acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio en disolventes tales como MeOH, EtOH, dioxano, THF, DMF o mezclas de los mismos.

Las condiciones preferentes son clorhidrato de hidroxilamina, junto con acetato de sodio, en MeOH a temperatura ambiente durante 1 hora.

Esquema 3

Para $\text{C}^{\text{***}} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$



Se puede preparar el diol **15** [CAS 282537-78-4] de acuerdo con procedimientos informados en la literatura (*Tetrahedron* **2000**, *56*, 3043-3051).

Etapa A: Se puede lograr la protección selectiva del nitrógeno en el diol **15** por tratamiento con carbonato de di-*tert*-butilo, opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, *N,N*-diisopropilamina o *N*-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF o TBME.

Las condiciones preferentes son carbonato de potasio como base en THF como disolvente, a 60 °C durante 1 hora.

5 **Etapa B:** Se puede lograr la ciclación del diol **16** por tratamiento con un ácido de Lewis tal como sales de triflato metálicas, triflato de escandio(III) por ejemplo, o trifluoruro de boro y sus complejos incluyendo trifluoruro de boro-eterato de dietilo, complejo de trifluoruro de boro-tetrahidrofurano, trifluoruro de boro-eterato de dibutilo, complejo de trifluoruro de boro-acetonitrilo. Opcionalmente, se puede usar Et₃SiH como aditivo. Los disolventes pueden ser diclorometano, tolueno, y hexanos.

10 Las condiciones preferentes son trifluoruro de boro-eterato de dietilo como ácido de Lewis, Et₃SiH como aditivo, en diclorometano, a de 0 °C a temperatura ambiente durante 16 horas.

15 **Etapa C:** Durante la etapa B se retira el grupo protector de nitrógeno en condiciones de reacción de ciclación. Se puede lograr la reprotcción del nitrógeno en **17** por tratamiento con carbonato de di-*terc*-butilo, opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, *N,N*-diisopropilamina o *N*-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF o TBME.

20 Las condiciones preferentes son carbonato de potasio como base en THF como disolvente, a 60 °C durante 1 hora.

25 **Etapa D:** Se puede lograr la halogenación de morfolina con puente **18** por tratamiento con reactivos de halogenación tales como yodo, bromo, yodosuccinimida, bromosuccinimida, o yodos polivalentes junto con yodo, tal como [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno/yodo y [bis(acetoxi)fenil]yodo/yodo, en disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, o tetraclorometano, a de temperatura ambiente a 80 °C.

Las condiciones preferentes son bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno/yodo en tetraclorometano a temperatura ambiente durante 16 horas. X₂ es halógeno.

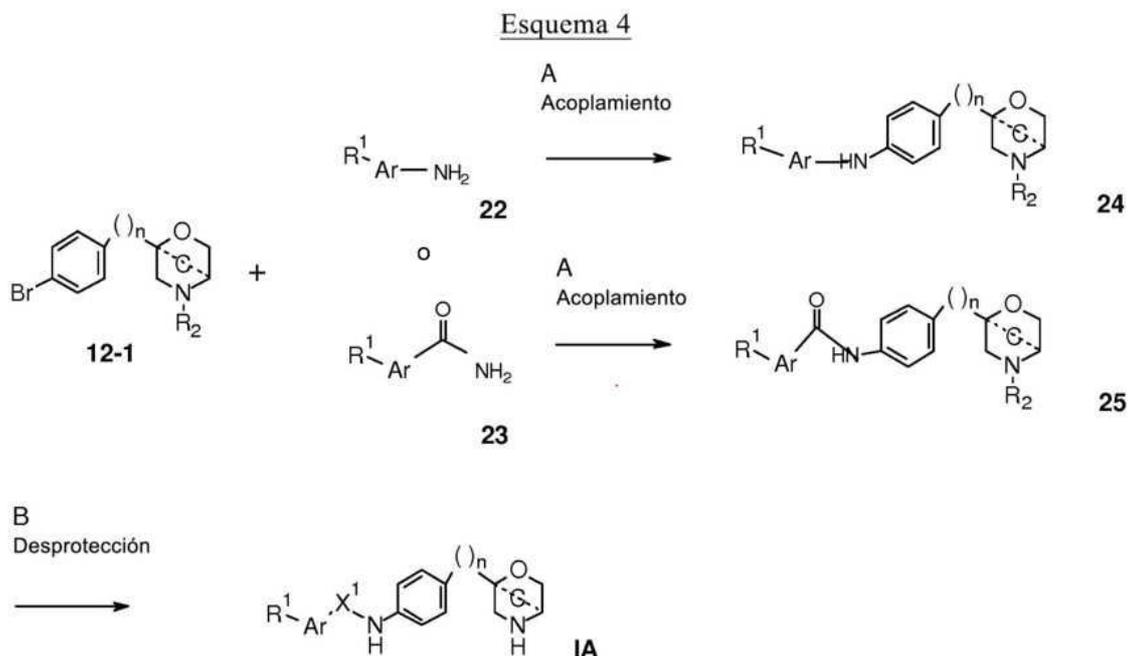
30 **Etapa E:** Se puede lograr el acoplamiento de haluro de arilo **19** con benzofenona-imina en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base en disolventes tales como dioxano, DME, THF, tolueno y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo usando una reacción Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

35 Las condiciones preferentes son tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0) catalítico, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) catalítico, y Cs₂CO₃, en dioxano a 90 °C durante 16 horas.

40 **Etapa F:** Se puede lograr la retirada del grupo protector de N difenilmetileno en **20** por hidrogenación con hidrógeno a presión normal o elevada por hidrogenación por transferencia usando formiato de amonio o ciclohexadieno como fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como PtO₂, Pd-C o níquel Raney en disolventes tales como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, EtOAc, diclorometano, cloroformo, DMF o mezclas de los mismos.

También se puede efectuar la transformación por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina, junto con una base tal como acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio en disolventes tales como MeOH, EtOH, dioxano, THF, DMF o mezclas de los mismos.

45 Las condiciones preferentes son clorhidrato de hidroxilamina, junto con acetato de sodio, en MeOH a temperatura ambiente durante 2 horas.

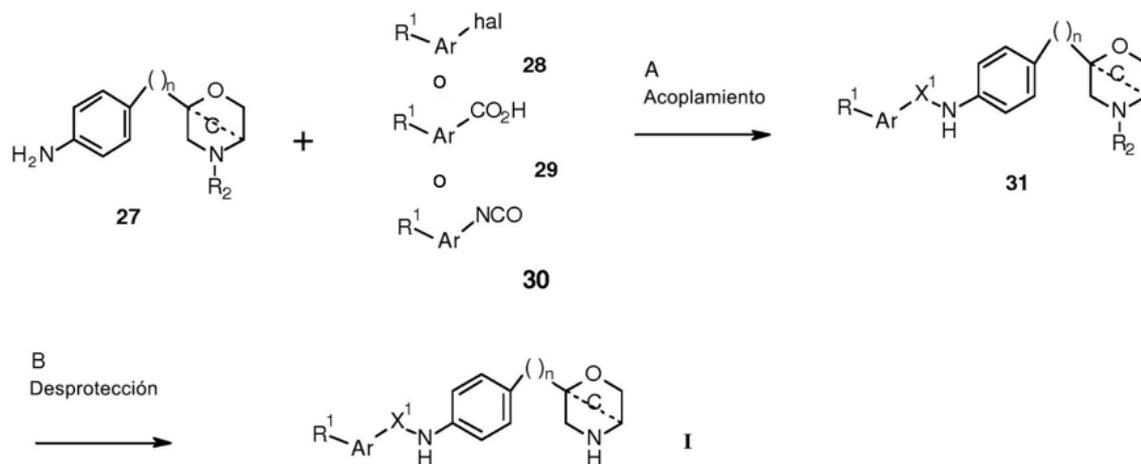


X¹ es NH o -C(O)NH-

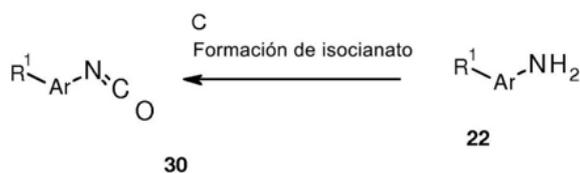
- 5 **Etapa A:** Se puede lograr el acoplamiento de haluro de arilo **12-1** (R₂ = BOC o CF₃CO) con una arilamina **22** o una arilamida **23** por tratamiento con un catalizador de paladio o cobre, un ligando, y una base en disolventes tales como dioxano, DMF, THF, tolueno, DMF y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo usando una reacción Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.
- 10 Las condiciones preferentes son tris(dibencilidina)acetona)paladio(0) catalítico, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) catalítico, y Cs₂CO₃, en dioxano a 90 °C durante 16 horas.
- 15 **Etapa B:** Se puede efectuar la retirada del grupo protector de N BOC con ácidos minerales tales como HCl, H₂SO₄, o H₃PO₄ o ácidos orgánicos tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido *p*-toluenosulfónico en disolventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH, o H₂O a 0-80 °C.

Las condiciones preferentes son CF₃COOH como ácido en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 2 horas.

Esquema 5



X¹ es -C(O)- o -NHC(O)-



- 5 **Etapa A:** Se puede lograr el acoplamiento de anilina **27** (R₂ = BOC o CF₃CO) con un haluro de arilo **28** por tratamiento con un catalizador de paladio o cobre, un ligando, y una base en disolventes tales como dioxano, DMF, THF, tolueno, DMF y DMSO a temperaturas elevadas, por ejemplo usando una reacción Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.
- 10 Las condiciones preferentes son tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0) catalítico, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) catalítico, y Cs₂CO₃, en dioxano a 90 °C durante 12 horas.
- 15 Se puede lograr la formación de amida con anilina **27** (R₂ = BOC o CF₃CO) y un ácido carboxílico **29** por reacción en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, TBTU, HBTU o HATU en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina en disolventes tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, DMF, DMSO, o disolventes etéreos incluyendo éter dietílico, dioxano, THF, DME, o TBME.
- Las condiciones preferentes son HATU con *N,N*-diisopropiletilamina en DMF a temperatura ambiente durante 16 horas.
- 20 Se puede lograr la formación de urea con anilina **27** (R₂ = BOC o CF₃CO) y un isocianato **30** por reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina en disolventes halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno.
- 25 Las condiciones preferentes son trietilamina como base en diclorometano a temperatura ambiente durante 16 horas.
- Etapa B:** Se puede efectuar la retirada del grupo protector de N BOC con ácidos minerales tales como HCl, H₂SO₄, o H₃PO₄ o ácidos orgánicos tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido *p*-toluenosulfónico en disolventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH, o H₂O a 0-80 °C.
- 30 Las condiciones preferentes son CF₃COOH como ácido en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 2 horas.

Etapa C: Si el isocianato **30** no está comercialmente disponible, se puede preparar por tratamiento de la correspondiente amina **22** con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

Las condiciones preferentes son trifosgeno y carbonato de sodio en una mezcla de diclorometano y agua a temperatura ambiente durante 2-3 horas.

Aislamiento y purificación de los compuestos

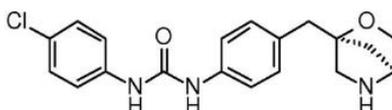
Se puede lograr el aislamiento y purificación de los compuestos e intermedios descritos en el presente documento, si se desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o alta presión preparativa o una combinación de estos procedimientos. Se pueden tener ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados por referencia a las preparaciones y ejemplos en el presente documento a continuación. Sin embargo, por supuesto, también se podrían usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Se pueden separar mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I usando HPLC quiral. También se pueden separar mezclas racémicas de intermedios sintéticos quirales usando HPLC quiral.

Sales de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y se pueden convertir en una sal de adición de ácido correspondiente. Se logra la conversión por tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte, tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita de forma espontánea o se puede retirar de la solución con un disolvente menos polar.

Ejemplo 1

1-(4-clorofenil)-3-[4-[[[(1*S*,4*S*)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea



a) ácido (2*S*)-4-bencil-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de bromuro de bencilmagnesio (1 M en THF, 436 ml, 436 mmol, CAS: 1589-82-8) se le añadió gota a gota a 0 °C una solución de *N*-Boc-4-oxo-*L*-prolina (25 g, 109 mmol, CAS: 84348-37-8) en THF (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 horas hasta que el análisis de CCF indicó el consumo completo del material de partida. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 100/1-20/1 por vol) dio ácido (2*S*)-4-bencil-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (16 g, rendimiento de un 46 %) como un sólido blanco. EM(ESI): 322,0 ([M+H]⁺)

b) (2*S*)-4-bencil-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de ácido (2*S*)-4-bencil-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (64 g, 0,2 mol) en THF (300 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 600 ml, 0,6 mol) a 0 °C. Se sometió a reflujo la solución durante 4 horas hasta que el análisis de CCF indicó el consumo completo del material de partida. Se añadió MeOH (500 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 ~ 20/1 por vol) dio (2*S*)-4-bencil-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (33 g, rendimiento de un 54 %) como un sólido blanco. EM(ESI): 308,0 ([M+H]⁺).

c) (1*S*,4*S*)-4-bencil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

5 A una solución de (2S)-4-bencil-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 g, 45,5 mmol) en piridina (160 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (11,3 g, 59,2 mmol, CAS: 98-59-9) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 48 horas. Se vertió la mezcla en ácido cítrico acuoso al 10 % (1 l) y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 lx2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1 lx5), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 ~ 10/1 por vol) dio (2S)-4-bencil-4-hidroxi-2-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,1 g) como un sólido blanco.

10 A una solución de (2S)-4-bencil-4-hidroxi-2-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,1 g, 21,9 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C se le añadió NaH (1,31 g, 60 %, 32,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante la noche. Se añadió agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (200 mlx2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 ~ 10/1 por vol) dio (1S,4S)-4-bencil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (4,8 g, rendimiento de un 36 % en 2 etapas) como un sólido blanco. EM(ESI): 290,0 ([M+H]⁺).

15 RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,32-7,24 (m, 5H), 4,41 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,26 (d, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

20 d) (1S,4S)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

25 A una solución de (1S,4S)-4-bencil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (4,8 g, 16,58 mmol) en TFA (70 ml, CAS: 76-05-1) se le añadió KNO₃ (5,02 g, 49,8 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se añadió agua (100 ml). Se ajustó el pH hasta 7~8 por adición de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂/MeOH (10/1 por vol, 200 mlx3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para dar (1S,4S)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano bruto (3,88 g, rendimiento de un 100 %) como un aceite amarillo. EM(ESI): 290,0 ([M+H]⁺).

30 e) (1S,4S)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

35 A una solución de (1S,4S)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano bruto (3,88 g, 16,58 mmol, de la etapa d) en una mezcla de THF (50 ml) y H₂O (20 ml) se le añadieron Boc₂O (3,58 g, 16,58 mmol, CAS: 24424-99-5) y K₂CO₃ (4,58 g, 33,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1~10/1 por vol) dio (1S,4S)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, rendimiento de un 50 % en 2 etapas) como un aceite amarillo. EM(ESI): 357,1 ([M+Na]⁺), 279,1 ([M-C₄H₈+H]⁺), 235,1 ([M-C₄H₈-CO₂+H]⁺).

40 f) (1S,4S)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

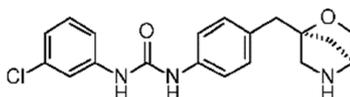
45 A una solución de (1S,4S)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (5,2 g, 15,5 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió Pd al 10 % sobre carbono (húmedo, 5 g, CAS: 7440-05-3). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de H₂ a 310 kPa (45 psi) a 30 °C durante la noche. Se filtró la solución. Se concentró el filtrado a presión reducida y se secó adicionalmente a alto vacío para dar (1S,4S)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, rendimiento de un 96 %) como un aceite amarillo.

50 RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,01 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,40 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,24 (d, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

g) 1-(4-clorofenil)-3-[4-[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

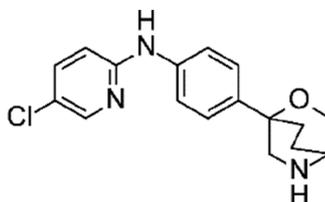
55 A una solución de (1S,4S)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,16 mmol) y Et₃N (25 mg, CAS: 121-44-8) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió isocianato de 4-clorofenilo (30 mg CAS: 104-12-1) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Se disolvió la mezcla en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadió TEA (0,5 ml, CAS: 76-05-1). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta por Prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TEA al 0,1 %, columna C18) para dar 1-(4-clorofenil)-3-[4-[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea (25 mg, rendimiento de un 44 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 360,1 ([³⁷C]M+H]⁺), 358,1 ([³⁵C]M+H]⁺).

65 RMN de ¹H (metanol-d₄, 400MHz): δ 7,43 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,77 (s, 1H).

Ejemplo 2**1-(3-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea**

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando isocianato de 3-clorofenilo (CAS: 2909-38-8) en lugar de isocianato de 4-clorofenilo en la etapa (g). Sólido blanco.

EM (ESI): 360,0 ($[[^{37}\text{C}]M+H]^+$), 358,0 ($[[^{35}\text{C}]M+H]^+$).

Ejemplo 3**(RS)-5-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]piridin-2-amina****a) 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-5-fenil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Se preparó 6-(hidroximetil)-3-fenil-piperidin-3-ol (mezcla de (2R,5S)-rel-5-hidroxi-5-fenil-2-piperidinemetanol [CAS: 282537-78-4] y (2R,5R)-rel-5-hidroxi-5-fenil-2-piperidinemetanol [CAS: 282537-80-8]) de acuerdo con un procedimiento de la literatura conocido (X. Wu *et al.* / *Tetrahedron* **2000**, 56, 3043-3051).

A una solución agitada de 6-(hidroximetil)-3-fenil-piperidin-3-ol (31,0 g, 150 mmol) y Boc₂O (39,2 g, 179 mmol) en THF (500 ml) se le añadió K₂CO₃ (62,0 g, 449 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante una hora. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se recogió el filtrado y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanquecino. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH=50:1 a 10:1 por vol) para dar 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-5-fenil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26 g, rendimiento de un 65 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 308,1 ($[M+H]^+$).

b) 4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano

A una solución de 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-5-fenil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (307 mg, 1,0 mmol) y Et₃SiH (1,2 g, 10,0 mmol, CAS: 617-86-7) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C se le añadió trifluoruro de boro-eterato de dietilo (1,14 g, 8,0 mmol, CAS: 109-63-7). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3x200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se secó el residuo adicionalmente a alto vacío para dar 4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano bruto (0,3 g) como un aceite amarillo. EM(ESI): 190,1 ($[M+H]^+$).

RMN de ¹H (metanol-d₄ 400 MHz): δ 7,49-7,32 (m, 5H), 4,42 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

c) 4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano (5,0 g, 26,4 mmol), Boc₂O (8,6 g, 39,6 mmol, CAS: 24424-99-5) en THF (200 ml) se le añadió K₂CO₃ (11,0 g, 79,2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante una hora hasta que el análisis de CCF indicó la finalización de la reacción. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 100:0 a 20:1 por vol) dio 4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,94 g, rendimiento de un 25 % en 2 etapas) como un sólido blanco. EM(ESI): 234,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$), 190,1 ($[M-C_4H_8-CO_2+H]^+$).

d) 4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (289 mg, 1,0 mmol) en CCl₄

(3,3 ml) se le añadieron [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (516 mg, 1,2 mmol, CAS: 2712-78-9) y yodo (254 mg, 1,0 mmol, CAS: 7553-56-2). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con NaHSO₃ al 5 % (20 ml) y NaCl al 10 % (20 ml), y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 10:1 por vol) dio 4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo (0,25 g, rendimiento de un 58 %). EM(ESI): 316,0 ([M-C₄H₈-CO₂+H]⁺).

e) (RS)-5-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]piridin-2-amina

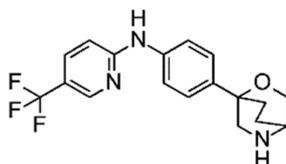
A una solución de 4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadieron 2-amino-5-cloropiridina (26 mg, 0,2 mmol, CAS: 1072-98-6), bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 12 mg, 0,02 mmol, CAS: 161265-03-8), tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0) (18 mg, 0,02 mmol, CAS: 51364-51-3), y Cs₂CO₃ (65 mg, 0,2 mmol, CAS: 534-17-8). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N₂ hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,1 %, columna C-18) para dar 4-[4-[(5-cloro-2-piridil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco.

A una solución de 4-[4-[(5-cloro-2-piridil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se le añadió TFA (0,4 ml, CAS: 76-05-1). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) dio (RS)-5-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]piridin-2-amina (25 mg, rendimiento de un 66 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): 317,9 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 315,9 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

RMN de ¹H (metanol-d⁴ 400MHz): δ 8,05 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 2,36-2,19 (m, 4H).

Ejemplo 4

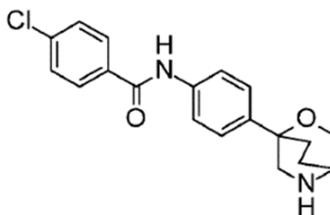
(RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 3 usando 2-amino-5-(trifluorometil)piridina (CAS: 74784-70-6) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina en la etapa (e). Sólido blanco. EM(ESI): 350,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

(RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida



A una solución de 4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadieron 4-clorobenzamida (32 mg, 0,21 mmol, CAS: 619-56-7), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol, CAS: 161265-03-8), tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0) (18 mg, 0,02 mmol, CAS: 51364-51-3), y Cs₂CO₃ (65 mg, 0,2 mmol, CAS: 534-17-8). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 12 horas hasta que CLEM indicó la finalización de la reacción. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,1 %, columna C-18) para dar 4-[4-[(4-clorobenzoi)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido marrón.

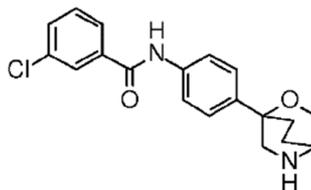
A una solución de 4-[4-[(4-clorobenzoi)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo en

CH₂Cl₂ (4,0 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, CAS: 76-05-1) a 0 °C en atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 horas hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) dio (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida (21 mg, rendimiento de un 51 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 345,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 343,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

RMN de ¹H (metanol-d⁴ 400MHz): δ 7,94 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 2,38-2,21 (m, 4H).

10 Ejemplo 6

3-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]benzamida

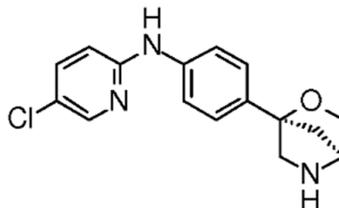


15

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 3-clorobenzamida (CAS: 618-48-4) en lugar de 4-clorobenzamida. EM (ESI): 344,9 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 342,9 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

20 Ejemplo 7

5-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina



25 a) ácido (2S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico

Se añadió una solución de N-Boc-4-oxo-L-prolina (50 g, 0,22 mol, CAS: 84348-37-8) en THF anhidro (500 ml) a la solución de bromuro de fenilmagnesio (1 N en THF, 650 ml, CAS: 100-58-3) en THF anhidro (500 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min hasta que el análisis de CCF indicó la finalización de la reacción. Se desactivó la solución de reacción con solución saturada de NH₄Cl (100 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El secado adicional a alto vacío dio ácido (2S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico bruto (40 g, rendimiento de un 59 %) como un sólido amarillo.

35 RMN de ¹H (DMSO-d⁶ 400 MHz): δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

b) (2S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 A una solución de ácido (2S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico (40 g, 0,13 mol) en THF anhidro (400 ml) se le añadió solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (390 ml, 0,39 mol, CAS: 14044-65-6) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 3 horas hasta que el análisis de CCF indicó la finalización de la reacción. Se desactivó la mezcla de reacción con MeOH (50 ml) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂: MeOH = 100:1 por vol) para dar (2S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (28 g, rendimiento: 74 %) como un sólido blanco.

45 RMN de ¹H (DMSO-d⁶ 400 MHz): δ 7,48 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

50 c) (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 g, 80 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se le añadió PPh₃ (96 g, 96 mmol, CAS: 603-35-0) y DIAD (27,5 g, 96 mmol, CAS: 2446-83-5) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante la noche hasta que el análisis de CCF indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo en éter metil-*tert*-butílico (500 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 20:1 da (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (13,5 g, rendimiento de un 58 %) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 7,49 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 4,64 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,70-3,56 (m, 2H), 2,26 (d, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,49 (d, 9H)

d) (1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se agitó una solución de (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 4,7 mmol), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (2,4 g, 5,6 mmol, CAS: 2712-78-9), y yodo (1,3 g, 5,2 mmol, CAS: 7553-56-2) en CCl₄ anhidro (15 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante la noche. A continuación se diluyó la solución con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHSO₃ acuoso saturado (2 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (5 x 100 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 20:1 por vol) para dar (1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, rendimiento de un 26 %) como un aceite marrón.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,22 (d, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,49 (d, 9H).

e) 5-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina

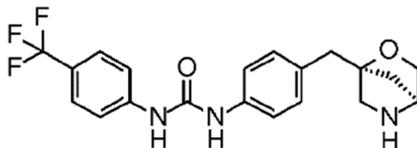
A una solución de 2-amino-5-cloropiridina (175 mg, 1,35 mmol, CAS: 1072-98-6) y (1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,25 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (1,22 g, 3,75 mmol, CAS: 534-17-8), tris(dibencilidina)acetona dipaladio(0) (100 mg, 0,125 mmol, CAS: 51364-51-3) y Xantphos (130 mg, 0,25 mmol, CAS: 161265-03-8). Se agitó la reacción en atmósfera de N₂ a 90 °C durante la noche hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 50:1 a 5:1 por vol) para dar (1S,4R)-4-[4-[(5-cloro-2-piridil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg) como un aceite amarillo.

A una solución de (1S,4R)-4-[4-[(5-cloro-2-piridil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml) se le añadió TFA (170 mg, 1,5 mmol, CAS: 76-05-1). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se añadió agua (10 ml). Se añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a ~9. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 X 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con NH₃+H₂O al 0,1 %, columna C-18) para dar 5-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina (5 mg, rendimiento de un 1,3 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 304,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 302,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

RMN de ¹H (metanol-d₄ 400MHz): δ 8,08 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,39 (m 2H), 6,81 (d, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,35-3,24 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

Ejemplo 8

1-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

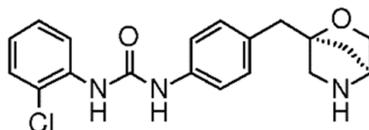


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 4-isocianato de (trifluorometil)fenilo (CAS: 1548-13-6) en lugar de isocianato de 4-clorofenilo en la etapa (g). Sólido blanco. EM (ESI): 392,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

1-(2-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

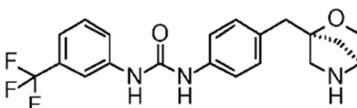
60



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando isocianato de 2-clorofenilo (CAS: 3320-83-0) en lugar de isocianato de 4-clorofenilo en la etapa (g). Sólido blanco. EM (ESI): 360,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 358,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 10

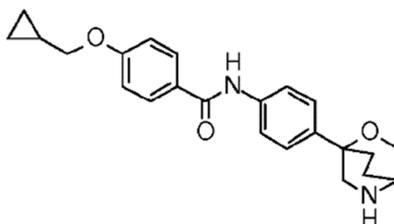
1-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]metil]fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1 usando 3-isocianato de (trifluorometil)fenilo (CAS: 329-01-1) en lugar de isocianato de 4-clorofenilo en la etapa (g). Sólido blanco. EM (ESI): 392,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 11

(RS)-4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)fenil]benzamida



a) 4-(ciclopropilmetoxi)benzamida

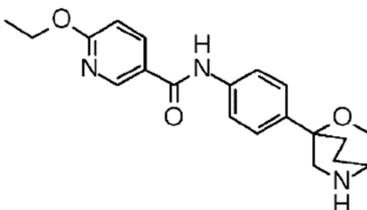
A una solución de ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzoico (384 mg, CAS: 355391-05-8), HATU (836 mg, CAS: 148893-10-1) y Et_3N (606 mg, CAS: 121-44-8) en DME (2,0 ml) se le añadió NH_3 en agua (25 %~28 %, 1,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó la mezcla a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18, fase móvil: A, H_2O ; B, CH_3CN con $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ al 0,5 %) para dar 4-(ciclopropilmetoxi)benzamida como un sólido blanco (275 mg, rendimiento de un 72 %). EM (ESI): 192,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) (RS)-4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)fenil]benzamida

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 4-(ciclopropilmetoxi)benzamida en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 379,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 12

(RS)-6-etoxi-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)fenil]piridin-3-carboxamida

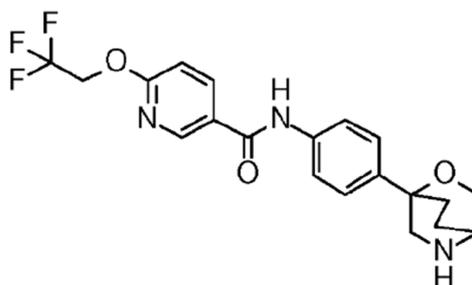


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 6-etoxipiridin-3-carboxamida (CAS: 473693-84-4) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 354,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

5

(RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida

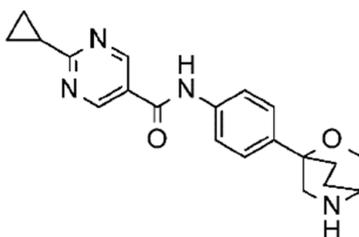


10 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida (CAS: 676533-51-0) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 408,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

15

(RS)-2-ciclopropil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]pirimidin-5-carboxamida



a) 2-ciclopropilpirimidin-5-carboxamida

20

A una solución de ácido 2-ciclopropilpirimidin-5-carboxílico (328 mg, CAS: 648423-79-4), HATU (836 mg, CAS: 148893-10-1) y Et₃N (606 mg, CAS: 121-44-8) en DMF (2,0 ml) se le añadió NH₃ en agua (25 %-28 %, 1,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó la mezcla a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para dar 2-ciclopropilpirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco (241 mg, rendimiento de un 74 %). EM (ESI): 164,1 (M+H)⁺.

25

b) (RS)-2-ciclopropil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]pirimidin-5-carboxamida

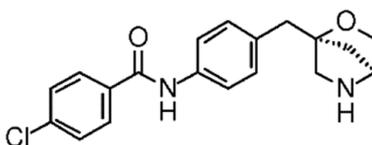
30

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 2-ciclopropilpirimidin-5-carboxamida (CAS: 1447607-18-2) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15

35

4-cloro-N-[4-[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida



40

A una solución de ácido 4-clorobenzoico (35,9 mg, 0,23 mmol, CAS: 74-11-3) en DMF (1 ml) se le añadieron HATU (96,2 mg, 0,253 mmol, CAS: 148893-10-1), N,N-diisopropiletilamina (89,1 mg, 0,69 mmol, CAS: 7087-68-5) y (1S,4S)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,23 mmol). Se agitó la

mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la solución con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida.

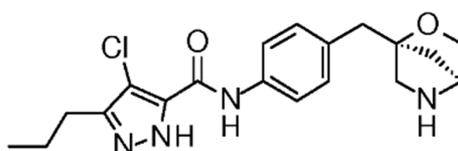
5

Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H_2O , B: CH_3CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) para dar RW-04-012-01 (26 mg, rendimiento de un 33 %) como un sólido amarillo.

10 RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4): 7,92-7,90 (d, 2H), 7,65-7,63 (d, 2H), 7,54-7,52 (d, 2H), 7,31-7,28 (d, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,25-3,16 (m, 4H), 2,01-1,92 (m, 2H). EM (ESI): 344,9 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 342,9 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 16

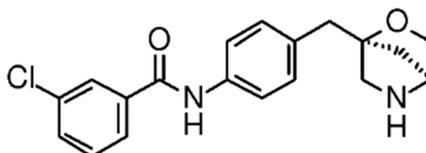
15 **4-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida**



20 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 4-cloro-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS: 1340578-20-2) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 377,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 375,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 17

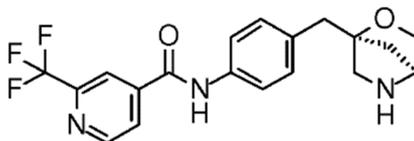
25 **3-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida**



30 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 3-clorobenzoico (CAS: 535-80-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 345,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 343,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 18

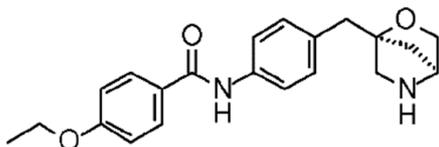
35 **N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida**



40 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (CAS: 131747-41-6) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 378,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 19

45 **4-etoxi-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida**

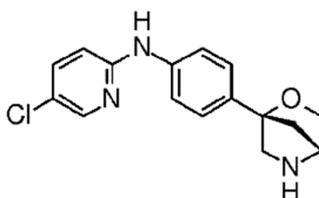


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 4-etoxibenzoico (CAS: 619-86-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 353,0 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 20

5-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina



10

a) (1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se puede preparar (1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo de forma análoga a (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo, que es el producto en la etapa (c) durante la preparación del ejemplo 7, usando N-Boc-4-oxo-D-prolina (CAS: 364077-84-9) en lugar de N-Boc-4-oxo-E-prolina en la etapa (a) durante la preparación del ejemplo 7. EM (ESI): 298,2 ([M+Na]⁺), 220,1 ([M-C₄H₈+H]⁺), 176,2 ([M-C₄H₈-CO₂+H]⁺).

RMN de ¹H (metanol-d⁴ 400MHz): δ 7,50 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 4,61 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,62-3,31 (m, 2H), 2,31 (t, 1H), 2,07 (d, 1H), 1,49 (d, 9H).

b) (1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

A una solución de (1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se le añadió TEA (269 mg, 2,36 mmol, CAS: 76-05-1) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de CCF indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para dar (1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, rendimiento de un 31 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): 176,2 ([M+H]⁺)

c) 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona

A una solución de (1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (500 mg, 2,85 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron anhídrido trifluoroacético (1,2 g, 5,71 mmol, CAS: 407-25-0) y Et₃N (865 mg, 8,55 mmol, CAS: 121-44-8). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPEC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para dar 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (200 mg, rendimiento de un 26 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): 272,1 ([M+H]⁺).

d) 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona

A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (200 mg, 0,74 mmol) en CCl₄ (5 ml), se le añadieron [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (594 mg, 0,81 mmol, CAS: 2712-78-9) y yodo (188 mg, 0,74 mmol, CAS: 7553-56-2). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La CLEM indicó la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla con cloroformo (50 ml), se lavó con solución acuosa de NaHSO₃ al 5 % y posteriormente con solución acuosa de NaCl al 10 %. Se secó la solución sobre MgSO₄. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 50:1 a 5:1 por vol) para dar 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (160 mg, rendimiento de un 54 %) como un sólido amarillo. EM (ESI): 397,9 ([M+H]⁺).

50

e) 5-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina

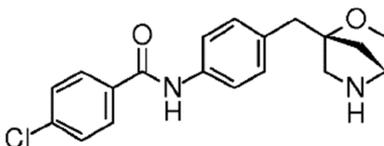
A un tubo Schlenk secado en horno se le añadieron 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (80 mg, 0,20 mmol), 2-amino-5-cloropiridina (25 mg, 0,2 mmol, CAS: 1072-98-6), Xantphos (46 mg, 0,08 mmol, CAS: 161265-03-8), y tris(dibencilidina)acetato de paladio(0) (73 mg, 0,08 mmol, CAS: 51364-51-3). Se evacuó el tubo y se irrigó con nitrógeno. Se añadieron Cs₂CO₃ (130 g, 0,4 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) en nitrógeno. Se selló el tubo. Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 24 horas hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,1 %, columna C-18) para dar 1-[(1R,4S)-4-[4-[(5-cloro-2-piridil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanona como un sólido blanco.

Se disolvió 1-[(1R,4S)-4-[4-[(5-cloro-2-piridil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanona en una mezcla de MeOH (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (700 mg, 5,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, hasta que la CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,1 %, columna C-18) para dar 5-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina (10 mg, rendimiento de un 17 %) como un sólido ceroso. EM (ESI): 304,1 ([³⁷C]M+H)⁺, 302,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

RMN de ¹H (metanol-d⁴ 400 MHz): δ 8,07 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,28 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 2,03 (d, 1H).

Ejemplo 21

4-cloro-N-[4-[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida



a) ácido (2R)-4-bencil-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de bromuro de bencilmagnesio (1 M en THF, 436 ml, CAS: 1589-82-8) a 0 °C se le añadió ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (60 g, 259 mmol, CAS: 364077-84-9) en THF (1000 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 horas hasta que el análisis de CCF indicó el consumo completo del material de partida. A la mezcla de reacción se le añadió NH₄Cl acuoso (1000 ml) a 0 °C. Se dejó que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (1000 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 a 20/1 por vol) dio ácido (2R)-4-bencil-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (10 g, rendimiento de un 12 %) como un aceite amarillo.

b) (2R)-4-bencil-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de ácido (2R)-4-bencil-1-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (5 g, 15,6 mmol) en THF (20 ml) se le añadió solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 50 ml, CAS: 14044-65-6) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 3 horas hasta que el análisis de CCF indicó el consumo completo del material de partida. A la mezcla de reacción se le añadió MeOH (100 ml) a 0 °C. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 a 20/1 por vol) dio (2R)-4-bencil-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, rendimiento de un 31 %) como un aceite amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d⁴): δ 7,32-7,22 (m, 5H), 3,86 (d, 2H), 3,61 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,88 (d, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,88 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H).

c) (2R)-4-bencil-4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (2R)-4-bencil-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 14,6 mmol) en piridina (40 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4,1 g, 13,3 mmol, CAS: 98-59-9) a 0 °C. Se agitó la solución a 30 °C durante 48 horas. Se vertió la solución de reacción en solución de ácido cítrico acuoso al 10 % (500 ml). Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (500 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 30/1 a 10/1 por vol.) dio (2R)-4-bencil-4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-

1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, rendimiento de un 25 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d⁴):

5 δ 7,78 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 5H), 4,22 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,86-2,54 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,90 (d, 1H), 1,40 (s, 9H).

d) (1R,4R)-4-bencil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

10 A una solución de (2R)-4-bencil-4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g, 2,2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH al 60 % (132 mg, 3,3 mmol) a 0 °C. Se agitó la solución a 25 °C durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml).

15 Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (100 mlx2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 15/1 a 3/1 por vol.) dio (1R,4R)-4-bencil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, rendimiento de un 70 %) como un sólido blanco.

20 RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d⁴): 7,28 (m, 5H), 4,41 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,12 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,69 (d, 1H), 1,46 (d, 9H).

e) (1R,4R)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

25 A una solución de (1R,4R)-4-bencil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,26 g, 4,35 mmol) en ácido trifluoroacético (15 ml, CAS: 76-05-1) se le añadió KNO₃ (1,32 g, 13 mmol) a 0 °C. A continuación se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la solución de reacción con agua (100 ml). Se ajustó el pH hasta 7~8 por adición de solución acuosa de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂/MeOH (10/1, 200 mlx3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para dar (1R,4R)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,5 g, bruto) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.

30 f) (1R,4R)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

35 A una solución de (1R,4R)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,5 g, bruto) en THF (45 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (2 g, 9 mmol, CAS: 24424-99-5) y K₂CO₃ (3 g, 22,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la solución con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la mezcla con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo / acetato de etilo = 30/1 a 10/1 por vol.) dio (1R,4R)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (590 mg, rendimiento de un 43 % en 2 etapas) como un sólido amarillo. EM (ESI): 357,0 (M+Na⁺), 279,0 (M-C₄H₉+H)⁺.

40 RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d⁴): 8,19 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,34-3,14 (m, 4H), 1,86 (t, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,46 (d, 9H).

45 g) (1R,4R)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una solución de (1R,4R)-4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (850 mg, 2,5 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (húmedo, 500 mg). Se agitó la mezcla a 30 °C a 345 kPa (50 psi) de H₂ durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado a presión reducida y se secó adicionalmente a alto vacío para dar (1R,4R)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, rendimiento de un 97 %) como un aceite transparente.

RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d⁴): 7,01 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,24 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,47 (m, 9H).

55 h) 4-cloro-N-[4-[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

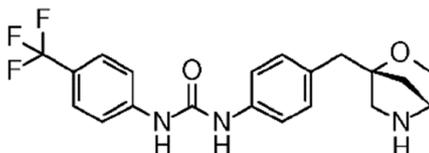
60 Se disolvieron (1R,4R)-4-[(4-aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,13 mmol), ácido 4-clorobenzoico (27 mg, 0,14 mmol, CAS: 74-11-3), HATH (50 mg, 0,157 mmol, CAS: 148893-10-1) y N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,47 mmol, CAS: 7087-68-5) en DMF (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente hasta que el análisis de CLEM indicó el consumo completo del material de partida. Se diluyó la solución con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la mezcla con H₂O (20 ml) y salmuera (10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se secó a alto vacío para dar (1R,4R)-4-[[4-[(4-clorobenzoil)amino]fenil]metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo bruto como un aceite amarillo, que se disolvió posteriormente en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadió TFA (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) dio 4-cloro-N-[4-[(1R,4R)-5-oxa-2-

azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida como un sólido blanco. (21 mg, rendimiento de un 47 %). EM (ESI): 345,0 ($[[^{37}\text{C}1]\text{M}+\text{H}]^+$), 343,0 ($[[^{35}\text{C}1]\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d^4): 7,94 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 1,9 (dd, 2 H).

Ejemplo 22

1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

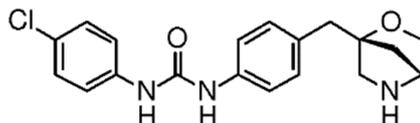


Se disolvieron (1R,4R)-4-[[4-(aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,13 mmol), isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (22 mg, 0,14 mmol, CAS: 1548-13-6) y trietilamina (64 mg, 0,5 mmol, CAS: 121-44-8) en CH_2Cl_2 (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente hasta que el análisis de CLEM indicó el consumo completo de los materiales de partida. Se añadió agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida, y se secó a alto vacío para dar (1R,4R)-4-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenil]metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo bruto como un aceite amarillo, que se disolvió a continuación en CH_2Cl_2 (2 ml). Se añadió TFA (1 ml) a la solución. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1 por vol.). Se lavó la solución con solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y salmuera (5 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H_2O , B: CH_3CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) para dar 1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea (11 mg, rendimiento de un 25 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 392,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d^4): 7,65 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,23-3,14 (m, 4H), 1,98 (dd, 2H).

Ejemplo 23

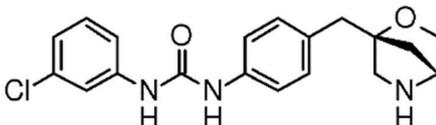
1-(4-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 22 usando isocianato de 4-clorofenilo (CAS: 104-12-1) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo. EM (ESI): 360,0 ($[[^{37}\text{C}1]\text{M}+\text{H}]^+$), 358,0 ($[[^{35}\text{C}1]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 24

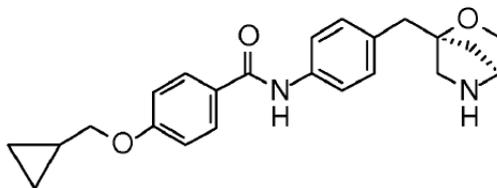
1-(3-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 22 usando isocianato de 3-clorofenilo (CAS: 2909-38-8) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo. EM (ESI): 360,0 ($[[^{37}\text{C}1]\text{M}+\text{H}]^+$), 358,0 ($[[^{35}\text{C}1]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 25

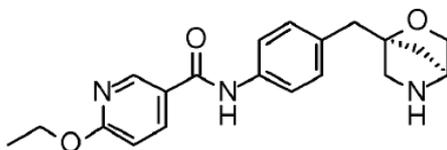
4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida



5 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzoico (CAS: 355391-05-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 379,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

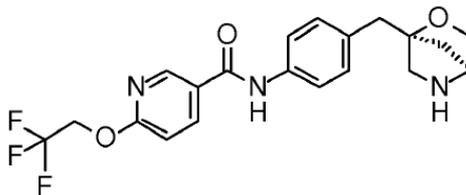
10 **6-etoxi-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-3-carboxamida**



15 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 6-etoxi-nicotínico (CAS: 97455-65-7) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 354,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 27

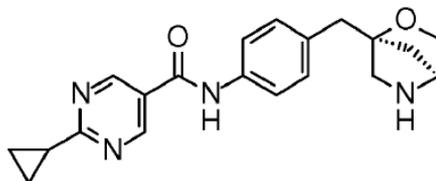
N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida



20 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS: 175204-90-7) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 408,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28

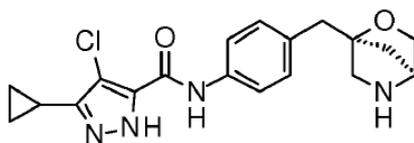
2-ciclopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida



30 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 2-ciclopropil-5-pirimidincarboxílico (CAS: 648423-79-4) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29

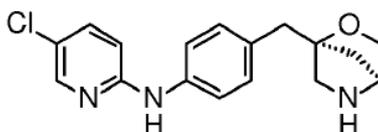
35 **4-cloro-3-ciclopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida**



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 4-cloro-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (CAS: 1291275-83-6) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 375,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 373,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 30

5-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-2-amina

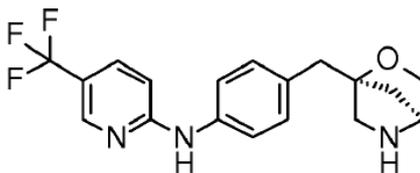


A una solución de (1S,4S)-4-[[4-(aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,23 mmol) y 2-bromo-5-cloropiridina (44 mg, 0,23 mmol, CAS: 40473-01-6) en dioxano (3 ml) se le añadieron Xantphos (40 mg, 0,07 mmol CAS: 161265-03-8) y tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0) (21 mg, 0,023 mmol, CAS: 51364-51-3). Se agitó la mezcla a 90 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. Se diluyó la solución con CH₂Cl₂ (10 ml). Se lavó la solución con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una mezcla de CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) para dar el compuesto del título (28 mg, 39 % = rendimiento) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄): δ 8,04 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,24-3,12 (m, 4H), 1,96 (dd, 2H). EM (ESI): 318,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 316,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 31

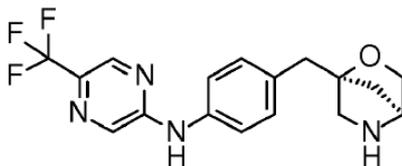
N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



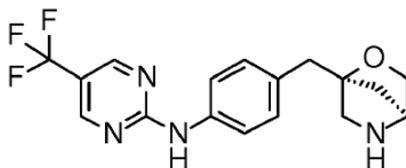
Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 30 usando 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (CAS: 50488-42-1) en lugar de 2-bromo-5-cloropiridina. EM (ESI): 350,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 32

N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piracin-2-amina

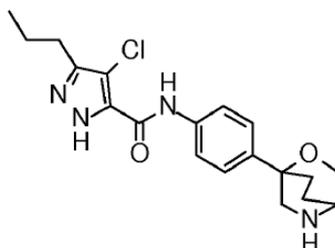


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 30 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)piracina (CAS: 799557-87-2) en lugar de 2-bromo-5-cloropiridina. EM (ESI): 351,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 33**N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina**

5

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 30 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (CAS: 69034-12-4) en lugar de 2-bromo-5-cloropiridina. EM (ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 34**(RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida**

15

a) 4-[4-(benzhidrilidenamino)fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(4-iodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se le añadieron benzofenona-imina (157 mg, 0,87 mmol, CAS: 1013-88-3), bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 83 mg, 0,144 mmol, CAS: 161265-03-8), tris(dibencilidina)acetato de paladio(0) (132 mg, 0,144 mmol, CAS: 51364-51-3) y Cs₂CO₃ (469 mg, 1,44 mmol, CAS: 534-17-8). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de N₂ a 90 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y se filtró. Se lavó el filtrado con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1 por vol) dio 4-[4-(benzhidrilidenamino)fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (339 mg, rendimiento de un >99 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): 469,3 ([M+H]⁺).

b) 4-(4-aminofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[4-(benzhidrilidenamino)fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (339 mg, 0,72 mmol) en metanol (4 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (250 mg, 3,6 mmol, CAS: 5470-11-1) y acetato de sodio (593 mg, 7,2 mmol, CAS: 127-09-3). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la solución. Se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,1 %, columna C-18) dio 4-(4-aminofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, rendimiento de un 32 %) como un sólido blanco. EM(ESI): 305,2 ([M+H]⁺).

c) (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución de 4-(4-aminofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,063 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se le añadieron HATU (38 mg, 0,1 mmol, CAS: 148893-10-1) y DIPEA (26 mg, 0,2 mmol, CAS: 7087-68-5). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido 4-cloro-5-propil-1H-pirazol-3-carboxílico (38 mg, 0,2 mmol, CAS: 80194-69-0). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (20 ml), a continuación se lavó con agua y salmuera. Se concentró la capa orgánica a presión reducida y se secó a alto vacío para dar 4-[4-[(4-cloro-3-propil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo bruto como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

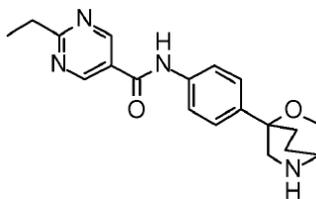
A una solución de 4-[4-[(4-cloro-3-propil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-

carboxilato de *tert*-butilo bruto en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, CAS: 76-05-1). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por Prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) para dar (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida (16 mg, rendimiento de un 68 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 375,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 377,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

RMN de ¹H (metanol-d₄, 400MHz): δ 7,74 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,38-2,23 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

10 Ejemplo 35

(RS)-2-etil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]pirimidin-5-carboxamida



15

a) 2-etilpirimidin-5-carboxamida

A una solución de ácido 2-etilpirimidin-5-carboxílico (304 mg, CAS: 72790-16-0), HATU (836 mg, CAS: 148893-10-1) y Et₃N (606 mg, CAS: 121-44-8) en DMF (2,0 ml) se le añadió NH₃ en agua (25 %-28 %, 1,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche.

20

Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó la mezcla a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,5 %) para dar 2-etilpirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco (120 mg, rendimiento de un 40 %). EM (ESI): 152,2 (M+H)⁺.

25

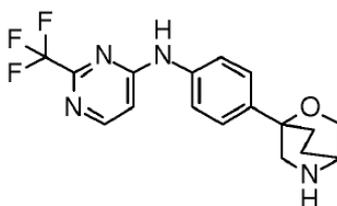
b) (RS)-2-etil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]pirimidin-5-carboxamida

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida (CAS: 676533-51-0) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido ceroso. EM (ESI): 339,0 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 36

N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina

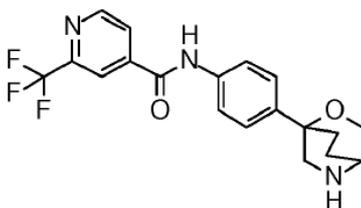


35

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 3 usando 2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (CAS: 672-42-4) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina en la etapa (e). Sólido blanco. EM(ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

40 Ejemplo 37

(RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida



a) 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

5 A una solución de ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (382 mg, 2,0 mmol, CAS: 131747-41-6), HATU (836 mg, 2,2 mmol, CAS: 148893-10-1) y Et₃N (606 mg, 6,0 mmol, CAS: 121-44-8) en DMF (2,0 ml) se le añadió NH₃ en agua (25 %~28 %, 1,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se finalizó la reacción como se detecta por CLEM. Se purificó la mezcla a través de cromatografía de fase inversa (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,5 %) para dar 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
10 como un sólido blanco (228 mg, rendimiento de un 60 %). Sólido blanco. EM (ESI): 191,0 ([M+H]⁺).

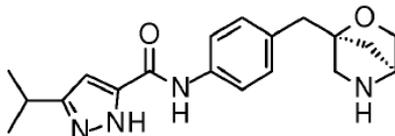
b) (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

15 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 378,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38

3-isopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida

20



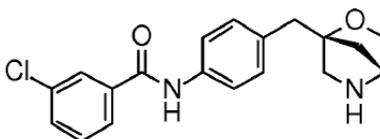
25

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 15 usando ácido 3-isopropilpirazol-5-carboxílico (CAS: 92933-47-6) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. EM (ESI): 341,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39

3-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

30



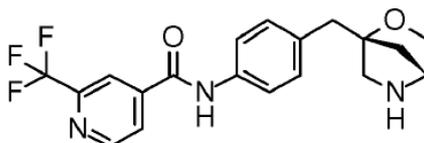
35

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 3-clorobenzoico (CAS: 535-80-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 345,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 343,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

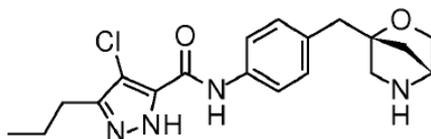
Ejemplo 40

N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

40



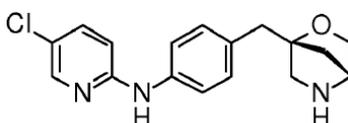
Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (CAS: 131747-41-6) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 378,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41**4-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida**

5

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 4-cloro-3-propil-1H-pirazol-5-carboxílico (CAS: 1340578-20-2) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 377,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 375,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 42**5-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-2-amina**

15

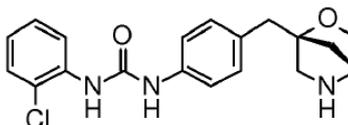
Se agitó una mezcla de (1R,4R)-4-[[4-(aminofenil)metil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,23 mmol), 2-bromo-5-cloropiridina (46 mg, 0,25 mmol, CAS: 40473-01-6), Xantphos (26 mg, 0,046 mmol, CAS: 161265-03-8), tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (21 mg, 0,023 mmol, CAS: 51364-51-3) y Cs_2CO_3 (224 mg, 0,69 mmol) en dioxano (5 ml) a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida y se secó a alto vacío para dar un sólido amarillo que se disolvió en la mezcla de CH_2Cl_2 (3 ml) y TFA (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H_2O , B: CH_3CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, rendimiento de un 34 %) EM (ESI): 318,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 316,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

20

RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4): 8,05 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,03 (d, 1H), 91 (d, 1H), 3,23~3,16 (m, 4H), 1,99 (t, 2H).

25

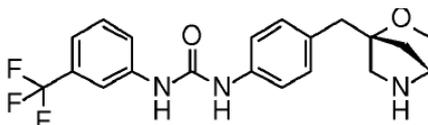
30

Ejemplo 43**1-(2-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea**

35

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 22 usando isocianato de 2-clorofenilo (CAS: 3320-83-0) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo. EM (ESI): 360,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 358,0 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

40

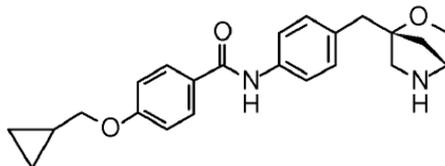
Ejemplo 44**1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-(trifluorometil)fenil]urea**

45

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 22 usando 3-isocianato de (trifluorometil)fenilo (CAS: 329-01-1) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo. EM (ESI): 392,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 45

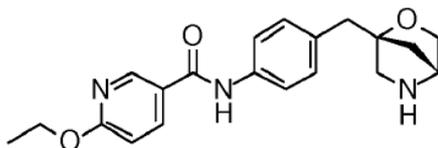
5 **4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida**



10 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzoico (CAS: 355391-05-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 379,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

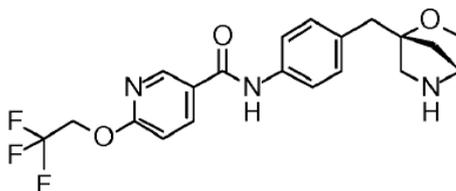
15 **6-etoxi-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-3-carboxamida**



20 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 6-etoxinicotínico (CAS: 97455-65-7) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 354,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

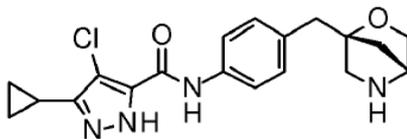
25 **N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida**



30 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS: 175204-90-7) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 408,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48

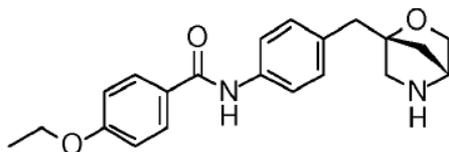
35 **4-cloro-3-ciclopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida**



40 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 4-cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (CAS: 1291275-83-6) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 375,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 373,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

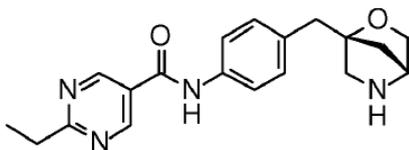
Ejemplo 49

4-etoxi-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 4-etoxibenzoico (CAS: 619-86-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 353,0 ([M+H]⁺).

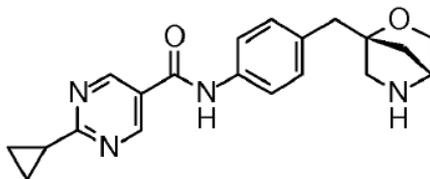
5

Ejemplo 50**2-etil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida**

10

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 2-etilpirimidin-5-carboxílico (CAS: 72790-16-0) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 339,0 ([M+H]⁺).

15

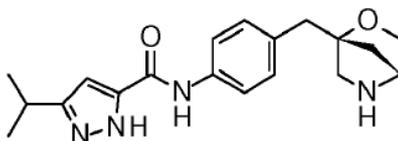
Ejemplo 51**2-ciclopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida**

20

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 2-ciclopropilpirimidin-5-carboxílico (CAS: 648423-79-4) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 52

25

3-isopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida

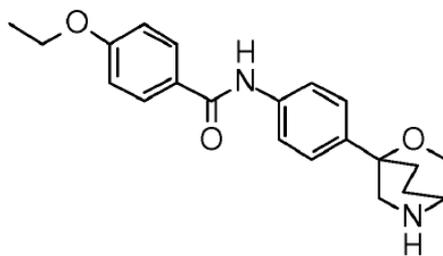
30

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 21 usando ácido 3-isopropilpirazol-5-carboxílico (CAS: 92933-47-6) en lugar de ácido 4-clorobenzoico en la etapa (h). EM (ESI): 341,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 53

35

4-etoxi-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)fenil]benzamida

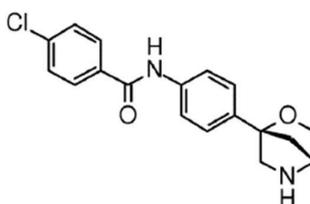


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 5 usando 4-etoxibenzamida (CAS: 55836-71-0) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 353,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 54

4-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida



10

Se agitó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-[(1R,4S)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (80 mg, 0,2 mmol), 4-clorobenzamida (37 mg, 0,24 mmol, CAS: 619-56-7), tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (36 mg, 0,04 mmol, CAS: 51364-51-3), Xantphos (38 mg, 0,08 mmol, CAS: 161265-03-8) y Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol) en dioxano (2 ml) a 90 °C en atmósfera de N₂ durante la noche. El análisis de CCF indicó el consumo completo de los materiales de partida. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para dar 4-cloro-N-[4-[(1R,4S)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida como un aceite marrón. Se disolvió 4-cloro-N-[4-[(1R,4S)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida en una mezcla de MeOH (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (700 mg, 5,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para dar el compuesto del título (7,0 mg, rendimiento de un 11 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 331,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 329,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺. RMN de ¹H (metanol-d₄, 400 MHz): δ 7,92 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,54-7,48 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (d, 1H), 2,03 (d, 1H).

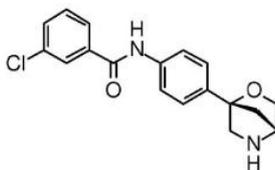
15

20

25

Ejemplo 55

3-cloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida



30

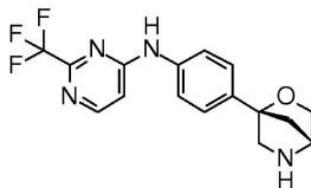
Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 54 usando 3-clorobenzamida (CAS: 618-48-4) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco.

35

Ejemplo 56

N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina

40

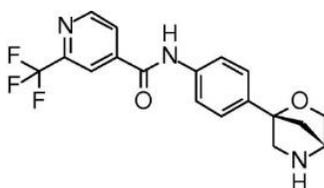


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 20 usando 2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (CAS: 672-42-4) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina en la etapa (e). Sólido blanco. EM (ESI): 337,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 57

N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-amina



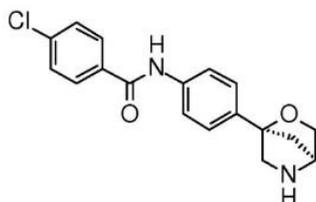
10

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 54 usando 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (preparada en la etapa [a], ejemplo 37) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 364,1 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 58

4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida



20

a) (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

A una solución de (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 0,036 mol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se le añadió TFA (24,8 g, 0,22 mol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida directamente. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂: MeOH = 50:1 a 5:1 por vol) para dar (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (2,1 g, rendimiento de un 33 %) como un aceite amarillo. EM (ESI): 298,2 ([M+Na]⁺), 176,1([M-C₄H₈-CO₂+H]⁺).

30

b) 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona

A una solución de (1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (4 g, 0,022 mol) en CH₂Cl₂ (80 ml) se le añadieron anhídrido trifluoroacético (9,2 g, 0,044 mol, CAS: 407-25-0) y Et₃N (6,7 g, 0,066 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,5 %) para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (2 g, rendimiento de un 34 %) como un aceite amarillo. EM (ESI):272,2 ([M+H]⁺).

35

c) 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona

A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-fenil-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (500 mg, 1,84 mmol) en CCl₄ (10 ml) se le añadieron [bis(trifluoroacetoxi)yodo] benceno (870 mg, 2,02 mmol, CAS: 2712-78-9) y yodo (467 mg, 1,84 mmol, CAS: 7553-56-2). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La

40

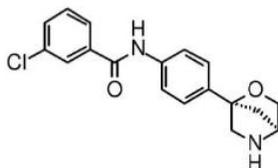
CLEM indicó la finalización de la reacción. Se diluyó la mezcla con cloroformo (100 ml), se lavó con solución acuosa de NaHSO₃ al 5 % (100 ml x 2) y posteriormente con solución acuosa de NaCl al 10 % (100 ml). Se secó la solución sobre Na₂SO₄. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo : acetato de etilo = 50:1 a 5:1 por vol) para dar 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (400 mg, rendimiento de un 55%) como un sólido amarillo. EM (ESI): 398,0 ([M+H]⁺).

d) 4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida

- 10 A un tubo Schlenk secado en horno se le añadieron 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (80 mg, 0,20 mmol), 4-clorobenzamida (38 mg, 0,24 mmol, CAS: 619-56-7), Xantphos (46 mg, 0,08 mmol, CAS: 161265-03-8), y tris(dibencilidina)acetato de paladio(0) (73 mg, 0,08 mmol, CAS: 51364-51-3) y Cs₂CO₃ (130 mg, 0,4 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 24 horas. Se añadió agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para proporcionar 4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida (25 mg, rendimiento de un 29 %) como un aceite amarillo. A continuación se disolvió 4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida (25 mg, 0,065 mmol) en una mezcla de MeOH (5 ml) y agua (2 ml). Se añadió K₂CO₃ (350 mg, 2,53 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora hasta que el análisis de CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃·H₂O al 0,5 %) para dar 4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida (5 mg, rendimiento de un 33 %) como un sólido blanco. EM (ESI): 331,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 329,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄): δ 7,95 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,56~7,50 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,19 (d, 2H), 2,19 (d, 1H), 2,04 (d, 2H).

Ejemplo 59

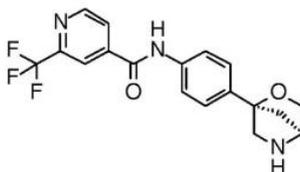
- 30 **3-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida**



- 35 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 58 usando 3-clorobenzamida (CAS: 618-48-4) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 331,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 329,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 60

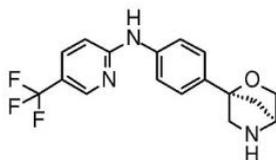
- 40 **N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida**



- 45 Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 58 usando 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (preparada en la etapa [a], ejemplo 37) en lugar de 4-clorobenzamida. Sólido blanco. EM (ESI): 364,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 61

- 50 **N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina**



A un tubo Schlenk secado en horno se le añadieron 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-(4-yodofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (80 mg, 0,20 mmol), 5-(trifluorometil)-2-piridinamina (39 mg, 0,24 mmol, CAS: 74784-70-6), Xantphos (46 mg, 0,08 mmol, CAS: 161265-03-8), tris(dibencilidinaetona)dipaladio(0) (73 mg, 0,08 mmol, CAS: 51364-51-3) y Cs₂O₃ (130 mg, 0,4 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 24 horas. Se añadió agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,5 %) para dar 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-[4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (35 mg, rendimiento de un 41 %) como un aceite amarillo.

A continuación se disolvió 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,4R)-4-[4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]fenil]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]etanona (35 mg, 0,08 mmol) en una mezcla de MeOH (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (500 mg, 3,61 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (columna C-18, fase móvil: A, H₂O; B, CH₃CN con NH₃•H₂O al 0,5 %) para dar N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (8 mg, rendimiento de un 30 %) como un sólido blanco.
EM (ESI): 336,2 ([M+H]⁺).
RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄): δ 8,41 (s, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (d, 1H), 2,05 (d, 1H).

Ejemplo 62

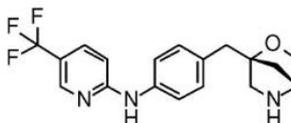
N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 61 usando 2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (CAS: 672-42-4) en lugar de 5-(trifluorometil)-2-piridinamina. Sólido blanco.
EM (ESI): 337,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63

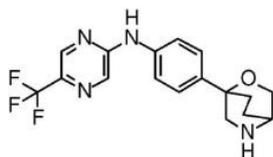
N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 42 usando 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (CAS: 50488-42-1) en lugar de 2-bromo-5-cloropiridina. Sólido blanco.
EM (ESI): 350,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

(RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piracin-2-amina

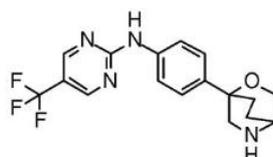


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 3 usando 5-trifluorometil-2-aminopiracina (CAS: 69816-38-2) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina en la etapa (e). Sólido blanco.

EM (ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 65

(RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 3 usando 5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (CAS: 69034-08-8) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina en la etapa (e). Sólido blanco.

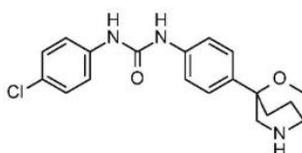
EM (ESI): 351,0 ([M+H]⁺).

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una buena afinidad por los receptores asociados a aminas traza (TAAR), en especial TAAR1.

Se investigaron los compuestos de acuerdo con la prueba dada a continuación en el presente documento.

Ejemplo 66

(RS)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]urea



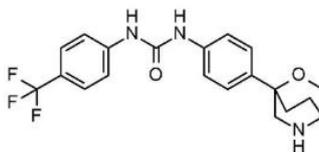
Se disolvieron 4-(4-aminofenil)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,13 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (22 mg, 0,14 mmol, CAS: 104-12-1) y trietilamina (64 mg, 0,5 mmol, CAS: 121-44-8) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente hasta que el análisis de CLEM indicó el consumo completo de los materiales de partida. Se añadió agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se secó a alto vacío. A continuación se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadió TFA (1 ml) a la solución. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. Se purificó el residuo por prep-HPLC (fase móvil A: H₂O, B: CH₃CN con TFA al 0,1 %, columna C-18) para dar (RS)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]urea (12 mg) como un sólido blanco.

EM (ESI): 360,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 358,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄): 7,46 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 4,40 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 4H).

Ejemplo 67

(RS)-1-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

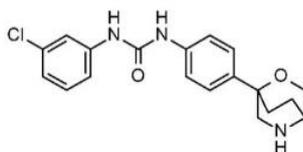


Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 66 usando 4-isocianato de (trifluorometil)fenilo (CAS: 1548-13-6) en lugar de isocianato de 4-clorofenilo. Sólido blanco. EM(ESI): 392,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 68

(RS)-1-(3-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il)fenil]urea



10

Se obtuvo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 66 usando isocianato de 3-clorofenilo (CAS: 2909-38-8) en lugar de isocianato de 4-clorofenilo. Sólido blanco. EM (ESI): 360,0 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 358,0 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

15

Materiales y procedimientos

Construcción de plásmidos de expresión de TAAR y líneas celulares transfectadas de forma estable

Para la construcción de plásmidos de expresión, se amplificaron las secuencias codificantes de TAAR 1 de ser humano, rata y ratón a partir de ADN genómico esencialmente como se describe por Lindemann *et al.* [14]. Se usó el sistema de PCR Expand High Fidelity (Roche Diagnostics) con Mg²⁺ 1,5 mM y se clonaron los productos de PCR purificados en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se subclonaron los productos de PCR en el vector pRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verificó la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en líneas celulares.

25

Se cultivaron células HEK293 (ATCC n.º CRL-1573) esencialmente como se describe por Lindemann *et al.* (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de forma estable, se transfectaron células HEK293 con los plásmidos de expresión pRESneo2 que contenían las secuencias codificantes de TAAR (descritas anteriormente) con Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y 24 horas después de la transfección se complementó el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un periodo de cultivo de aproximadamente 10 días, se aislaron los clones, se expandieron y se sometieron a prueba para determinar su sensibilidad hacia aminas traza (todos los compuestos adquiridos de Sigma) con el sistema de inmunoensayo enzimático (EIA) Biotrak de AMPc (Amersham) siguiendo el procedimiento de EIA sin acetilación proporcionado por el fabricante. Se usaron las líneas celulares monoclonales que presentaron una CE₅₀ estable durante un periodo de cultivo de 15 pasos para todos los estudios posteriores.

35

Ensayo de unión a radioligando en TAAR1 de rata

Preparación de membrana y unión a radioligando

40

Se mantuvieron células HEK-293 que expresaban de forma estable TAAR1 de rata a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio DMEM rico en glucosa, que contenía suero bovino fetal (10 %, termoinactivado durante 30 min a 56 °C), penicilina/estreptomina (1 %), y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se liberaron las células de los matraces de cultivo usando tripsina/ EDTA, se recogieron, se lavaron dos veces con PBS helado (sin Ca²⁺ y Mg²⁺), se sedimentaron a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C, se congelaron y se almacenaron a -80 °C. Se suspendieron los sedimentos congelados en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14000 rpm durante 20 s. Se centrifugó el homogeneizado a 48000 x g durante 30 min a 4 °C. Posteriormente, se retiró y se desechó el sobrenadante, y se resuspendió el sedimento en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM usando el Polytron (20 s a 14000 rpm). Se repitió este procedimiento y se resuspendió el sedimento final en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó usando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de 2 ml de porciones de membrana a -80 °C. Con cada nuevo lote de membrana se determinó la constante de disociación (K_d) por medio de una curva de saturación. Se usó el radioligando de TAAR1 [³H]-4-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en el documento WO 2008/098857) a una concentración igual al valor de K_d calculado, que normalmente era de alrededor de 2,3 nM, dando como

50

5 resultado la unión de aproximadamente un 0,2 % del radioligando y una unión específica que representaba aproximadamente un 85 % de la unión total. Se definió la unión no específica como la cantidad de $^3\text{[H]-(S)-4-}[(\text{etil-fenil-amino)-metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ unida en presencia de ligando no marcado $10\ \mu\text{M}$. Se sometieron a prueba todos los compuestos en un amplio intervalo de concentraciones (de $10\ \text{pM}$ a $10\ \mu\text{M}$) por duplicado. Se transfirieron los compuestos de prueba ($20\ \mu\text{l/pocillo}$) a una placa de 96 pocillos hondos (TreffLab), y se añadieron $180\ \mu\text{l}$ de HEPES-NaOH ($20\ \text{mM}$, $\text{pH } 7,4$) que contenían MgCl_2 ($10\ \text{mM}$) y CaCl_2 ($2\ \text{mM}$) (tampón de unión), $300\ \mu\text{l}$ del radioligando $^3\text{[H]-(S)-4-}[(\text{etil-fenil-amino)-metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ a una concentración de $3,3 \times K_d$ en nM y $500\ \mu\text{l}$ de las membranas (resuspendidas a $50\ \mu\text{g}$ de proteína por ml). Se incubaron las placas de 96 pocillos hondos durante $1\ \text{h}$ a $4\ ^\circ\text{C}$. Se determinaron las incubaciones por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de vidrio GF/C (Perkin Elmer) empapados durante $1\ \text{h}$ en polietilenimina ($0,3\ \%$) y se lavaron 3 veces con $1\ \text{ml}$ de tampón de unión frío. Después de la adición de $45\ \mu\text{l}$ de Microscint 40 (PerkinElmer), se selló la placa Unifilter-96 y después de $1\ \text{h}$, se midió la radioactividad usando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

15 **Ensayo de unión a radioligando en TAAR1 de ratón**

Preparación de membrana y unión a radioligando

20 Se mantuvieron células HEK-293 que expresaban de forma estable TAAR1 de ratón a $37\ ^\circ\text{C}$ y CO_2 al $5\ \%$ en medio DMEM rico en glucosa, que contenía suero bovino fetal ($10\ \%$, termoinactivado durante $30\ \text{min}$ a $56\ ^\circ\text{C}$), penicilina/estreptomocina ($1\ \%$), y $375\ \mu\text{g/ml}$ de geneticina (Gibco). Se liberaron las células de los matraces de cultivo usando tripsina/ EDTA, se recogieron, se lavaron dos veces con PBS helado (sin Ca^{2+} y Mg^{2+}), se sedimentaron a $1000\ \text{rpm}$ durante $5\ \text{min}$ a $4\ ^\circ\text{C}$, se congelaron y se almacenaron a $-80\ ^\circ\text{C}$. Se suspendieron los sedimentos congelados en $20\ \text{ml}$ de HEPES-NaOH ($20\ \text{mM}$, $\text{pH } 7,4$) que contenía EDTA $10\ \text{mM}$ y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a $14000\ \text{rpm}$ durante $20\ \text{s}$. Se centrifugó el homogeneizado a $48000 \times g$ durante $30\ \text{min}$ a $4\ ^\circ\text{C}$. Posteriormente, se retiró y se desechó el sobrenadante, y se resuspendió el sedimento en $20\ \text{ml}$ de HEPES-NaOH ($20\ \text{mM}$, $\text{pH } 7,4$) que contenía EDTA $0,1\ \text{mM}$ usando el Polytron ($20\ \text{s}$ a $14000\ \text{rpm}$). Se repitió este procedimiento y se resuspendió el sedimento final en HEPES-NaOH que contenía EDTA $0,1\ \text{mM}$ y se homogeneizó usando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de $2\ \text{ml}$ de porciones de membrana a $-80\ ^\circ\text{C}$. Con cada nuevo lote de membrana se determinó la constante de disociación (K_d) por medio de una curva de saturación. Se usó el radioligando de TAAR1 $^3\text{[H]-(S)-4-}[(\text{etil-fenil-amino)-metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ (descrito en el documento WO 2008/098857) a una concentración igual al valor de K_d calculado, que normalmente era de alrededor de $0,7\ \text{nM}$, dando como resultado la unión de aproximadamente un $0,5\ \%$ del radioligando y una unión específica que representaba aproximadamente un $70\ \%$ de la unión total. Se definió la unión no específica como la cantidad de $^3\text{[H]-(S)-4-}[(\text{etil-fenil-amino)-metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ unida en presencia de ligando no marcado $10\ \mu\text{M}$. Se sometieron a prueba todos los compuestos en un amplio intervalo de concentraciones (de $10\ \text{pM}$ a $10\ \mu\text{M}$) por duplicado. Se transfirieron los compuestos de prueba ($20\ \mu\text{l/pocillo}$) a una placa de 96 pocillos hondos (TreffLab), y se añadieron $180\ \mu\text{l}$ de HEPES-NaOH ($20\ \text{mM}$, $\text{pH } 7,4$) que contenían MgCl_2 ($10\ \text{mM}$) y CaCl_2 ($2\ \text{mM}$) (tampón de unión), $300\ \mu\text{l}$ del radioligando $^3\text{[H]-(S)-4-}[(\text{etil-fenil-amino)-metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ a una concentración de $3,3 \times K_d$ en nM y $500\ \mu\text{l}$ de las membranas (resuspendidas a $60\ \mu\text{g}$ de proteína por ml). Se incubaron las placas de 96 pocillos hondos durante $1\ \text{h}$ a $4\ ^\circ\text{C}$. Se determinaron las incubaciones por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de vidrio GF/C (Perkin Elmer) empapados durante $1\ \text{h}$ en polietilenimina ($0,3\ \%$) y se lavaron 3 veces con $1\ \text{ml}$ de tampón de unión frío. Después de la adición de $45\ \mu\text{l}$ de Microscint 40 (PerkinElmer), se selló la placa Unifilter-96 y después de $1\ \text{h}$, se midió la radioactividad usando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Los compuestos muestran un valor de K_i (μM) en ratón o rata para TAAR1 (en μM) como se muestra en la tabla a continuación.

Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata
1	1,8153/0,1148	24	0,0086/0,0614	47	0,0104/0,0104
2	1,3461/0,0822	25	0,1685/0,0175	48	0,0147/0,1123
3	0,0141/2,4568	26	1,1384/0,441	49	0,0067/0,1423
4	0,0111/0,3281	27	0,0552/0,013	50	0,2256/1,2446
5	0,0028/0,6619	28	0,3601/1,5757	51	0,0774/0,3237
6	0,0044/0,7967	29	0,476/0,633	52	0,295/1,1641
7	0,0414/0,3087	30	2,5493/0,6206	53	0,0156/1,9805

ES 2 674 800 T3

8	0,8464/0,0442	31	0,9456/0,1625	54	0,0054/0,9696
9	1,632/0,5297	32	>10/0,8538	55	0,0036/0,9642
10	0,3645/0,0209	33	5,8016/0,8806	56	0,0393/2,4073
11	0,019/1,2189	34	0,0135/0,0973	57	0,0593/1,9135
12	0,0219/7,0624	35	0,1531/10	58	0,016/0,071
13	0,0304/0,624	36	0,0471/1,9744	59	0,0054/0,0774
14	0,136/>10	37	0,0377/1,4374	60	0,0512/0,2726
15	0,0853/0,0505	38	10,0537/0,4407	61	0,0146/0,0293
16	0,4758/0,2769	39	0,0022/0,0551	62	0,1436/0,2331
17	0,1118/0,2291	40	0,0522/0,0987	63	0,0107/0,1407
18	0,2376/0,3538	41	0,0183/0,066	64	0,03/7,6758
19	0,3344/0,063	42	0,0158/0,3546	65	0,1223/3,8384
20	0,0062/1,7758	43	0,0124/0,2022	66	0,005/0,0465
21	0,003/0,0626	44	0,0046/0,0108	67	0,0137/0,0263
22	0,0126/0,0237	45	0,0061/0,0212	68	0,0119/0,0681
23	0,0137/0,0375	46	0,0142/0,4481		

- Se pueden usar los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Se pueden administrar las preparaciones farmacéuticas por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, también se puede efectuar la administración por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.
- Se pueden procesar los compuestos de fórmula I con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blandas. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.
- Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, como lo es un procedimiento para su producción, que comprende introducir uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.
- Las indicaciones más preferentes de acuerdo con la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, el tratamiento o prevención de la depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y diabetes.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se tendrá que ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se puede administrar la dosificación diaria como dosis individual o en dosis divididas y, además, también se puede exceder el límite superior cuando se considere indicado.

5

Formulación de comprimido (granulación por vía húmeda)

Elemento	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

10

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar el granulado a 50 °C.
3. Pasar el granulado a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

15

Formulación de cápsula

Elemento	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

20

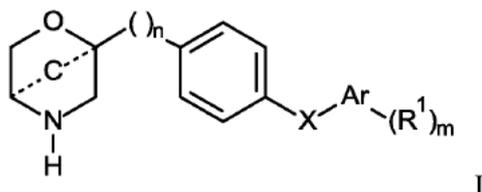
Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Añadir los elementos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en la que

----C---- es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

10

X es $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$;

Ar es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de N, seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo o piracínilo;

15

R^1 es halógeno, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-7} sustituido con halógeno o es cicloalquilo C_{3-6} ;

$(-)$ es $-\text{CH}_2-$;

20

n es 0 o 1;

m es 0, 1 o 2;

25

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, todas las mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que ----C---- es $-\text{CH}_2-$ y n es 1.

30

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en la que los compuestos son

1-(4-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

1-(3-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

35

1-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

1-(2-clorofenil)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

40

1-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea

4-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

4-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida

45

3-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

50

4-etoxi-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida

1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea

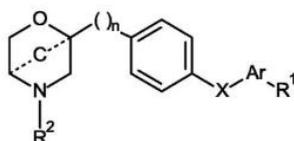
1-(4-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

55

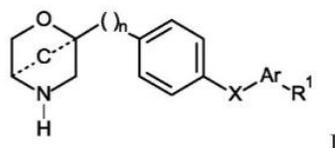
1-(3-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea

- 4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 6-etoxi-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-3-carboxamida
- 5 N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida
- 2-ciclopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida
- 4-cloro-3-ciclopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
- 10 5-cloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-2-amina
- N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina
- 15 N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piracin-2-amina
- N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
- 3-isopropil-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
- 20 3-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
- 25 4-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida
- 5-cloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-2-amina
- 1-(2-clorofenil)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]urea
- 30 1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea
- 4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 35 6-etoxi-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]piridin-3-carboxamida
- N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida
- 40 4-cloro-3-ciclopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida
- 4-etoxi-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]benzamida
- 2-etil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida
- 45 2-ciclopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]pirimidin-5-carboxamida
- 3-isopropil-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida o
- N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina.
- 50 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que ----C---- es -CH₂- y n es 0.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los compuestos son
- 55 5-cloro-N-[4-[[[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina
- 5-cloro-N-[4-[[[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]piridin-2-amina
- 4-cloro-N-[4-[[[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
- 60 3-cloro-N-[4-[[[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
- N-[4-[[[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
- 65 N-[4-[[[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

- 4-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
 3-cloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]benzamida
 5 N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
 N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina o
 10 N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que ----C---- es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y n es 1.
 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que ----C---- es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y n es 0.
 15 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los compuestos son
- (RS)-5-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]piridin-2-amina
 (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina
 20 (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]benzamida
 3-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]benzamida
 25 (RS)-4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]benzamida
 (RS)-6-etoxi-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]piridin-3-carboxamida
 (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida
 30 (RS)-2-ciclopropil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]pirimidin-5-carboxamida
 (RS)-4-cloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida
 35 (RS)-2-etil-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]pirimidin-5-carboxamida
 N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida
 40 4-etoxi-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]benzamida
 (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)piracin-2-amina
 45 (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
 (RS)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]urea
 (RS)-1-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea o
 50 (RS)-1-(3-clorofenil)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-il]fenil]urea.
9. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 – 8, procedimiento que comprende
 55 a) separar por escisión el grupo protector de N (R^2) de los compuestos de fórmula



60 en un compuesto de fórmula



5 en la que R² es un grupo protector de N seleccionado de -C(O)O-*terc*-butilo o BOC y las otras definiciones son como se describe en la reivindicación 1, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, drogadicción, trastornos metabólicos, trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo de energía y su asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

20 12. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, para su uso como sustancias terapéuticas activas.

25 13. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, para su uso como sustancias terapéuticas activas en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, drogadicción, trastornos metabólicos, trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo de energía y su asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

35 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, drogadicción, trastornos metabólicos, trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo de energía y su asimilación, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.