

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 048**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2015 PCT/US2015/046710**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16039977**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2015 E 15763453 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3191492**

54 Título: **Moduladores de P2X7**

30 Prioridad:

12.09.2014 US 201462049687 P

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

24.05.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**LETAVIC, MICHAEL A.;
RECH, JASON C. y
WALL, JESSICA L.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 714 048 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

Moduladores de P2X7

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen propiedades de modulación de P2X7, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procesos químicos para preparar estos compuestos y a su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor P2X7 en animales, en particular en seres humanos.

Antecedentes de la invención

El receptor P2X7 es un canal iónico dependiente de ligando y está presente en diversos tipos de células, en gran parte las que se sabe que están involucradas en el proceso inflamatorio y/o inmunitario, específicamente, macrófagos y monocitos en la periferia y, predominantemente, en células gliales (microglía y astrocitos) del SNC. (Duan and Neary, *Glia* 2006, 54, 738–746; Skaper et al., *FASEB J* 2009, 24, 337–345; Surprenant and North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359). La activación del receptor P2X7 por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 (Muller, et. *Al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011, 44, 456–464), formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y eliminación de L-selectina (linfocitos) (Ferrari et al., *J. Immunol.* 2006, 176, 3877–3883; Surprenant and North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359). Los receptores P2X7 también se localizan en células presentadoras de antígenos (queratinocitos, células acinares salivales (células parótidas)), hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de la médula ósea, neuronas y células mesangiales renales.

La importancia de P2X7 en el sistema nervioso surge principalmente a partir de experimentos utilizando ratones defectivos en PX27. Estos ratones demuestran el papel de P2X7 en el desarrollo y mantenimiento del dolor, ya que estos ratones estaban protegidos del desarrollo tanto del dolor inflamatorio inducido por adyuvante como del dolor neuropático inducido por la ligadura parcial del nervio (Chessell et al., *Pain* 2005, 114, 386–396). Además, los ratones defectivos en P2X7 también exhiben un fenotipo antidepresivo basado en la inmovilidad reducida en las pruebas de natación forzada y de suspensión por la cola (Basso et al., *Behav. Brain Res.* 2009, 198, 83–90.). Por otra parte, la ruta de P2X7 está ligada a la liberación de la citocina proinflamatoria, IL-1 β , que se ha vinculado a la precipitación de los trastornos del estado de ánimo en seres humanos (Dantzer, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009, 29, 247–264; Capuron and Miller, *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 226-238). Además, en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer, P2X7 se reguló por aumento alrededor de las placas amiloides, lo que indica una función de este objetivo en dicha patología también (Parvathenani et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 13309-13317).

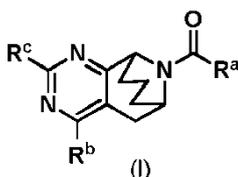
Varias revisiones sobre inhibidores de moléculas pequeñas de P2X7 que se han publicado son: Guile, S.D., et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3123–3141; Gunosewoyo, H. and Kassiou, M., *Exp Opin*, 2010, 20, 625–646.

En vista de la importancia clínica de P2X7, la identificación de compuestos que modulan la función del receptor P2X7 representa un camino atractivo en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos se proporcionan en el presente documento.

Gunosewoyo, H. et al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, Informa Healthcare, GB, Vol. 20, No. 5, 1 January 2010, páginas 625–646 desvela ligandos de receptores purinérgicos de P2X.

Sumario de la invención

La invención se refiere a las realizaciones generales y preferentes definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas. Un aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I):



55

y enantiómeros o diastereómeros de los mismos;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
en la que:

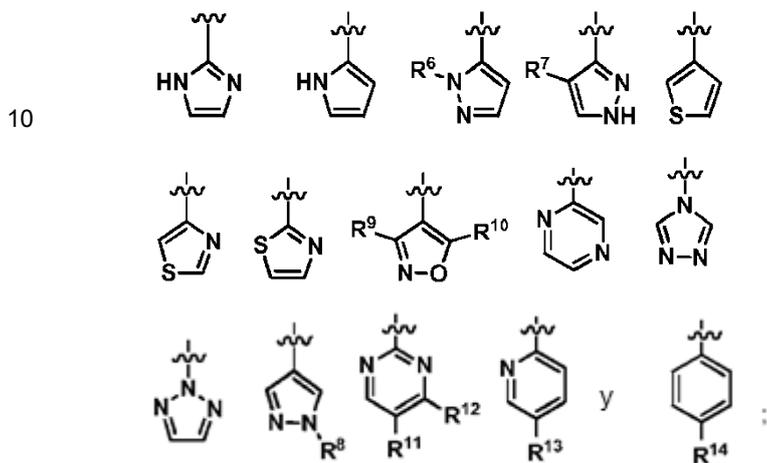
60

R^a es



5 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃; R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:



15 en la que:

20 R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ son independientemente H o alquilo C₁-C₃;
 R⁷ es H, halo o perhaloalquilo C₁-C₃;
 R¹¹ es H, halo u OH;
 R¹⁴ es H o halo; y
 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, NH₂, alquilo C₁-C₄,

25 Realizaciones se proporcionan mediante sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de las fórmulas (I).

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son compuestos seleccionado entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación.

30 En un aspecto adicional, la invención se refiere a enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula I, así como a las sales farmacéuticamente aceptables.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección médica mediadas por la actividad del receptor P2X7, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado a partir de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto, las realizaciones químicas de la presente invención son útiles como moduladores de los receptores P2X7. Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos seleccionados de entre compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) para su uso en un método para modular la actividad del receptor P2X7, incluso cuando tal receptor está en un sujeto.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o se le ha

diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, Las realizaciones adicionales de los métodos de tratamiento se exponen en la descripción detallada.

En otro aspecto, un método de estudio de compuestos marcados isotópicamente en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de la reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Por ejemplo, un compuesto marcado por ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferente para estudios de PET o SPECT.

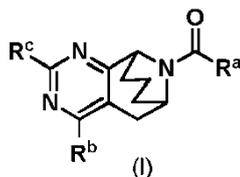
Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

En el presente documento también se describen métodos para preparar compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) y metabolitos farmacéuticamente activos de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

Un compuesto de fórmula (I):



y enantiómeros o diastereómeros de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

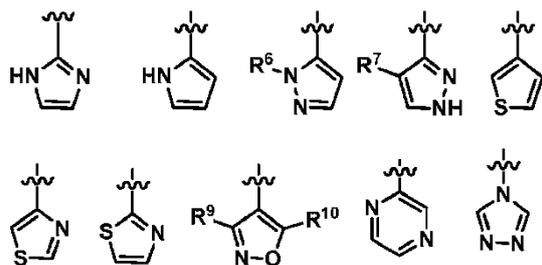
en la que:

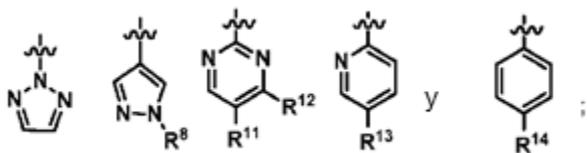
R^a es



R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 R^5 es perhaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:



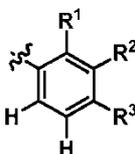


en la que:

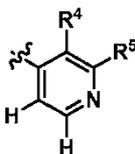
- 5 $R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}$ son independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;
 R^7 es H, halo o perhaloalquilo C_1-C_3 ;
 R^{11} es H, halo u OH;
 R^{14} es H o halo; y

- 10 R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, NH_2 , alquilo C_1-C_4 .

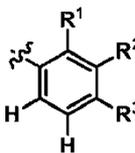
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



- 15 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

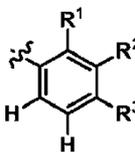


- 20 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



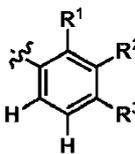
- 25 y R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C_1-C_3 y perhaloalquilo C_1-C_3 .

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



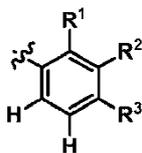
- 30 y R^1 se selecciona del grupo que consiste en: halo, y perhaloalquilo C_1-C_3 .

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



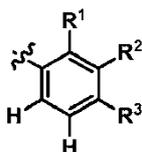
- 35 y R^1 es halo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



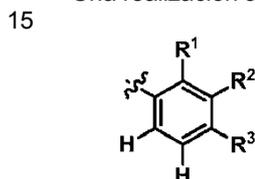
5 y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁– C₃ y perhaloalquilo C₁– C₃,

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



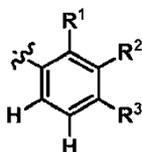
10 y R² se selecciona del grupo que consiste en: halo, y perhaloalquilo C₁– C₃,

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



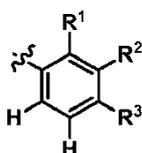
15 y R² es perhaloalquilo C₁– C₃,

20 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



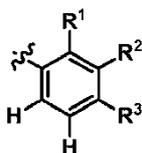
25 y R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en: H, halo y perhaloalquilo C₁–C₃,

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



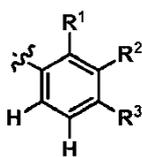
30 y R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en: H y halo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



35 y R³ es halo.

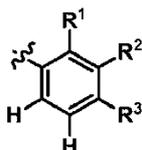
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



y R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃,
y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃.

5

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

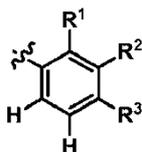


y R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃,
R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃ y
R³ es H o halo.

10

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

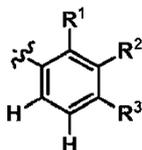
15



y R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y perhaloalquilo C₁-C₃ y R² se
selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y perhaloalquilo C₁-C₃.

20

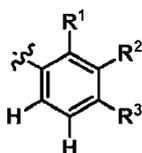
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



y R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y perhaloalquilo C₁-C₃ y R² se
selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y perhaloalquilo C₁-C₃ y R³ es H.

25

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

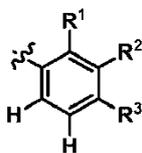


30

y R¹ es halo y R² es perhaloalquilo C₁-C₃.

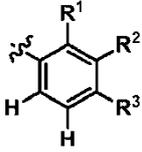
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

35



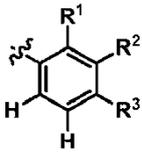
y R¹ es halo y R² es perhaloalquilo C₁-C₃ y R³ es H.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



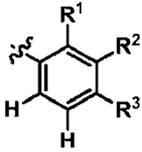
5 y R¹ y R² son halo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



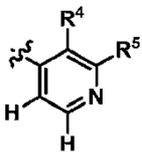
10 y R¹ y R² son halo y R³ es H.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



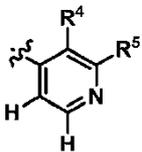
15 y R¹, R² y R³ son halo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



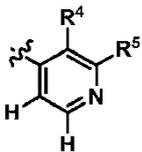
20 y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁– C₃ y perhaloalquilo C₁– C₃,

25 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



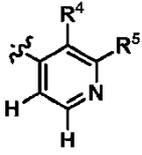
30 y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: halo, y perhaloalquilo C₁– C₃,

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



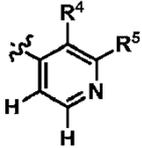
35 y R⁴ es halo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



y R⁵ es alquilo C₁-C₃ o perhaloalquilo C₁-C₃,

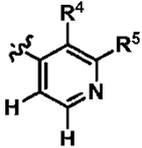
5 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



y R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃,

10

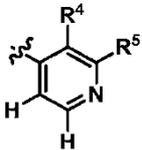
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



15

y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃ y R⁵ es alquilo C₁-C₃ o perhaloalquilo C₁-C₃,

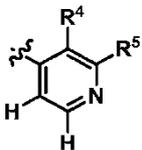
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



20

y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, perhaloalquilo C₁-C₃ y R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃,

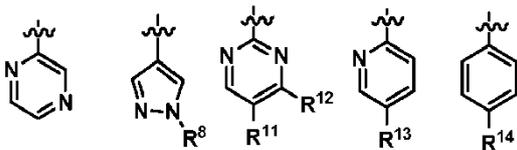
25 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



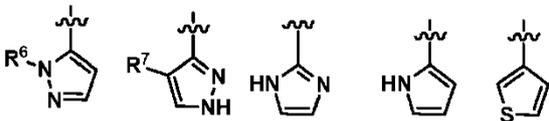
30

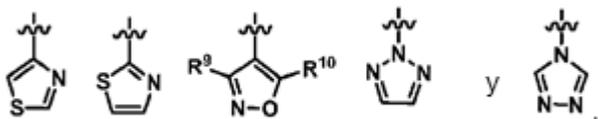
y R⁴ es halo y R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃,

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b se selecciona entre el grupo que consiste en:

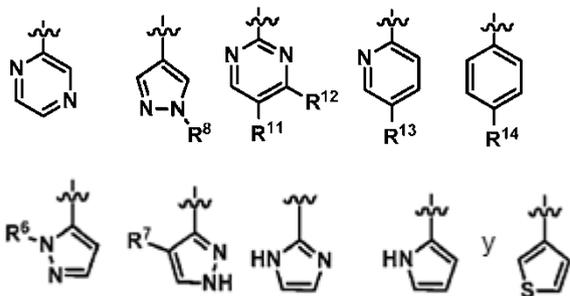


35

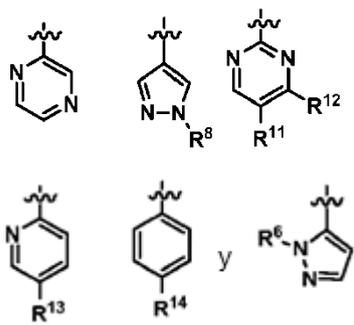




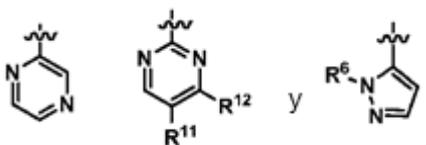
5 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b se selecciona entre el grupo que consiste en:



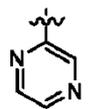
10 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b se selecciona entre el grupo que consiste en:



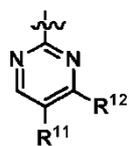
20 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b se selecciona entre el grupo que consiste en:



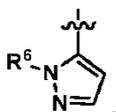
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b es:



Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b es



Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^b es



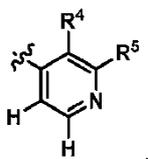
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: H, NH₂ y alquilo C₁-C₄;

5

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^c es H o alquilo C₁-C₄.

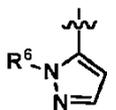
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^c es alquilo C₁-C₄.

10 Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

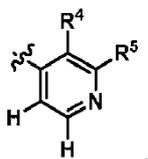


R⁴ es halo, R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃, R^c es alquilo C₁-C₄, R⁶ es H, R^b es

15

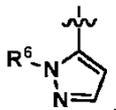


Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



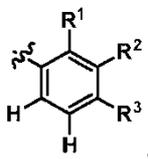
R⁴ es halo, R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃, R^c es alquilo C₁-C₄, R⁶ CH₃, R_b es

20



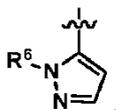
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

25



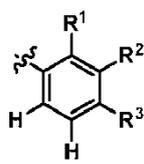
R¹ es halo, R² es perhaloalquilo C₁-C₃, R³ es H, R^c es alquilo C¹-C₄, R⁶ es H, R^b es

30

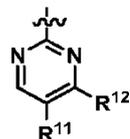


Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es

35

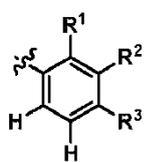


R⁴ es halo, R² es perhaloalquilo C₁-C₃, R³ es H, R^c es alquilo C¹-C₄, R¹¹ y R¹² son H, R^b es



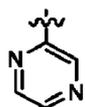
5

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que R^a es



R⁴ es halo, R² es perhaloalquilo C₁-C₃, R³ es H, R^c es alquilo C¹-C₄ y R^b es

10



Una realización adicional de la invención es un compuesto listado en la Tabla 1.

15

Tabla 1.

(2,3-diclorofenil) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta [d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona
(2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

(4-cloro-2-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona
(2,4-diclorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R,10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona
(2,4-diclorofenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8 , 9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10 -epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(4-cloro-2-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10 -Hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridina-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8 , 9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona

ES 2 714 048 T3

(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro- 6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 0R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8 , 9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(4-cloro-2-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro- 6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,4-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10 -epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro -6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-(4-pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro -6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6 , 10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin- 11-il)metanona

(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8 , 9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro -6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona
(4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin -11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6 , 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6 , 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin -11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin -11-il)metanona

(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(isoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiofen-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-hidroxipirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-3-metilfenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-dimetilpiridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2,3-dimetilpiridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona
(2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

Una realización adicional de la invención es un compuesto de la lista siguiente:

- 5 (2,3-diclorofenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 10 (2,3-dicloro-4-fluorofenil)((6R, 10S)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-diclorofenil)((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 15 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-4-fluorofenil)((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 20 (2-cloro-4-fluorofenil)((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;

- (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,3-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 5 (4-cloro-2-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona,
- 10 ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
- (2,4-diclorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 15 (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona;
- 20 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona;
- (2,4-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 25 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 30 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 35 (3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
- (4-cloro-2-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 40 (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 45 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8, 9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
- (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 50 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 55 (3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8, 9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta [d] pirimidin-11-il)metanona;
- (4-cloro-2-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 60 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,4-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
- 65 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;

(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 5 (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-(4-pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 10 (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
 15 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 20 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona;
 ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 25 (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 30 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona;
 (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 35 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 40 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona; y (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona.
 45

Una realización adicional de la invención es un compuesto de la lista siguiente:

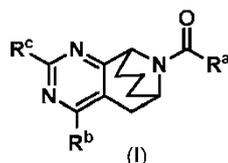
(2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil) fenil)metanona;
 50 (4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 55 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 60 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 65 (4-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;

- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 5 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(isoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 10 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiofen-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 15 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4-metilpirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 20 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-metilfenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 25 (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 30 (2,3-dimetilpiridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,3-dimetilpiridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona; y
 35 (2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona.

También dentro del alcance de la invención están los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula I. También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula I. También están dentro del alcance de la invención las variaciones isotópicas de compuestos de Fórmula I, tales como, por ejemplo, compuestos deuterados de Fórmula I.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto en la Tabla 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la invención es un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado entre compuestos de fórmula (I):



y enantiómeros o diastereómeros de los mismos;
 55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 en la que:

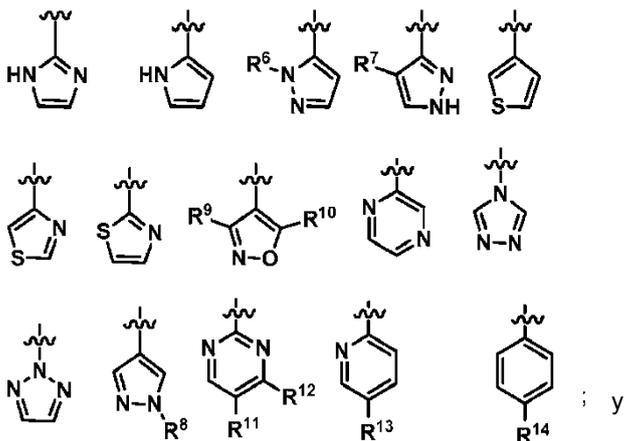
R^a es



5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_1-C_3 y perhaloalquilo C_1-C_3 ;

R^5 es perhaloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3 ;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:



15 en la que:

R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} son independientemente H o alquilo C_1-C_3 ;

R^7 es H, halo o perhaloalquilo C_1-C_3 ;

R^{11} es H, halo u OH;

R^{14} es H o halo; y

20 R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, NH_2 , alquilo C_1-C_4 ,

En realizaciones preferidas del método de la invención, la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona entre: enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio (Arulkumaran, N. et al. Expert Opin. Invest Drugs. 2011, Jul;20(7):897–915) [los ejemplos de enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio incluyen artritis reumatoide, artrosis, cistitis intersticial (Martins JP, et. al., Br J Pharmacol. 2012 Jan;165(1):183–96), psoriasis (Killeen, M.E., et al., J Immunol. 2013 Apr 15;190(8):4324–36), choque séptico, dermatitis alérgica, asma (ejemplos de asma incluyen asma alérgico, asma de leve a grave y asma resistente a esteroides), fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperreactividad de las vías respiratorias]; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune [ejemplos de enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune incluyen dolor agudo y crónico (ejemplos e dolor agudo y crónico incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, dolor espontáneo (ejemplos de dolor espontáneo incluyen dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia) (Romagnoli, R, et. al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12(5), 647–661)], y enfermedades implicadas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC) [ejemplos de enfermedades implicadas co y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC) incluyen trastornos del estado de ánimo (ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad) (Friedle, SA, et. al., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2010, 5, 35–45, Romagnoli, R, et. al., 2008), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple (Sharp AJ, et.al., J Neuroinflammation. 2008 Aug 8;5:33, Oyanguren–Desez O, et. al., Cell Calcium. 2011 Nov;50(5):468–72, Grygorowicz T, et. al., Neurochem Int. 2010 Dec;57(7):823–9), epileptic seizures (Engel T, et. al., FASEB J. 2012 Apr;26(4):1616–28, Kim JE, et. al. Neurol Res. 2009 Nov;31(9):982–8, Avignone E, et.al., J Neurosci. 2008 Sep 10;28(37):9133–44), enfermedad de Parkinson (Marcellino D, et. al., J Neural Transm. 2010 Jun;117(6):681–7), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, (Diaz–Hernandez JI, et. al., Neurobiol Aging. 2012 Aug;33(8):1816–28, Delarasse C, J Biol Chem. 2011 Jan 28;286(4):2596–606, Sanz JM, et. al., J Immunol. 2009 Apr 1;182(7):4378–85), enfermedad de Huntington (Diaz–Hernandez M, et. Al., FASEB J. 2009 Jun;23(6):1893–906), , esclerosis lateral amiotrófica, autismo, lesión de la médula espinal, lesión cerebral por isquemia cerebral/traumática (Chu K, et. al., J Neuroinflammation. 2012 Apr 18;9:69, Arbeloa J, et. al, Neurobiol Dis. 2012 Mar;45(3):954–61) y trastornos relacionados con el estrés].

Además, la intervención P2X7 puede ser beneficiosa en enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital [ejemplos de enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital incluyen diabetes (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul;24(7):1240–5, J Cell Physiol. 2013 Jan;228(1):120–9), diabetes mellitus, trombosis (Furlan–Freguia C, et. al., J Clin Invest. 2011 Jul;121(7):2932–44, Vergani, A. et al., Diabetes, 2013, 62, 1665–1675), enfermedad del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, (J Immunol. 2011 Aug 1;187(3):1467–74. Epub 2011 Jun 22), enfermedad de Crohn, enfermedades cardiovasculares (ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen la hipertensión (Ji X, et. al., Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Oct;303(8):F1207–15), infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, isquemia) obstrucción uretérica, síndrome del tracto urinario inferior (Br J Pharmacol. 2012 Jan;165(1):183–96), disfunción del tracto urinario inferior, tal como incontinencia y enfermedad después del trasplante cardíaco (Vergani, A. et al., Circulation. 2013;127:463–475)].

El antagonismo de P2X7 también puede presentar una nueva estrategia terapéutica para trastornos esqueléticos (ejemplos de trastornos esqueléticos incluyen osteoporosis/osteopetrosis) y también puede modular la función secretora de las glándulas exocrinas.

También se plantea la hipótesis de que la modulación del receptor P2X7 también puede ser beneficiosa en afecciones tales como: glaucoma, glomerulonefritis, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad renal poliquística, cáncer y acné (Thiboutot, D. M.J Investigative Dermatology, 2014, 134, 595–597).

Una realización adicional de la invención es un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, en la que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio [los ejemplos de enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio incluyen artritis reumatoide, artrosis, cistitis intersticial, psoriasis, shock séptico, sepsis, dermatitis alérgica, asma (ejemplos de asma incluyen asma alérgica, asma leve a severa, y asma resistente a los esteroides), fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperrespuesta de las vías respiratorias]; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune [ejemplos de enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune incluyen dolor agudo y crónico [ejemplos de dolor agudo y crónico incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, dolor espontáneo (ejemplos de dolor espontáneo incluyen dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia)]; enfermedades implicadas con y sin neuroinflamación del Sistema Nervioso Central (SNC) [ejemplos de enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC) incluyen trastornos del estado de ánimo (ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, convulsiones epilépticas, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, autismo, lesión de la médula espinal y lesión por isquemia cerebral/cerebral traumática y trastornos relacionados con el estrés]; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital [los ejemplos de enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital incluyen diabetes, diabetes mellitus, trombosis, enfermedad del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedades cardiovasculares (ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, isquemia) obstrucción uretérica, síndrome del tracto urinario inferior, disfunción del tracto urinario inferior, tales como incontinencia y enfermedad después del trasplante cardíaco]; trastornos esqueléticos (los ejemplos de trastornos esqueléticos incluyen osteoporosis/osteopetrosis) y enfermedades relacionadas con la función secretora de glándulas exocrinas y enfermedades tales como glaucoma, glomerulonefritis, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad renal poliquística, cáncer y acné.

También se desvela un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7 en la que la enfermedad, trastorno o afección médica es una enfermedad relacionada con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (CNS).

También se desvela un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad implicado con y sin neuroinflamación del Sistema Nervioso Central (SNC) en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno del estado de ánimo.

También se desvela un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno del estado de ánimo en el que el trastorno del estado de ánimo es una depresión resistente al tratamiento.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

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

Como se usa en el presente documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitativo.

5 El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente por el símbolo, "I") , etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que, a la luz de los expertos en la materia y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores. El término alquilo C₁-C₃ como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena. El término alquilo C₁-C₄ como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena.

15 El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo con el resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi y pentoxi etc.

El término "alcalcoxi" se refiere al grupos alquil-O- alquilo en los que alquilo es como se ha definido anteriormente. Tales grupos incluyen metilenmetoxi (-CH₂OCH₃) y (-CH₂OCH₃) y etilenmetoxi (-CH₂CH₂OCH₃).

20 Los términos "hidroxilo" e "hidroxi" se refieren a un grupo -OH.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



El término "cicloalquilo C₃-C₄" como se usa en el presente documento se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 4 átomos en el anillo.

30 Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclica que está saturada y tiene de 4 a 6 átomos en el anillo por estructura de anillo seleccionada de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. Las entidades ilustrativas, en forma de restos unidos adecuadamente, incluyen:

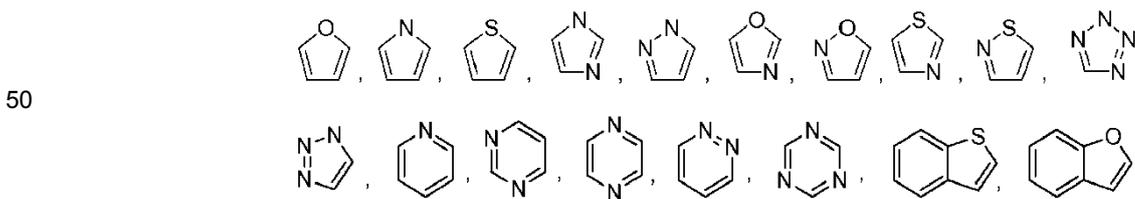


El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo que son todos carbono) que tiene 6 átomos por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo son sp² hibridados.)

40 El término "fenilo" representa el resto siguiente:



45 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo bicíclico monocíclico o fusionado (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos heteroarilo, cicloalquilo, arilo y heterocicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

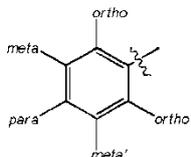
5 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

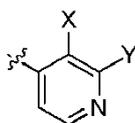
10 El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena opcionalmente sustituyendo hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CF₂H), monofluorometilo (CH₂F), pentafluoroetilo (CF₂CF₃), tetrafluoroetilo (CHF₂CF₃), monofluoroetilo (CH₂CH₂F), trifluoroetilo (CH₂CF₃), tetrafluorotrifluorometiletilo (-CF(CF₃)₂), y grupos que, a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

15 El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado contiene uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En los casos en los que un resto o grupo específico no se menciona expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que dicho resto o grupo está destinado a no estar sustituido.

25 Los términos "para", "meta" y "orto" tienen los significados tal como se entienden en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones "orto" (o) adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (m) y el "para" (p) posición frente al punto de unión. Para aclarar aún más la posición de los sustituyentes en el anillo de fenilo, las 2 posiciones orto diferentes se designarán como orto y orto' y las 2 posiciones meta diferentes como meta y meta' como se ilustra a continuación.



30 Cuando se hace referencia a los sustituyentes en un grupo piridilo, los términos "para", "meta" y "orto" se refieren a la colocación de un sustituyente en relación con el punto de unión del anillo de piridilo. Por ejemplo, la siguiente estructura se describe como 4-piridilo con el sustituyente X en la posición orto y el sustituyente Y en la posición meta:



40 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se facilitan en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use el término "aproximadamente" de forma explícita o no, se pretende que cada cantidad proporcionada en el presente documento haga referencia al valor real dado y también se pretende que haga referencia a la aproximación de dicho valor dado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia en la técnica. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a las relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

50 Los términos solución "tamponada" o solución "tampón" se usan en el presente documento de forma intercambiable de acuerdo con su significado estándar. Las soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y su elección, uso y función son conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005), que describe, entre otras cosas, soluciones tampón y cómo las concentraciones de los componentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo MgSO₄ y NaHCO₃ a una solución en una proporción de 10:º p/p para mantener el pH de la solución a aproximadamente 7,5.

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de

cualquier fórmula mencionados en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento se pretende que represente un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros.

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

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógira o levógira (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de fenil nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención también pueden existir como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando la rotación que conduce a diferentes conformaciones se ve obstaculizada, dando como resultado una barrera de energía rotacional para superar la conversión de un isómero conformacional en otro.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la materia.

Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto, pero están destinadas a indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos (R*) o (S*) se usa en el nombre para indicar que la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente es desconocida. Por lo tanto, un compuesto designado como (R*) se refiere a un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de (R) o (S). En los casos en que se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran usando (R) y (S).

Los símbolos  y  se usan con el significado de la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas en el presente documento. De forma análoga, los símbolos  y  se usan con el significado de la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas en el presente documento.

Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende referirse también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no están enumeradas explícitamente. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o (Ia) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener como solvatos. Los solvatos incluyen los formados a partir de la interacción o formación de complejos de los compuestos de la invención con uno o más disolventes, en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener como cocrystalos. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) en una forma cristalina. En aún otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma

polimórfica, o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

5 La referencia a un compuesto en la presente memoria representa una referencia a uno cualquiera de: (a) la forma realmente citada de dicho compuesto y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el que se considera el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto, tal como R-COOH, abarca la referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en un comprimido o en alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, ya sea que dicha forma disociada derive de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ al disociarse en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma o formas del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en que tal exposición tiene lugar. En otro ejemplo más, una expresión como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en dicho medio y, por lo tanto, la entidad se expone a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac), donde el subíndice "_(ac)" significa "acuoso" según su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino simplemente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen pero no se limitan a hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos, tales como los de aminas, y cualquier otro grupo que interacciona o transforma de acuerdo con formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluyen hidrólisis, solvatación, que incluyen hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan en el presente documento más ejemplos a este respecto porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico se incluye en el presente documento refiriéndose a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos como zwitterión, zwitteriones y sus sinónimos compuesto o compuestos zwitteriónicos son nombres estándar respaldados por IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre zwitterión se le asigna la identificación del nombre CHEBI:27369 por el Diccionario de Entidades Químicas de Interés Biológico (CHEBI) de entidades moleculares. Como es bien sabido en general, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos se conocen con el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado aún por otras fuentes como un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterión ⁺H₃NCH₂COO⁻. Los zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de la presente invención, como en cualquier caso los expertos en la técnica apreciarán tan bien. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las realizaciones que reconocerían los expertos en la materia, no se proporcionan explícitamente en el presente documento estructuras de los compuestos de ion híbrido que están asociadas con los compuestos de la presente invención. Sin embargo, son parte de las realizaciones de la presente invención. No se proporcionan en el presente documento más ejemplos a este respecto porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la materia.

Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también está destinada a representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ¹⁴C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)], incluyendo ensayos de distribución de tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F o ¹¹C puede ser particularmente preferente para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos pueden prepararse,

generalmente, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo no marcado isotópicamente.

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

10 De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativo y salvo que se indique lo contrario, referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto y referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones. de subconjuntos del conjunto al que se hace referencia explícitamente.

15 La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) , preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ilustrados en la presente memoria, y métodos de tratamiento que usan tales sales.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos a Estados Unidos o enumerado en la farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

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

40 Ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1, 4-dioatos, hexina-1, 6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, yhidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos.

50 Cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica. Por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido piranosidílico, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como ácido aspártico, ácido glutámico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2 acetoxibenzoico , ácido naftoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido ptoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados en el presente documento como ejemplos, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o aceptables sustituye a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

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

65 Como se usa en el presente documento, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitativo.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con un ácido inorgánico o base orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla de bases compatible tal como las
 5 dadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de los mismos que se 55 consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metil-D-glucamina, lisina, colona, glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como, trometamina, beniclaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.
 10

En el presente documento también se describen profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y a métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término
 15 "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I, IIa o IIb)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y, de otro modo, biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Los
 20 procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados adecuados del profármaco se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un
 25 enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I, IIa o IIb). Los ejemplos de restos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, habitualmente designados por tres símbolos de letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, betaalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de Fórmula (I) como amidas o ésteres alquílicos. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoníaco, alquil C₁₋₆ aminas C₁₋₆ primarias y di (alquil C₁₋₆) aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoníaco, alquil C₁₋₃ aminas primarias y di (alquil C₁₋₂) aminas secundarias. Los ejemplos de ésteres de la
 30 invención incluyen ésteres de alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo y fenil(alquilo C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los que se describen en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de
 35 carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un éster de aminoácido éster como se ha descrito anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.
 40
 45

En el presente documento también se describen metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I). Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I, IIa or IIb) o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).
 50
 55

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son útiles como moduladores del receptor P2X7 en los métodos descritos de la invención. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas o agonistas inversos. El término "moduladores" incluye inhibidores y activadores, donde "inhibidores" se refiere a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la expresión o actividad del receptor P2X7, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizar o aumentar la expresión o actividad del receptor P2X7.
 60

El término "tratar", "tratamiento" o "que trata" como se usa en el presente documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el propósito de afectar a un
 65

beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor P2X7. El tratamiento incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, disminuir la gravedad de, o prevenir, una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediados por la modulación de la actividad del receptor P2X7. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un ser humano.

Por consiguiente, la invención se refiere a métodos de uso de los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor P2X7, tal como: enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio [ejemplos de enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio incluyen artritis reumatoide, artrosis, cistitis intersticial, psoriasis, shock séptico, sepsis, dermatitis alérgica, asma (ejemplos de asma incluyen asma alérgica, asma leve a grave, y asma resistente a esteroides), fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperrespuesta de las vías respiratorias]; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune [ejemplos de enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune incluyen dolor agudo y crónico (ejemplos de dolor agudo y crónico incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, dolor espontáneo (ejemplos de dolor espontáneo incluyen dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia)];

enfermedades relacionadas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC) [ejemplos de enfermedades con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC) incluyen trastornos del estado de ánimo (ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, convulsiones epilépticas, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral / lesión cerebral traumática y trastornos relacionados con el estrés]; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital [ejemplos de enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital incluyen diabetes, diabetes mellitus, trombosis, enfermedad del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedades cardiovasculares (ejemplos de enfermedades cardiovasculares la enfermedad incluye hipertensión, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, isquemia) obstrucción uretérica, síndrome del tracto urinario inferior, disfunción del tracto urinario inferior como incontinencia y enfermedad después del trasplante cardíaco]; trastornos esqueléticos (los ejemplos de trastornos esqueléticos incluyen osteoporosis / osteopetrosis) y enfermedades relacionadas con la función secretora de glándulas exocrinas y enfermedades tales como glaucoma, glomerulonefritis, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad renal poliquística, cáncer y acné.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una cantidad eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección de este tipo. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos rutinarios, tales como modelado, estudios o ensayos clínicos de escalada de dosis y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o afección, la terapia anterior o en curso del sujeto, el estado de salud y la respuesta del sujeto al medicamento, y el criterio del médico encargado del tratamiento. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente de 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez que se ha producido una mejora en la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. No obstante, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Además, los agentes activos de la invención se pueden usar en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar por separado con un agente activo de compuestos de la Tabla 1 o se pueden incluir con dicho agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización de ejemplo, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son terapéuticamente efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad P2X7, tales como otro modulador P2X7 o un compuesto activo contra otra diana asociada con la afección, trastorno o enfermedad en particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la

potencia o efectividad de un agente activo según la invención) , disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente activo de acuerdo con la invención.

5 Los agentes activos de la invención se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo de acuerdo con la 45 invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y biológicamente adecuada para su administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada como vehículo, vehículo o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible. Ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

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

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

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

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

45 Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

50 Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes y pueden estar liofilizados o presentados como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes, tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

60 Los agentes activos de la presente invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluidas las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples, tales como viales de los que se puede retirar la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las

65

dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1.000 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{minuto}$ de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

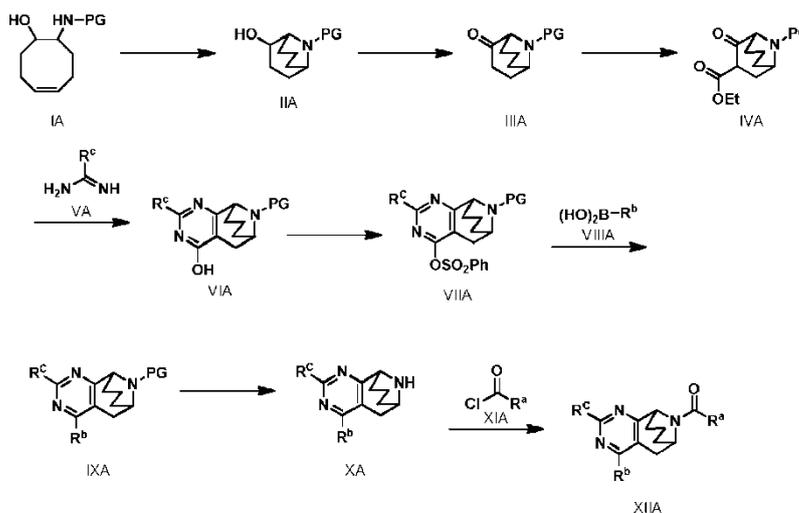
5 Para la administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para efectuar administración transdérmica.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse alternativamente en los métodos de la presente invención por inhalación, a través de las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación en aerosol que también contiene un vehículo adecuado.

Esquemas

15 Los compuestos de ejemplo útiles en los métodos de la invención se describirán a continuación con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y, preferiblemente, entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Esquema 1



30 El grupo PG representa un grupo protector. Un experto en la técnica seleccionará el grupo protector apropiado compatible con las reacciones deseadas. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Como alternativa, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que puede llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Los ejemplos de grupos protectores preferidos (PG) incluyen; carbamatos, bencilo y grupos bencilo sustituidos. Los grupos protectores especialmente preferidos son; terc-butiloxicarbonilo, bencilo y (R)-metilbencilo. La síntesis general de las realizaciones de la invención se muestran en el Esquema 1 y los ejemplos que siguen.

40 El compuesto IA se convierte en heterociclo IIA a través del tratamiento con cloruro de mercurio (II) en un disolvente, como una mezcla de THF y agua a temperatura ambiente durante la noche, seguido de un tratamiento a 0 °C con hidróxido de sodio 3 M y borohidruro de sodio. Si se emplea un PG quiral, tal como (R)-metilbencilo, se pueden separar los diastereómeros.

45 El compuesto IIA se convierte en el compuesto IIIA en condiciones oxidativas, tales como el tratamiento con DMSO, cloruro de oxalilo y trietilamina en un disolvente tal como DCM. La reacción se ejecuta inicialmente a -78 °C y luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche.

El compuesto IIIA se convierte en el compuesto IVA por tratamiento con una base fuerte como LHMDs en un disolvente como THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, seguido de un tratamiento con cianoformiato de etilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas.

5 El compuesto IVA se convierte en VIA mediante el tratamiento con VA y etóxido sódico 0,5 N en un disolvente como el etanol. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 12 horas.

10 El compuesto VIA se convierte en VIIA a través del tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de trietilamina y una cantidad catalítica de DMAP en un disolvente tal como DCM. La mezcla de reacción se generó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

15 El compuesto VIIA se convierte en el compuesto IXA a través de un acoplamiento cruzado mediado por metal, tal como una reacción de Suzuki, con una pieza de acoplamiento tal como el compuesto VIIIA, u otro equivalente de ácido borónico adecuado, en presencia de un catalizador, tal como tetrakis (trifenilfosfina)paladio y una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butóxido de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente, tal como una mezcla de dioxano y agua, una mezcla de n-butanol y agua, DMF o etanol. La mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura entre la temperatura ambiente y $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Como alternativa, la conversión del compuesto VIIA en el compuesto IXA se puede lograr a través de un acoplamiento de Stille.

20 El compuesto IXA se convierte en el compuesto XA a través de la implementación de las condiciones apropiadas para eliminar el PG elegido. Un experto en la técnica podrá identificar fácilmente las condiciones necesarias para la eliminación del PG. Dependiendo de las condiciones elegidas, XA puede o no ser una sal de haluro.

25 El compuesto XA se convierte en el compuesto XIIA a través del tratamiento con el compuesto XA con el compuesto XIA en un disolvente tal como DCM, THF, benceno o DCE en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. La reacción puede realizarse inicialmente a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción puede calentarse después a temperatura ambiente durante un período de tiempo de 4-18 horas. El reactivo XIA puede generarse a partir del ácido correspondiente mediante procedimientos encontrados habitualmente en la literatura y familiares para un experto en la técnica.

30 Dependiendo de la identidad de R^{a} , R^{b} y R^{c} , puede ser necesaria la manipulación adicional del grupo protector y un experto en la técnica identificaría fácilmente y elegiría las condiciones apropiadas para lograr dichas manipulaciones.

35 Ejemplos

Al obtener los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

40 A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos estaban "concentrados", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones en condiciones de irradiación con microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator o un instrumento CEM Corporation Discover.

45 Las hidrogenaciones en el aparato de hidrogenación H-cube se realizaron pasando el disolvente que contenía reactivo a través de un cartucho de catalizador en un aparato de hidrogenación H-Cube a una presión de 15 a 100 bar y un caudal de 1 a 30 ml/min.

50 La cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal (sgc) se realizó en gel de sílice (SiO_2) utilizando cartuchos preempaquetados, eluyendo con NH_3 2 M/MeOH en CH_2Cl_2 a menos que se indique lo contrario.

La cromatografía líquida preparativa de fase inversa de alto rendimiento (HPLC) se realizó en una HPLC Agilent con una columna Xterra Prep RP₁₈ (5 μm , 30 x 100 mm o 50 X 150 mm) y un gradiente de 10 a 99 % de acetonitrilo/agua (NH_4OH 20 mM) durante 12 a 18 min, y un caudal de 30 u 80 ml/min, a menos que se indique lo contrario.

55 Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un MSD serie 1100 de Agilent utilizando ionización por electronebulización (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calculada) corresponde a la masa exacta.

60 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en los espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de RMN ^1H a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia del tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

65 Una notación de (\pm) o R/S indica que el producto es una mezcla racémica de enantiómeros y/o diastereómeros. Una notación de, por ejemplo, (2S, 3R) indica que la estereoquímica del producto representada se basa en la estereoquímica conocida de compuestos y/o reacciones similares. Una notación de, por ejemplo, (2S*, 3R *) indica

que el producto es un diastereómero puro y único, pero no se establece la estereoquímica absoluta y se muestra la estereoquímica relativa.

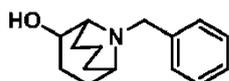
Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA).

5

Las abreviaturas y acrónimos usados en el presente documento incluyen las siguientes:

Términos	Acrónimo/Abreviatura
Cromatografía de líquidos de presión alta	HPLC
Tetrahidrofurano	THF
terc-Butilcarbamoilo	Boc, BOC
Diclorometano	DCM
Ácido trifluoroacético	TFA
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF
Metanol	MeOH
Etanol	EtOH
Acetonitrilo	ACN, MeCN
Acetato de etilo	EtOAc o EA
Trietilamina	TEA
Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio	BOP
Dimetilsulfóxido	DMSO
Cromatografía en columna ultrarrápida	FCC
Bis(trimetilsilil)amida de litio	LHMDS
Dimetilaminopiridina	DMAP
Tiempo de retención	T_r

Intermedio 1: 9-bencil-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ol



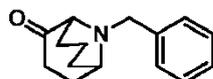
10

A una solución de cloruro de mercurio (II) (0,59 g, 2,16 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml) se añadió (Z)-8-(bencilamino) ciclooct-4-enol (0,50 g, 2,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C y se añadió NaOH 3 M (3 ml) seguido de la adición de NaBH₄ (0,09 mg, 2,38 mmol) en NaOH 3 M (2,1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió salmuera (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 9-bencil-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ol (0,35 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,38 – 7,24 (m, 4H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,04 – 1,61 (m, 7H), 1,61 – 1,49 (m, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 1H).

15

20

Intermedio 2: 9-bencil-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ona



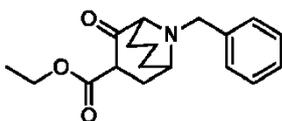
25

A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,30 mmol) en DCM (30 ml) a -78 ° C se añadió DMSO (0,19 ml, 2,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 9-bencil-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ol (0,20 g, 0,87 mmol) en DCM y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 ° C. Se añadió trietilamina (0,72 ml, 5,19 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 9-bencil-9-azabicyclo

30

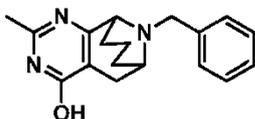
[3.3.1]nonan-2-ona (0,20 mg). RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 7,31 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 3,86 – 3,80 (m, 1H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,61 – 1,53 (m, 2H), 1,51 – 1,41 (m, 2H).

5 **Intermedio 3: 9-bencil-2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-3-carboxilato de etilo**



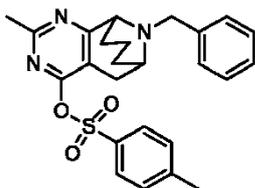
10 A una solución de 9-bencil-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ona (1,80 g, 7,85 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se añadió LHMDS 1,06 M (8,89 ml, 9,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota cianoformiato de etilo (1,00 ml, 10,20 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 9-bencil-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato (2,03 g).

15 **Intermedio 4: 11-bencil-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-4-ol**



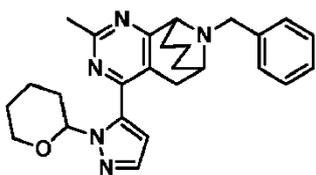
20 A una solución de 9-bencil-2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-3-carboxilato (2,00 g, 6,64 mmol) en etanol (7 ml) se le añadió clorhidrato de acetamida (2,07 g, 21,67 mmol) seguido de adición de etóxido sódico 0,5 M (10,34 ml, 5,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo resultante se disolvió en DCM (10 ml) y agua (10 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 6 y se extrajo con % de butanol en DCM (4 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna (0-15 % de MeOH en DCM) para proporcionar 11-bencil-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-4-ol (0,35 g). RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,40 – 12,13 (s, 1H), 7,42 – 7,16 (m, 5H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,40 – 3,35 (s, 1H), 3,17 – 3,05 (s, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (s, 3H), 2,13 – 2,02 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,36 (d, J = 13,6 Hz, 1H).

25 **Intermedio 5: 11-bencil-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-4-il 4-metilbencenosulfonato**



35 A una solución de 11-bencil-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-4-ol (0,24 g, 0,81 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0,17 g, 0,89 mmol) seguido de trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmol) y DMAP (0,99 mg, 0,01 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 11-bencil-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta [d] pirimidin-4-ilo (0,21 g). RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,34 – 7,19 (m, 5H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,45 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 2,30 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 1H).

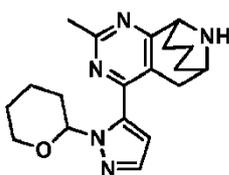
40 **Intermedio 6: 11-bencilo-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



5 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 11-bencil-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-4-ilo (0,21 g, 0,46 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se añadió éster de pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-5- borónico (0,30, 1,07 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,06 g, 0,05 mmol) y carbonato de sodio (0,17 g, 1,60 mmol). Se burbujeó una suave corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 11-bencil-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidina (0,19 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 6,80 – 6,73 (m, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 1H), 3,78 – 3,44 (m, 3H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,60 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,45 – 2,15 (m, 2H), 2,03 – 1,76 (m, 4H), 1,69 – 1,52 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 4H).

15

Intermedio 7: 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidina

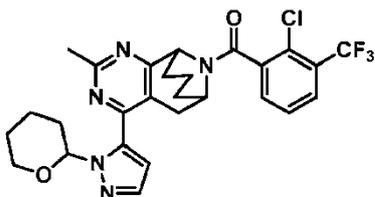


20

A una solución de 11-bencil-2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10- hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (185 mg, 0,43 mmol) en metanol (5 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (Pd/C, 9 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se concentró y se usó sin purificación adicional.

25

Intermedio 8: (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

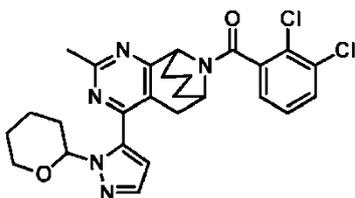


30

A una solución de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidina (75 mg, 0,22 mmol) en DCM a 0 °C se añadió cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)-benzoilo (64 mg, 0,27 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,09 ml) , 0,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona. MS (ESI): masa calcd. para C₂₇H₂₇ClF₃N₅O₂, 545,18; m/z hallado, 546,2 [M+H]⁺.

35

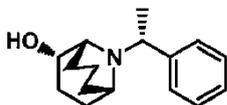
Intermedio 9: (2,3-diclorofenil) (2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona



El intermedio 9 se preparó de manera análoga al intermedio 8 empleando cloruro de 2,3-diclorobenzilo en lugar de cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil) benzilo. MS (ESI): masa calcd. para $C_{26}H_{27}Cl_2N_5O_2$, 511.15; m/z hallado, 512,2 $[M+H]^+$.

5

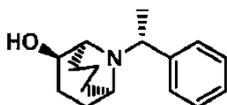
Intermedio 10: (1R, 2S, 5S)-9-((R)-1-feniletíl)-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ol



10 El intermedio 10 se preparó de manera análoga al intermedio 1 empleando (1S, 8S, Z)-8-(((R)-1-feniletíl) amino) ciclooct-4-enol en lugar de (Z)-8-(bencilamino) ciclooct-4-enol. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 7,38 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 1,97 – 1,47 (m, 10H), 1,21 – 1,12 (m, 3H).

15

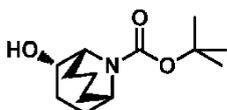
Intermedio 11: (1R, 2S, 5S)-9-((R)-1-feniletíl)-9-azabicyclo [3.3.1] nonan-2-ol



20 El intermedio 11 se preparó de manera análoga al intermedio 1 empleando (1R, 8R, Z)-8-(((R)-1-feniletíl)amino)ciclooct-4-enol en lugar de (Z)-8-(bencilamino)ciclooct-4-enol. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 7,38 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 1,97 – 1,47 (m, 10H), 1,21 – 1,12 (m, 3H).

Intermedio 12: 2-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R, 2S, 5S)-terc-butilo

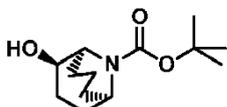
25



30 A una solución de (1R, 2S, 5S)-9-((R)-1-feniletíl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-ol (5,36 g, 21,55 mmol) en metanol (300 ml) se añadió 10 % de Pd/C (2,3 g) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió BOC-anhídrido (5,61 ml, 26,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (0-30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,2S,5S)-terc-butilo (4,1 g) RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 1,99 - 1,41 (m, 10H), 1,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 9H).

35

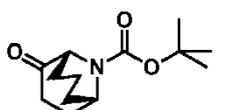
Intermedio 13: 2-hidroxi-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1S, 2R, 5R)-terc-butilo



40 El intermedio 13 se preparó de manera análoga al intermedio 12 empleando (1S, 2R, 5R)-9-((R)-1-feniletíl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-ol en lugar de (1R, 2S, 5S)-9-((R)-1-feniletíl)-9-azabicyclo [3.3.1]nonan-2-ol. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 1,99 - 1,41 (m, 10H), 1,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 9H).

Intermedio 14: 2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R, 5S)-terc-butilo

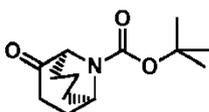
45



50 A una solución de cloruro de oxalilo (2,31 ml, 26,91 mmol) en DCM (180 ml) a -78 °C se añadió DMSO (3,85 ml, 53,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Gota a gota se añadió 2-hidroxi-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R, 2S, 5S)-terc-butilo (4,33, 17,94 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción

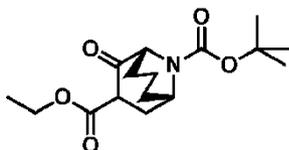
se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió trietilamina (14,96 ml, 107,65 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0–100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-9-carboxilato de (1R, 5S)-terc-butilo (4,50 g). RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 4,42 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 22,7 Hz, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 3H), 1,79 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,73 - 1,20 (m, 15H).

Intermedio 15: 2-hidroxi-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R, 2S, 5S)-terc-butilo



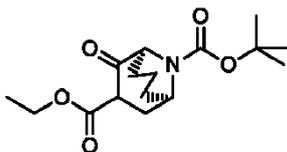
El intermedio 15 se preparó de manera análoga al intermedio 14 empleando (1S, 2R, 5R)-9-((R)-1-feniletil)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-2-ol en lugar de (1R, 2S, 5S)-9-((R)-1-feniletil)-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-2-ol. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 4,42 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 22,7 Hz, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 3H), 1,79 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,73 - 1,20 (m, 15H).

Intermedio 16: 3-etil 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-3,9-dicarboxilato de (1R, 5S)-9-terc-butilo



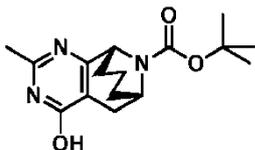
A una solución de 2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R, 5S)-terc-butilo (4,10 g, 17,13 mmol) en THF (200 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió LHMDS 1,06 M en THF (19,40 ml, 20,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Gota a gota se añadió cianoformiato de etilo (2,18 ml, 22,27 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0–100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-3,9-dicarboxilato de (1R, 5S)-9-terc-butil-3-etilo (3,8 g).

Intermedio 17: 3-etil 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-3,9-dicarboxilato de (1S, 5R)-9-terc-butilo



El intermedio 17 se generó de manera análoga al intermedio 16 empleando 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-9-carboxilato de (1S, 5R)-terc-butilo en lugar de 2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R, 5S)-terc-butilo.

Intermedio 18: 4-hidroxi-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo

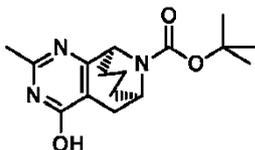


A una solución de 3-etil 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-3,9-dicarboxilato de (1R, 5S)-9-terc-butilo (2,75 g, 8,83 mmol) en etanol (13 ml) se añadió clorhidrato de acetamida (2,53 g, 26,50 mmol) seguido de etóxido de sodio al 21 % (9,89 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (100 ml) y agua (100 ml) y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH 6. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM (5 x 30 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía

en columna ultrarrápida (30–100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-hidroxi-2-metil-5,6,7,8, 9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (2,16 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 4,68 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95–1,02 (m, 15H).

5

Intermedio 19: 4-hidroxi-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo

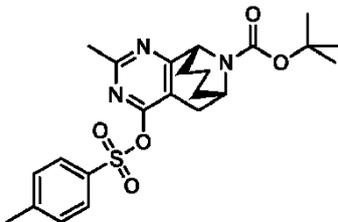


10

El intermedio 19 se generó de manera análoga al intermedio 18 empleando 3-etil 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-3,9-dicarboxilato de (1S, 5R)-9-terc-butilo en lugar de 3-etil 2-oxo-9-azabicyclo [3.3.1]nonano-3,9-dicarboxilato de (1R, 5S)-9-terc-butilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 4,68 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97–1,06 (m, 15H).

15

Intermedio 20: 2-metil-4-(tosiloxi)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo



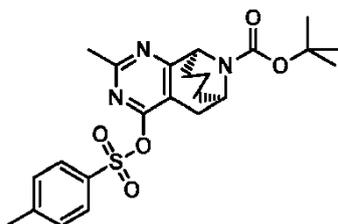
20

A una solución de 4-hidroxi-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (2,70 g, 8,84 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,85 g, 9,73 mmol), trietilamina (3,69 ml, 26,53 mmol) y DMAP (10 mg). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0–100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-metil-4-(tosiloxi)-5,6,7,8,9, 10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (3,8 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 2,57 – 2,36 (m, 10H), 1,82 – 1,57 (m, 4H), 1,38 (s, 8H), 1,14 – 0,89 (m, 1H).

25

30

Intermedio 21: 2-metil-4-(tosiloxi)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo

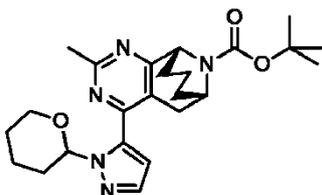


35

El intermedio 21 se generó de una manera análoga a la descrita para el intermedio 20 empleando 4-hidroxi-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo en lugar de 4-hidroxi-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,00 – 2,85 (m, 1H), 2,57 – 2,36 (m, 10H), 1,82 – 1,57 (m, 4H), 1,38 (s, 8H), 1,14 – 0,89 (m, 1H).

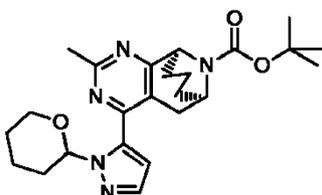
40

Intermedio 22: 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo



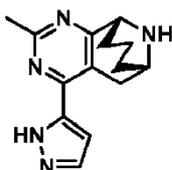
5 A una solución de 2-metil-4-(tosiloxi)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (1,00 g, 2,18 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (4 ml) se añadió éster de pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-5-borónico (1,41, 5,07 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,50 g, 0,44 mmol) y carbonato de sodio (0,80 g, 7,60 mmol). Se burbujeó una suave corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (0,90 g). MS (ESI): masa calculated para C₂₄H₃₃N₅O₃, 439,6; m/z hallado 440,3 [M+H]⁺.

15 **Intermedio 23: 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo**



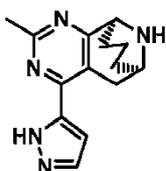
20 El ejemplo 23 se generó de manera análoga al ejemplo 22 en el que se usó 2-metil-4-(tosiloxi)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo. MS (ESI): masa calculated para C₂₄H₃₃N₅O₃, 439,6; m/z hallado 440,3 [M+H]⁺.

25 **Intermedio 24: (6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



30 A una solución de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (1,50 g, 3,41 mmol) en metanol (54 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (4,27 ml, 17,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar (6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₁N₅, 255,3; m/z hallado 256,2 [M+H]⁺.

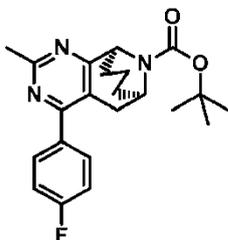
35 **Intermedio 25: (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



40 El intermedio 25 se generó de manera análoga al intermedio 24 en el que 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo se usó en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-

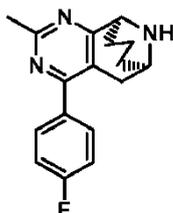
epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{11}N_5$, 255,3; m/z hallado 256,1 $[M+H]^+$.

5 **Intermedio 26: 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo**



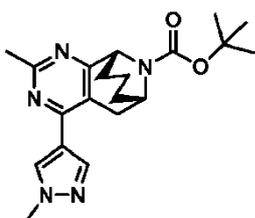
10 El intermedio 26 se generó de manera análoga al intermedio 22, en el que en el ácido 4-fluorofenilborónico se usó en lugar de éster de pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranyl)-1H-pirazol-5-borónico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_2$, 383,5; m/z hallado 384,2 $[M+H]^+$.

15 **Intermedio 27: (6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



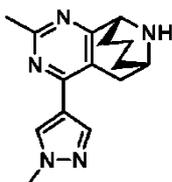
20 A una solución de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6R, 10S)-terc-butilo (0,42 g, 10,9 mmol) en metanol (9,6 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5,4 ml, 21,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró para proporcionar (6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (0,31 g). MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{18}FN_3$, 283,5; m/z hallado 284,2 $[M+H]^+$.

25 **Intermedio 28: 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo**



30 El intermedio 28 se sintetizó de manera análoga al intermedio 22, en el que en se usó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de éster pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranyl)-1H-pirazol-5-borónico. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_2$, 369,5; m/z hallado 370,2 $[M+H]^+$.

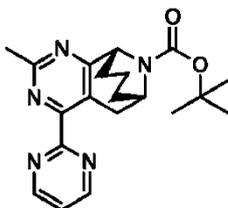
35 **Intermedio 29: (6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



El intermedio 29 se generó de manera análoga al intermedio 24 en el que se usó 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo en lugar de 2-

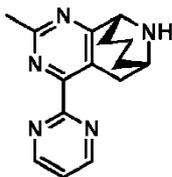
metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo.

5 **Intermedio 30: 2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo**



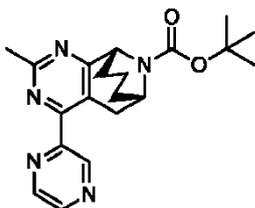
10 A una solución de 2-metil-4-(tosiloxi)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (64 mg, 0,06 mmol) en dimetoxietano (7,4 ml) se añadió yoduro de cobre (10,6 mg, 0,06 mmol) y 2-(tributylestannil)pirimidina (0,45 ml, 1,33 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. El vaso de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se añadió agua (20 ml) y fluoruro de potasio (50 % en peso sobre celite). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se filtró a través de una capa de celite y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar 2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (333 mg). MS (ESI): masa calculated para C₂₀H₂₅N₅O₂, 367,5; m/z hallado 368,2 [M+H]⁺.

20 **Intermedio 31: (6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



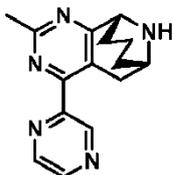
25 El intermedio 31 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 24 en el que se usó 2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10- Se usó hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo.

30 **Intermedio 32: 2-metil-4-(pirazina-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo**



35 El intermedio 32 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 30 en el que se usó 2-(tributylestannil)pirazina en lugar de 2-(tributylestannil)piridina. MS (ESI): masa calculated para C₂₀H₂₅N₅O₂, 367,5; m/z hallado 368,0 [M+H]⁺.

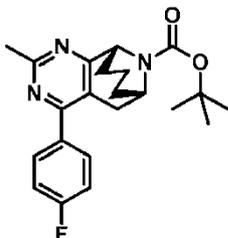
40 **Intermedio 32: (6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina**



El intermedio 32 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 24 en el que se usó 2-metil-4-(pyrazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo.

5

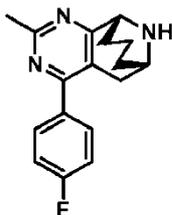
Intermedio 33: 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo



10

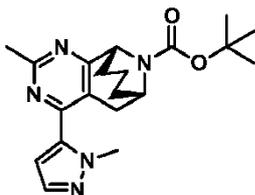
El intermedio 33 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 22 en el que se usó ácido 4-fluorofenilborónico en lugar de éster de pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-5-borónico MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{25}N_5O_2$, 367,5; m/z encontrado 368,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 34: (6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina



El intermedio 34 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 24 en el que se usó 4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo se usó en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo.

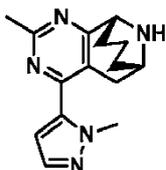
Intermedio 35: 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo



El intermedio 35 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 22 en el que se usó ácido éster de pinacol de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico en lugar de éster de pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-5-borónico MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{27}N_5O_2$, 369,5; m/z encontrado 370,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 36: (6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina

35

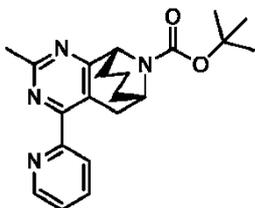


El intermedio 36 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 24 en el que se usó 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-

40

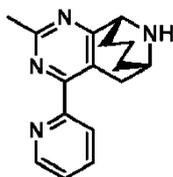
terc-butilo se usó en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo.

5 **Intermedio 37: 2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo**



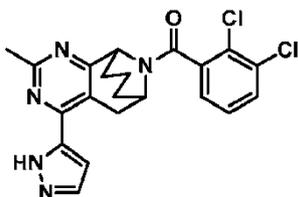
10 El intermedio 37 se generó de una manera análoga a la descrita para el intermedio 30 en el que se usó 2-(tributylestannil)piridina en lugar de 2-(tributylestannil)pirimidina. MS (ESI): masa calculated para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 366,5; m/z hallado 367,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 38: (6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina



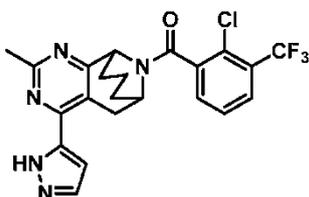
15 El intermedio 38 se generó de manera análoga a la descrita para el intermedio 24 en el que se usó 2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10- Se usó hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo en lugar de 2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-pirano - 1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo.

Ejemplo 1. (2,3-diclorofenil) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



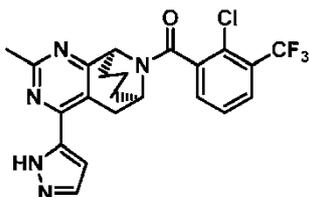
25 A una solución de (2,3-diclorofenil) (2-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8, 9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona (96,7 mg, 0,189 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trietilsilano (0,09 ml, 0,57 mmol) y ácido trifluoroacético (0,07 ml), 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado(10 ml). La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante FCC (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-metil-4-(1-(tetrahidro-10R-pirano -2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta [d] pirimidina-11-carboxilato de (6S, 10R)-terc-butilo (55 mg). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$, 428,3; m/z encontrado 428,1 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,159$ minutos a 254 nm.

40 **Ejemplo 2. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta [d]pirimidin-11-il)metanona**



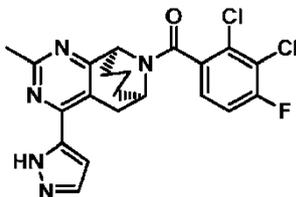
El ejemplo 2 se generó de manera análoga al ejemplo 1 en el que se usó (2-cloro-3-(trifluorometil) fenil) (2-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona en lugar de (2,3-diclorofenil) (2-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona (73 mg, 76 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}ClF_3ON_5$, 461,9; m/z encontrado 462,1 [M+H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,202 minutos a 254 nm.

Ejemplo 3. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R,10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona



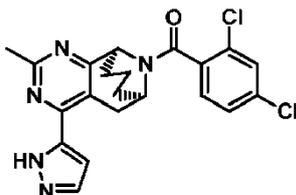
A una suspensión de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (84,2 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 ml) se añadió BOP (175,1 mg, 0,40 mmol), ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico (74,1 mg, 0,33 mmol) seguido de trietilamina (0,37 ml, 2,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona (106 mg, 69 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}ClF_3ON_5$, 461,8; m/z encontrado 462,1 [M+H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,185 minutos a 254 nm.

Ejemplo 4. (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona

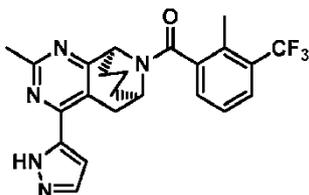


El Ejemplo 4 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (61 mg, 55 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}Cl_2FON_5$, 446,3; m/z hallado 446,1 [M+H]⁺; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,171 minutos a 254 nm.

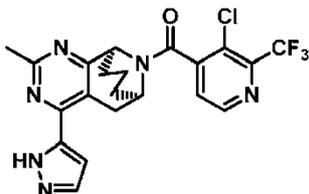
Ejemplo 5. (2,4-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



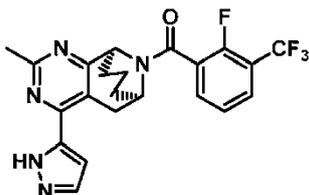
El Ejemplo 5 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (66 mg, 62 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$, 428,3; m/z encontrado 428,1 [M + H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,109 minutos a 254 nm.

Ejemplo 6. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

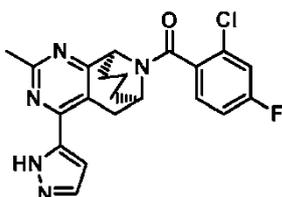
5 El Ejemplo 6 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (59 mg, 53 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_3ON_5$, 441,4; m/z encontrado 442,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,222 minutos a 254 nm.

Ejemplo 7. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona

15 El Ejemplo 7 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (17 mg, 14 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}ClF_3ON_6$, 462,8; m/z encontrado 463,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,166 minutos a 254 nm.

Ejemplo 8. (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona

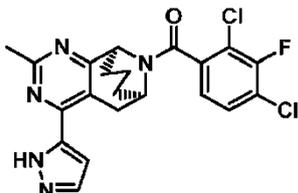
30 El Ejemplo 8 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (54 mg, 49 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_4ON_5$, 445,4; m/z encontrado 446,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,198 minutos a 254 nm.

Ejemplo 9. (2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

40

El Ejemplo 9 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (58 mg, 56 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}ClFON_5$, 411,8; m/z encontrado 412,2 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,109$ minutos a 254 nm.

Ejemplo 10. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

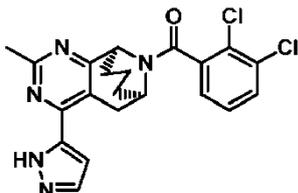


10

El Ejemplo 10 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (51 mg, 46%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}Cl_2FON_5$, 446,3; m/z hallado 448,2 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,227$ minutos a 254 nm.

15

Ejemplo 11. (2,3-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

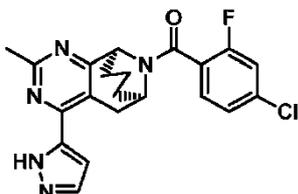


20

El Ejemplo 11 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (58 mg, 54%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$, 428,3; m/z; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,170$ minutos a 254 nm.

25

Ejemplo 12. (4-cloro-2-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



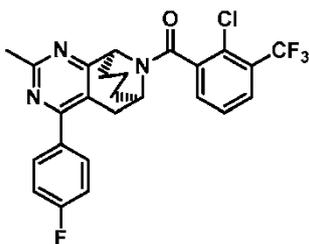
30

El Ejemplo 12 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2-fluoro-4-clorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (72 mg, 70 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}ClFON_5$, 411,8; m/z encontrado 412,1 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,160$ minutos a 254 nm.

35

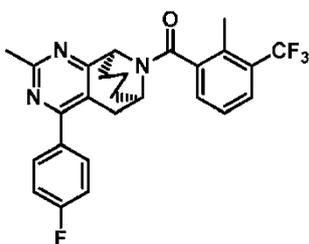
Ejemplo 13. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona

40



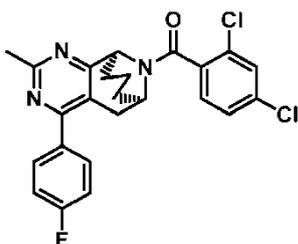
El Ejemplo 13 se realizó de una manera análoga al Ejemplo 3 en el que se usó (6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (47 mg, 53 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}ClF_4ON_3$, 489,9; m/z encontrado 490,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,1448 minutos a 254 nm.

Ejemplo 14. ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona



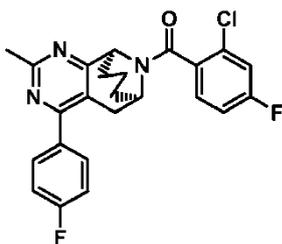
El Ejemplo 14 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (27 mg, 31 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}F_4ON_3$, 469,4; m/z encontrado 470,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,459 minutos a 254 nm.

Ejemplo 15. (2,4-diclorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



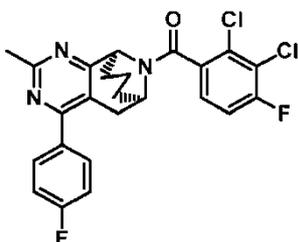
El Ejemplo 15 se realizó de manera análoga al Ejemplo 14, sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (42 mg, 51%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}Cl_2FON_3$, 456,3; m/z hallado 458,1 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,434 minutos a 254 nm.

Ejemplo 16. (2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 16 se realizó de manera análoga al Ejemplo 14, sustituyendo el ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (28 mg, 36%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}ClF_2ON_3$, 439,9; m/z encontrado 440,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,351 minutos a 254 nm.

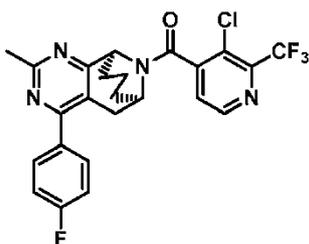
10 **Ejemplo 17. (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona**



15 El Ejemplo 17 se realizó de manera análoga al Ejemplo 14, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (36 mg, 42%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}Cl_2F_2ON_3$, 474,3; m/z encontrado 474,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,443 minutos a 254 nm.

20

Ejemplo 18. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R,10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona

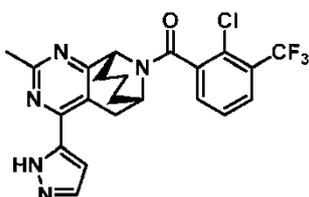


25

El Ejemplo 18 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (37 mg, 42 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}ClF_4ON_4$, 490,8; m/z encontrado 491,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,359 minutos a 254 nm.

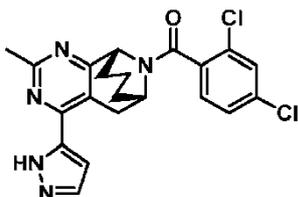
30

35 **Ejemplo 19. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona**



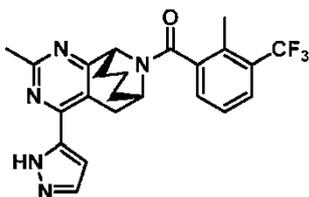
El Ejemplo 19 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (11 mg, 8,6 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}ClF_3ON_5$, 461,8; m/z encontrado 462,1 [M+H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,150 minutos a 254 nm.

Ejemplo 20. (2,4-dicloroetil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona



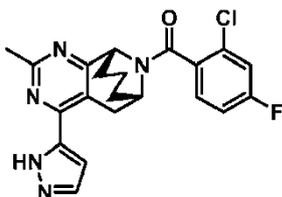
El Ejemplo 20 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (33 mg, 27%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$, 428,3; m/z hallado 428,1 [M+H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,138 minutos a 254 nm.

Ejemplo 21. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

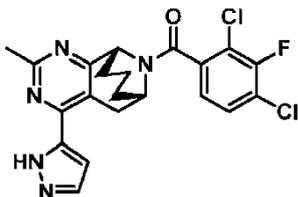


El Ejemplo 21 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (25 mg, 20%). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_3ON_5$, 441,4; m/z encontrado 442,2 [M+H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,158 minutos a 254 nm.

Ejemplo 22. (2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



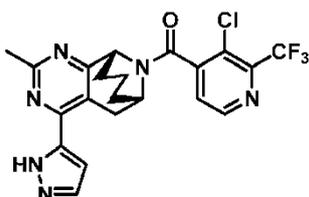
El Ejemplo 22 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (32 mg, 27%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}FON_5$, 411,8; m/z hallado 412,1 [M+H]⁺; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,054 minutos a 254 nm.

Ejemplo 23. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

5

El Ejemplo 23 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (33 mg, 27%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}FCl_2ON_5$, 446,3; m/z hallado 446,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110–750 amu. T_r = 1,164 minutos a 254 nm.

10

Ejemplo 24. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8, 9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

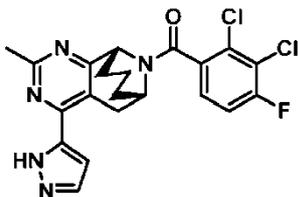
20

El Ejemplo 24 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2- (trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3- (trifluorometil)benzoico (25 mg, 19 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}ClF_3ON_6$, 462,8; m/z encontrado 463,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110–750 amu. T_r = 1,102 minutos a 254 nm.

25

Ejemplo 25. (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

30

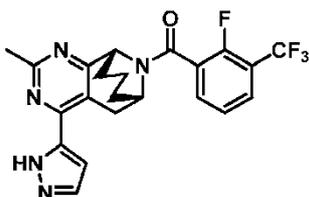


El Ejemplo 25 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (27 mg, 21%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}Cl_2FON_5$, 446,3; m/z hallado 446,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110–750 amu. T_r = 1,144 minutos a 254 nm.

35

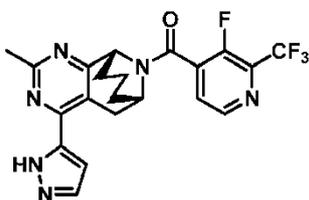
40

Ejemplo 26. (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10 -epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



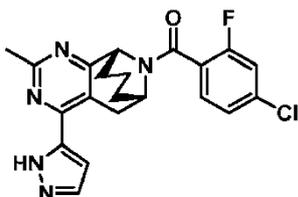
El Ejemplo 26 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (30 mg, 24%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}F_4ON_5$, 445,4; m/z encontrado 446,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,138 minutos a 254 nm.

Ejemplo 27. (3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il) metanona



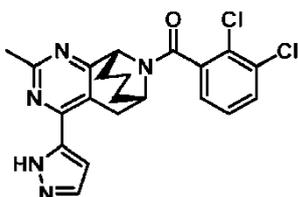
El Ejemplo 27 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (18 mg, 14 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{18}F_4ON_6$, 446,4; m/z encontrado 447,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,088 minutos a 254 nm.

Ejemplo 28. (4-cloro-2-fluorofenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



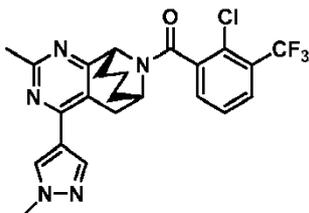
El Ejemplo 28 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (35 mg, 30 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}ClFON_5$, 411,8; m/z hallado 412,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110-750 amu. T_r = 1,102 minutos a 254 nm.

Ejemplo 29. (2,3-dicloroenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona



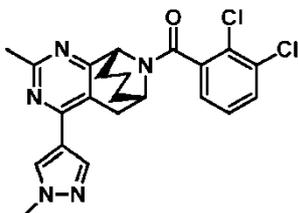
El Ejemplo 29 se realizó de manera análoga al Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (21 mg, 17%). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}Cl_2ON_5$, 428,3; m/z hallado 430,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-100 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,5 minutos y luego se mantuvo en 100 % de ACN durante 0,5 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). Se utilizó un Agilent G1956B ESI-SQD para la detección de masa en modo positivo con un rango de exploración de 110–750 amu. T_r = 1,112 minutos a 254 nm.

Ejemplo 30. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



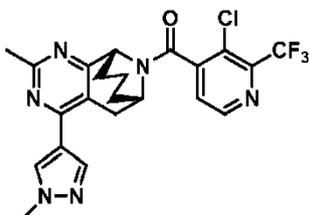
El Ejemplo 23 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (63 mg, 54 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_3ON_5$, 475,9; m/z encontrado 476,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,137 minutos a 254 nm.

Ejemplo 31. (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

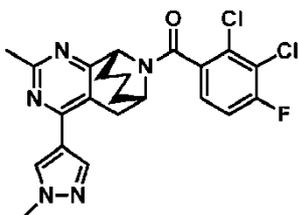


El Ejemplo 31 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (65 mg, 60%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}Cl_2ON_5$, 442,3; m/z encontrado 443,1 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,121 minutos a 254 nm.

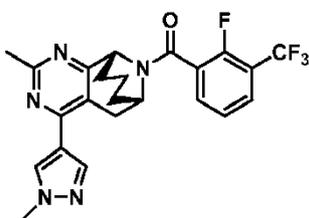
Ejemplo 32. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



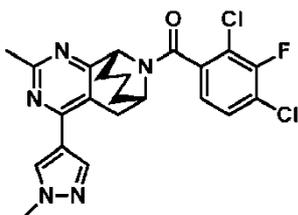
El Ejemplo 32 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (68 mg, 58 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}ClF_3ON_6$, 476,8; m/z encontrado 477,1 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,126 minutos a 254 nm.

Ejemplo 33. (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

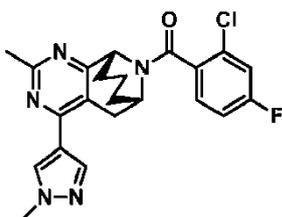
5 El Ejemplo 33 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (84 mg, 74%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}Cl_2FON_5$, 460,3; m/z hallado 461,1 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 ($3\mu M$, 50×3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,179$ minutos a 254 nm.

Ejemplo 34. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;

15 El Ejemplo 34 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (102 mg, 91%). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}F_4ON_5$, 459,4; m/z encontrado 460,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 ($3\mu M$, 50×3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,173$ minutos a 254 nm.

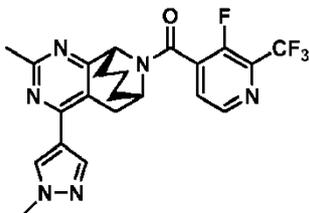
Ejemplo 35. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

25 El Ejemplo 35 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (89 mg, 79%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}Cl_2FON_5$, 460,3; m/z hallado 461,1 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 ($3\mu M$, 50×3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,201$ minutos a 254 nm.

Ejemplo 36. (2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

El Ejemplo 36 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (79 mg, 76%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClFON_5$, 425,9; m/z encontrado 426,1 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,083$ minutos a 254 nm.

Ejemplo 37. (3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



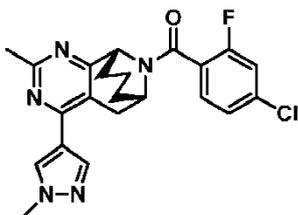
10

El Ejemplo 37 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (73 mg, 65 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_4ON_6$, 460,4; m/z encontrado 461,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,130$ minutos a 254 nm.

15

Ejemplo 38. (4-cloro-2-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

20

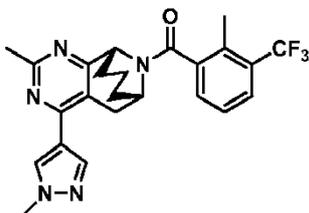


El Ejemplo 38 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (84 mg, 81%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClFON_5$, 425,8; m/z encontrado 426,1 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,198$ minutos a 254 nm.

25

Ejemplo 39. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

30

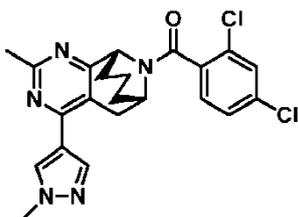


El Ejemplo 39 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (83 mg, 74%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3ON_5$, 455,4; m/z encontrado 456,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). $T_r = 1,1257$ minutos a 254 nm.

35

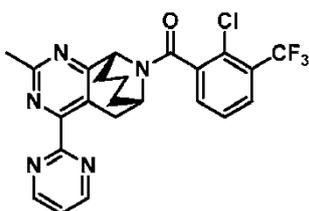
40

Ejemplo 40. (2,4-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



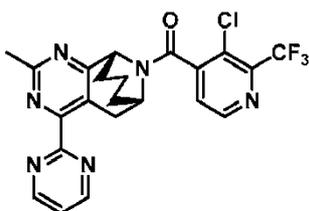
El Ejemplo 40 se realizó de manera análoga al Ejemplo 30, sustituyendo el ácido 2,4-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (73 mg, 67%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}Cl_2ON_5$, 442,3; m/z encontrado 442,2 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos , a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,236 minutos a 254 nm.

Ejemplo 41. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S,10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



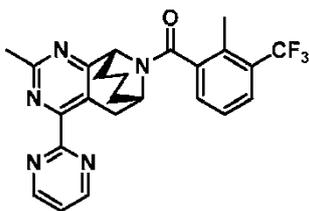
El Ejemplo 41 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (66 mg, 77 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}ClF_3ON_5$, 473,8; m/z encontrado 473,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,183 minutos a 254 nm.

Ejemplo 42. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 23 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (58 mg, 68 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}ClF_3ON_6$, 474,8; m/z encontrado 475,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,123 minutos a 254 nm.

Ejemplo 43. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 43 se realizó de manera análoga al Ejemplo 41, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (65 mg, 80%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_3ON_5$, 453,4; m/z encontrado 454,2 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,254 minutos a 254 nm.

Ejemplo 44. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



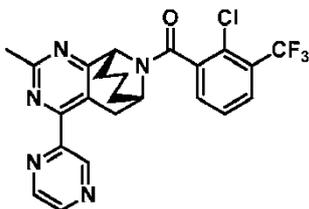
El Ejemplo 44 se realizó de manera análoga al Ejemplo 41, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (75 mg, 91%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}Cl_3FON_5$, 458,3; m/z hallado 459,9 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,206 minutos a 254 nm.

Ejemplo 45. (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;



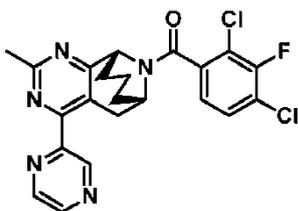
El Ejemplo 45 se realizó de manera análoga al Ejemplo 41, sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (44 mg, 56%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}Cl_2ON_5$, 440,3; m/z encontrado 440,1 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,153 minutos a 254 nm.

Ejemplo 46. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S,10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona



El ejemplo 46 se realizó de manera análoga al ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (52 mg, 68 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}ClF_3ON_5$, 473,8; m/z encontrado 473,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,292 minutos a 254 nm.

Ejemplo 47. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-(4-pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



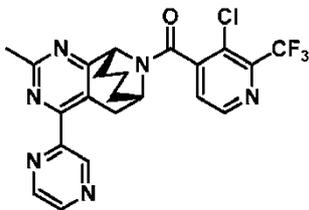
El Ejemplo 47 se realizó de manera análoga al Ejemplo 46, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (73 mg, 99%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}Cl_2FON_5$, 458,3; m/z hallado 457,9 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,348 minutos a 254 nm.

Ejemplo 48. (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona



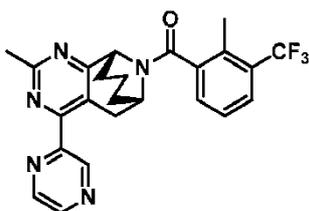
El Ejemplo 48 se realizó de manera análoga al Ejemplo 46, sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (70 mg, 98%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}Cl_2ON_5$, 440,3; m/z encontrado 439,9 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos , a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,292 minutos a 254 nm.

Ejemplo 49. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro -6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 49 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2- (trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3- (trifluorometil)benzoico (73 mg, 95 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{18}ClF_3ON_6$, 474,8; m/z encontrado 475,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,226 minutos a 254 nm.

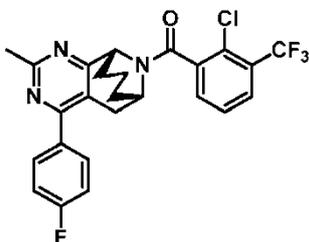
Ejemplo 50. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 50 se realizó de manera análoga al Ejemplo 46, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (85 mg, 73%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_3ON_5$, 453,4; m/z encontrado 454,0 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se

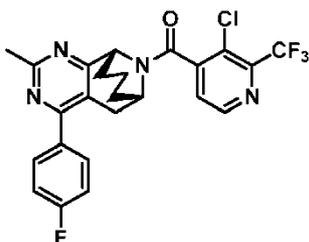
mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,319 minutos a 254 nm.

Ejemplo 51. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;



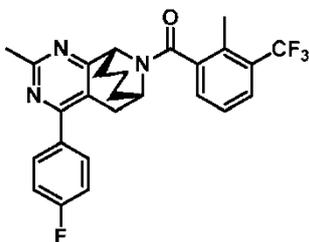
El ejemplo 51 se realizó de manera análoga a la descrita para el ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (23 mg, 47 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}ClF_4ON_3$, 489,9; m/z encontrado 489,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,433 minutos a 254 nm.

Ejemplo 52. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



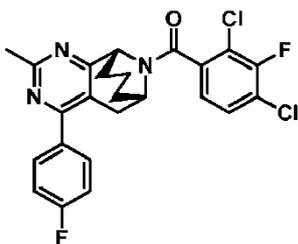
El Ejemplo 52 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (17 mg, 35 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}ClF_4ON_4$, 490,9; m/z encontrado 489,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,382 minutos a 254 nm.

Ejemplo 53. ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona



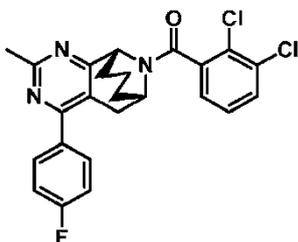
El Ejemplo 53 se realizó de manera análoga al Ejemplo 51, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (22 mg, 47%). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}F_4ON_3$, 469,4; m/z encontrado 470,0 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,455 minutos a 254 nm.

Ejemplo 54. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



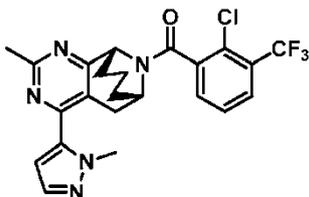
5 El Ejemplo 54 se realizó de manera análoga al Ejemplo 51, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (19 mg, 41%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{19}Cl_2F_2ON_3$, 474,3; m/z hallado 473,8 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,477 minutos a 254 nm.

10 **Ejemplo 55. (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona**



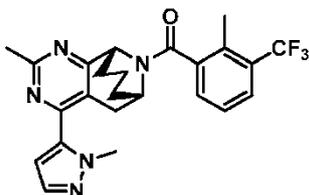
15 El Ejemplo 55 se realizó de manera análoga al Ejemplo 51, sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (24 mg, 54%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}Cl_2FON_3$, 456,3; m/z hallado 457,9 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS - 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,429 minutos a 254 nm.

20 **Ejemplo 56. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona**



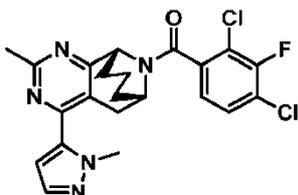
25 El ejemplo 56 se realizó de manera análoga al ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina (9,2 mg, 17 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{21}ClF_3ON_5$, 475,9; m/z encontrado 475,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,284 minutos a 254 nm.

35 **Ejemplo 57. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10 -hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona**



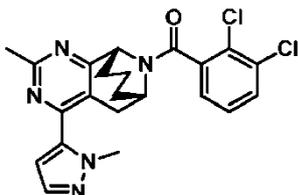
El Ejemplo 57 se realizó de manera análoga al Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (23 mg, 46%). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3ON_5$, 455,5; m/z encontrado 456,0 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,303 minutos a 254 nm.

Ejemplo 58. (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



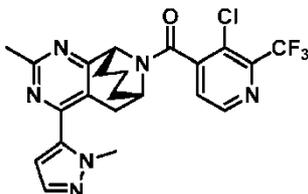
El Ejemplo 58 se realizó de manera análoga al Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (20 mg, 39%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}Cl_2FON_5$, 460,3; m/z encontrado 461,9 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,356 minutos a 254 nm.

Ejemplo 59. (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



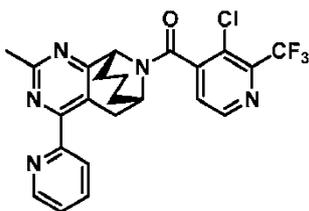
El Ejemplo 59 se realizó de manera análoga al Ejemplo 56, sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (14 mg, 29%). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}Cl_2ON_5$, 442,3; m/z encontrado 443,9 $[M + H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,242 minutos a 254 nm.

Ejemplo 60. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



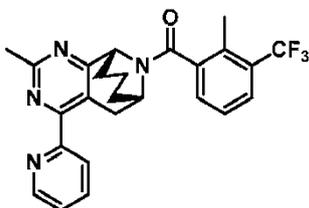
El Ejemplo 60 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico por ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (16 mg, 29 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}ClF_3ON_6$, 476,9; m/z encontrado 476,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,231 minutos a 254 nm.

Ejemplo 61. (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



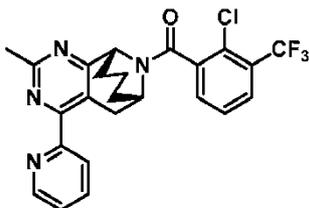
El Ejemplo 61 se realizó de manera análoga al Ejemplo 3 en el que se usó (6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina en lugar de (6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidina y ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico en lugar de ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (28 mg, 47 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}ClF_3ON_5$, 473,9; m/z encontrado 473,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,302 minutos a 254 nm.

Ejemplo 62. (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 62 se realizó de manera análoga al Ejemplo 61, sustituyendo el ácido 2-metil-3-(trifluorometil)benzoico por ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico (37 mg, 65 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{23}F_3ON_4$, 452,5; m/z encontrado 454,0 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,370 minutos a 254 nm.

Ejemplo 63. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 63 se realizó de manera análoga al Ejemplo 61 en el que se usó ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico (24 mg, 41 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{20}ClF_3ON_4$, 472,9; m/z encontrado 473,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS-3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5-99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,2 ml/min (Temperatura = 50 °C). T_r = 1,368 minutos a 254 nm.

Ejemplo 64. (2,4-dicloro-3-fluorofenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



El Ejemplo 64 se realizó de manera análoga al Ejemplo 61, sustituyendo el ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico por ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico (40 mg, 70 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}Cl_2FON_4$, 457,3; m/z hallado 457,9 $[M+H]^+$; La HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,0 5% de TFA durante 1,6 min y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 min, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 0,768 minutos a 254 nm.

Ejemplo 65. (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



10

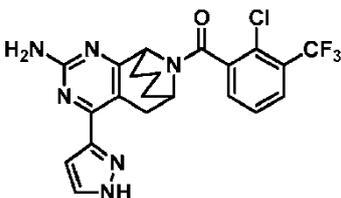
El Ejemplo 65 se realizó de manera análoga al Ejemplo 61, sustituyendo el ácido 2,3-diclorobenzoico por ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico (22 mg, 40 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{20}Cl_2ON_4$, 439,3; m/z hallado 438,9 $[M+H]^+$; la HPLC analítica se obtuvo en una serie Agilent 1100 utilizando una columna Inertsil ODS – 3 (3 μ M, 50 x 3 mM), fase móvil de 5–99 % de ACN en 0,05 % de TFA durante 1,6 minutos y luego se mantuvo en 99 % de ACN durante 0,4 minutos, a un caudal de 2,5 ml / min (Temperatura = 50 °C). T_r = 0,726 minutos a 254 nm.

15

Los ejemplos 66–92 se pueden realizar de acuerdo con los ejemplos anteriores, sustituyendo los materiales de partida apropiados.

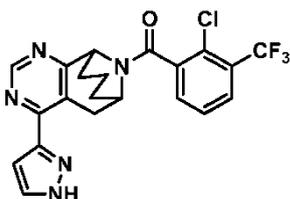
20

Ejemplo 66. (2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona



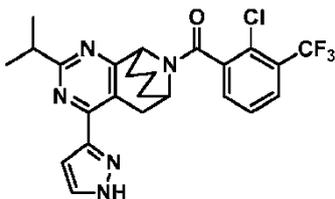
25

Ejemplo 67. (4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona



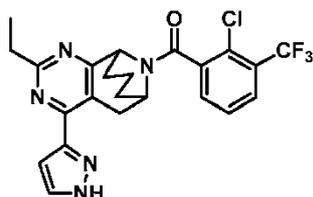
30

Ejemplo 68. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



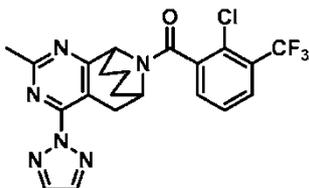
35

Ejemplo 69. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona



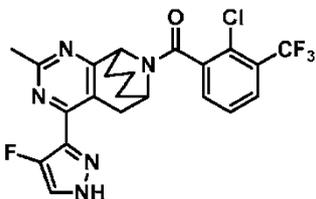
Ejemplo 70. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

5



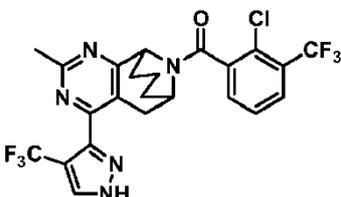
Ejemplo 71. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d] pirimidin-11-il)metanona

10



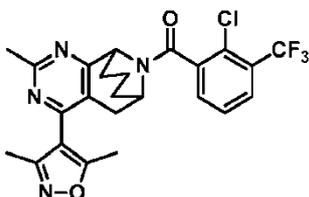
Ejemplo 72. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

15



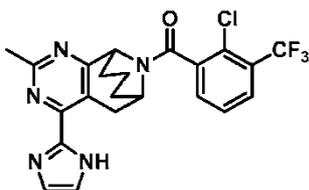
Ejemplo 73. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

20



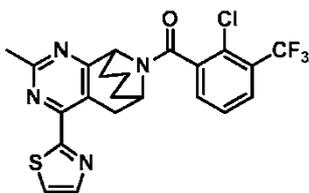
Ejemplo 74. (4-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona

25



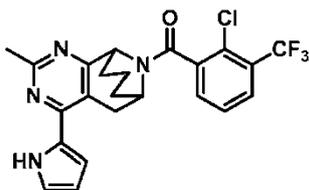
Ejemplo 75. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin -11-il)metanona

30



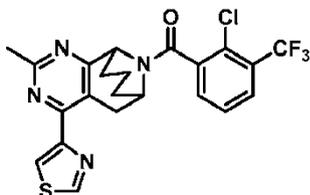
Ejemplo 76. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

5



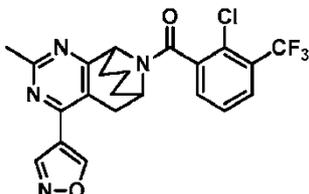
Ejemplo 77. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

10



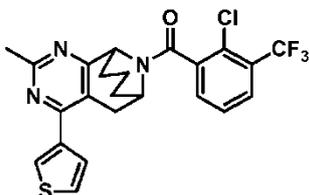
Ejemplo 78. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(isoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

15



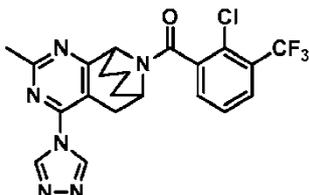
Ejemplo 79. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiofen-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

20



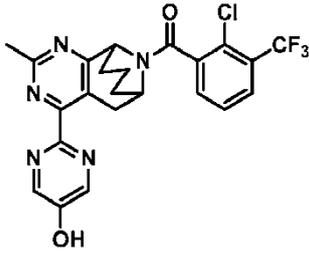
Ejemplo 80. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

25



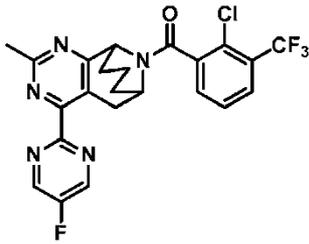
Ejemplo 81. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-hidroxipirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

30



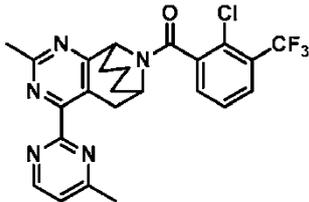
Ejemplo 82. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

5



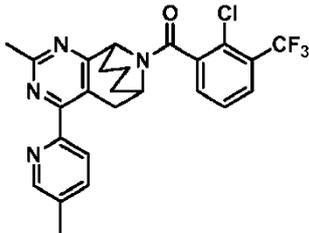
Ejemplo 83. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

10



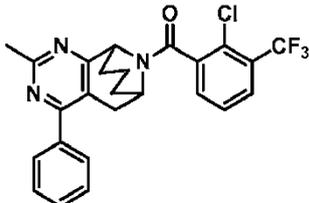
Ejemplo 84. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

15



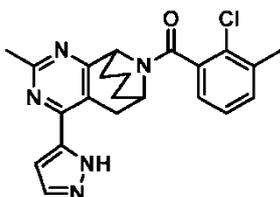
Ejemplo 85. (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

20



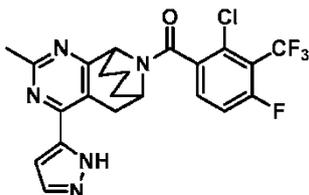
Ejemplo 86. (2-cloro-3-metilfenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

25



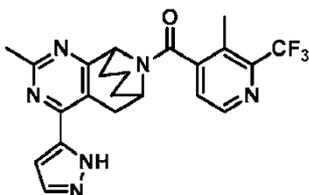
Ejemplo 87. (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

5



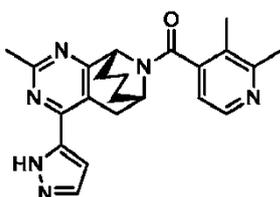
Ejemplo 88. (3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

10



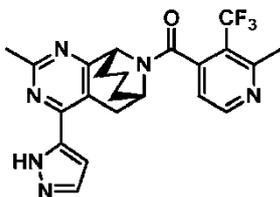
Ejemplo 89. (2,3-dimetilpiridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

15



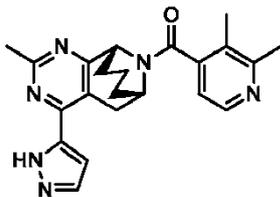
Ejemplo 90. (2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

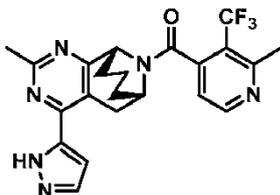
20



Ejemplo 91. (2,3-dimetilpiridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

25



Ejemplo 92. (2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona

5

Ejemplos farmacológicos

La afinidad *in vitro* de los compuestos de la invención para el receptor P2X7 de rata y humano se determinó utilizando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas, un análisis de sangre entera humana, un flujo de Ca^{2+} y un ensayo de unión de radioligandos en células P2X7 humanas recombinantes y células P2X7 de rata recombinantes. En las Tablas 2, cuando la celda de datos se ha dejado en blanco, se pretende que signifique que el compuesto no se probó en ese ensayo. Los datos representados en las Tablas 2 pueden representar un valor de una sola determinación o cuando el experimento se ejecutó más de una vez, los datos representan el promedio de entre 2–12 ejecuciones.

15

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

La sangre humana se recogió utilizando un programa de donantes de sangre. Las PBMC se aislaron de la sangre utilizando una técnica de gradiente de densidad de Ficoll. Brevemente, la sangre se depositó en la solución Ficoll y se centrifugó a TEMPERATURA AMBIENTE durante 20 minutos a 2.000 rpm. La capa leucocitaria (entre los glóbulos rojos y el plasma) se recogió cuidadosamente por aspiración, se lavó con PBS y se centrifugó nuevamente a 1500 rpm durante 15 minutos. El sedimento celular resultante se lavó y se colocó en placas de 96 pocillos para experimentos. Para los experimentos de sangre entera humana, se colocaron 150 μ l de sangre humana en placas de 96 pocillos. Se añadió lipopolisacárido (LPS) (30 ng/ml) a cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Los compuestos de ensayo se añadieron después y se incubaron durante 30 minutos. El agonista de P2X7, 2'(3')-O-(4-benzoilbenzoil) adenosina 5'-trifosfato (Bz-ATP) se añadió después a una concentración final de 0,5 mM (PBMC) o 1 mM (sangre). Las células se incubaron a 37 °C durante 1,5 horas adicionales. En ese momento, el sobrenadante se recogió y se almacenó para el ensayo de IL-1 β utilizando el protocolo del fabricante para el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los datos se expresaron como el porcentaje de control, donde el control se define como la diferencia en la liberación de IL-1 β en muestras de LPS+ Bz-ATP y muestras solo de LPS. Los datos se representaron como respuesta (% de control) frente a la concentración para generar valores de CI_{50} . En la Tabla 2, estos datos están representados por PBMC 10 μ M (% de control) y la CI_{50} de sangre entera humana (μ M). Los datos se analizan y se representan en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se representan en Graphpad Prism. La CI_{50} para cada compuesto se carga después en 3DX.

20

25

30

35

Antagonismo de P2X7 en células P2X7 humanas recombinantes o células P2X7 de rata recombinantes:

Unión del radioligando: se recogieron células P2X7-1321N1 humanas o de rata y se congelaron a -80 °C. El día del experimento, las preparaciones de membrana celular se realizaron de acuerdo con los métodos estándar publicados. El volumen de ensayo total fue de 100 μ l: 10 μ l de compuesto (10x) + (b) 40 μ l de marcador (2,5x) + 50 μ l de membrana (2x). El marcador utilizado para el ensayo fue A-804598 tritiado. El compuesto se puede preparar tal y como se describe en la literatura. (Donnelly–Roberts, D. Neuropharmacology 2008, 56 (1), 223–229.) Los compuestos, el marcador y las membranas se incubaron durante 1 hora a 4 °C. El ensayo se terminó por filtración (filtros GF/B empapados previamente con 0,3 % de PEI) y se lavó con tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM). La CI_{50} generada en el ensayo de unión se corrigió para determinar la concentración del trazador y la afinidad del trazador para obtener la afinidad (K_i) de los compuestos de ensayo. Los datos presentados en la Tabla 2 bajo los encabezados: K_i de P2X7 humano (μ M) y K_i de P2X7 de rata (μ M). Los datos se analizan y se representan en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se representan en Graphpad Prism.

45

50

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

N.º de ejemplo	PBMC a 10 µM (% de control)	K _i de P2X7 humano (µM)	CI ₅₀ de P2X7 de rata (µM)	Sangre entera humana CI ₅₀ (µM)
1	3,3	0,0316	0,1009	0,027
2	1,1	0,0224	na	na
3	22,0	na	0,8110	1,114
4	25,4	na	0,9484	1,361
5	76,5	na	>10	1,995
6	18,1	na	0,9705	1,125
7	20,5	na	0,9205	2,350
8	31,9	na	0,6012	1,556
9	91,3	na	>10	2,965
10	22,4	0,6310	6,6069	0,459
11	24,4	0,5012	0,9441	0,302
12	92,6	na	>10	6,124
13	22,2	na	0,0889	5,082
15	38,7	na	0,0982	5,047
15	95,1	na	35,9750	13,305
16	84,8	na	>10	7,379
17	13,3	na	1,7906	2,018
18	28,9	na	>10	12,078
19	-3,0	0,0331	0,0122	0,055
20	-9,9	0,1202	11,0154	0,221
21	-26,4	0,0316	0,0332	0,026
22	26,8	0,3162	>10	0,286
23	-24,7	0,0316	0,4842	0,018
24	2,4	0,1259	0,0192	0,038
25	-10,2	0,0200	0,0187	0,025
26	-3,8	0,0631	0,0414	0,030
27	-10,2	0,1514	0,1318	0,172
28	-25,1	0,1259	7,9433	0,423
29	-22,9	0,0200	0,2065	0,008
30	-3,7	0,2512	>10	0,485
31	-0,9	na	>10	2,667
32	4,8	na	>10	1,581
33	1,2	na	>10	1,343
34	3,3	na	>10	8,590
35	9,1	na	>10	2,296
36	73,8	na	na	na
37	13,3	na	>10	20,893
38	46,8	na	>10	>10
39	1,0	na	>10	1,094
40	76,2	na	na	na

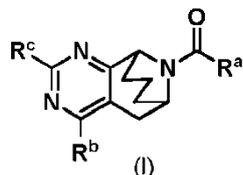
ES 2 714 048 T3

N.º de ejemplo	PBMC a 10 µM (% de control)	K _i de P2X7 humano (µM)	CI ₅₀ de P2X7 de rata (µM)	Sangre entera humana CI ₅₀ (µM)
41	-5,6	0,0295	0,0158	0,021
42	-16,1	0,1259	0,1574	0,107
43	15,0	0,1259	0,0417	0,098
44	-11,6	0,0501	0,2506	0,156
45	-14,2	0,0251	0,1279	0,064
46	-4,2	0,0316	0,0141	0,088
47	-3,4	0,0398	0,2449	0,040
48	-4,3	0,0251	0,0543	0,015
49	-1,9	0,1995	0,1390	1,000
50	-2,2	0,0933	0,0678	0,158
51	-3,0	0,0447	0,0166	0,043
52	-1,2	0,0603	0,0818	0,433
53	0,0	0,0316	0,1910	0,131
54	9,3	0,0724	0,3715	0,054
55	-1,6	0,1047	0,2168	0,037
56	-2,9	0,1000	0,0116	0,048
57	-0,3	0,1905	0,5970	0,191
58	-3,3	0,0933	0,8054	0,130
59	-1,8	0,1349	1,0914	0,372
60	21,4	na	0,7980	1,977
61	0,4	0,0933	0,0460	0,179
62	-1,4	0,0631	0,0513	0,058
63	-0,9	0,0398	0,0331	0,068
64	-2,8	0,0200	0,3763	0,037
65	0,1	0,0490	0,1841	0,042

*Indica no probado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 y enantiómeros o diastereómeros del mismo; y sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

R^a es

10

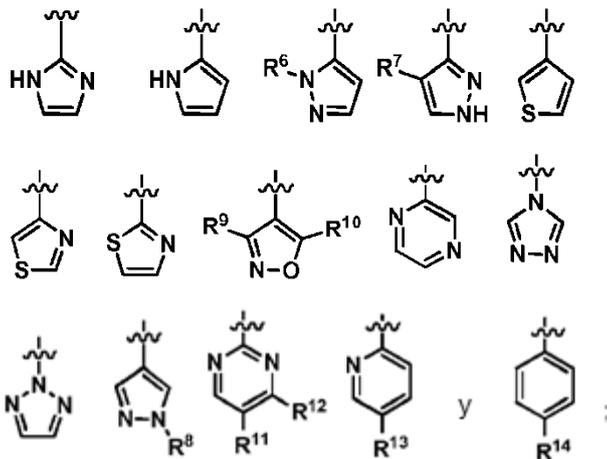


R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃;

15

R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:



20

25 en la que:

R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ son independientemente H o alquilo C₁-C₃;

R⁷ es H, halo o perhaloalquilo C₁-C₃;

R¹¹ es H, halo u OH;

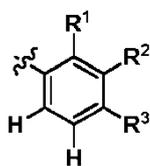
R¹⁴ es H o halo; y

30

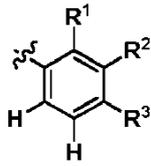
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, NH₂, alquilo C₁-C₄,

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

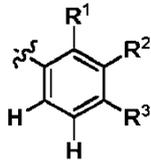
35



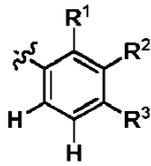
y R¹ es halo o perhaloalquilo C₁-C₃,



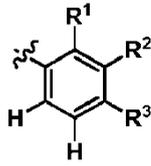
o en la que R^a es y R¹ es halo,



o en la que R^a es y R² es perhaloalquilo C₁-C₃,

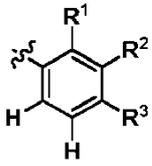


5 o en la que R^a es y R³ es halo,

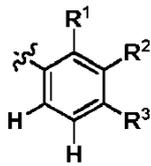


o en la que R^a es y R¹ se selecciona de grupo que consiste en: halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃, R² se selecciona independiente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃ y R³ es H o halo,

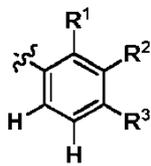
10



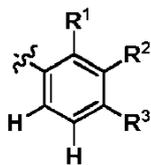
o en la que R^a es y R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y perhaloalquilo C₁-C₃ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo y perhaloalquilo C₁-C₃ y R³ es H,



15 o en la que R^a es y R¹ es halo y R² es perhaloalquilo C₁-C₃,

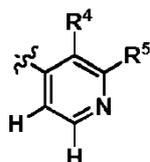


o en la que R^a es y R¹ y R² son halo y R³ es H,



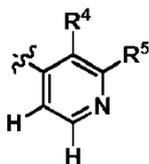
o en la que R^a es y R¹, R² y R³ son halo,

20

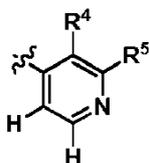


o en la que R^a es C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃, y R⁴ se seleccionan independienteente del grupo que consiste en: halo, alquilo

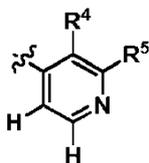
5



o en la que R^a es y R⁴ es halo o perhaloalquilo C₁-C₃,

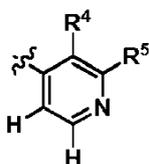


o en la que R^a es y R⁴ es halo,

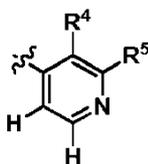


o en la que R^a es y R⁵ es alquilo C₁-C₃o perhaloalquilo C₁-C₃,

10

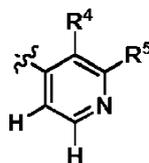


o en la que R^a es y R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃,

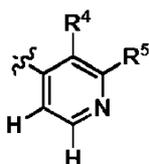


o en la que R^a y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃ y R⁵ es alquilo C₁-C₃ o perhaloalquilo C₁-C₃,

15



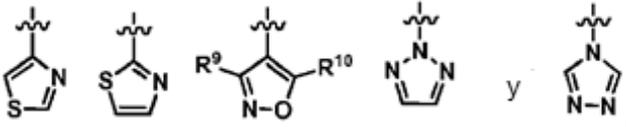
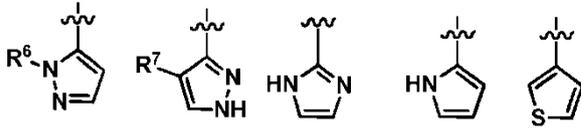
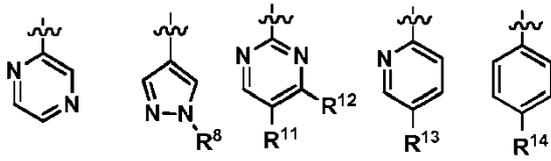
o en la que R^a y R⁴ se seleccionan independienteente del grupo que consiste en: halo y perhaloalquilo C₁-C₃ y R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃,



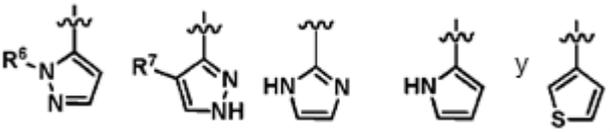
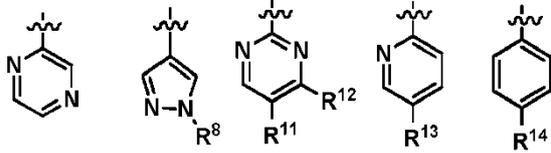
o en la que R^a es y R⁴ es halo y R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃.

20 3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

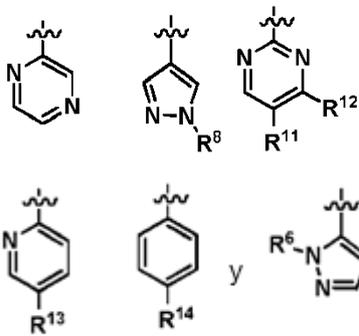
R^b se selecciona del grupo que consiste en:



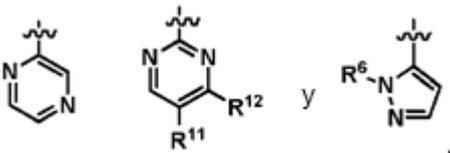
5 o en la que R^b se selecciona entre entre el grupo que consiste en:



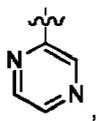
10 o en la que R^b se selecciona entre entre el grupo que consiste en:



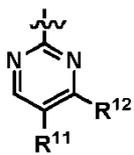
15 o en la que R^b se selecciona entre entre el grupo que consiste en:



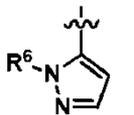
20 o en la que R^b es



25 o en la que R^b es



o en la que R^b es



5

4. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1,

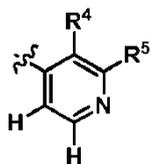
en la que R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: H, NH₂ y alquilo C₁-C₄,

o en la que R^c es H o alquilo C₁-C₄,

o en la que R^c es alquilo C₁-C₄.

10

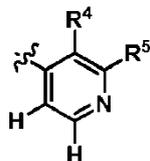
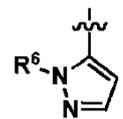
5. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que



15

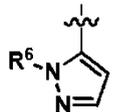
R^a es

, R⁴ es halo, R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃, R^c es alquilo C₁-C₄, R⁶ es H y R^b es



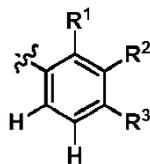
o en la que R^a es

, R⁴ es halo, R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃, R^c es alquilo C₁-C₄, R⁶ es CH₃, R^b es



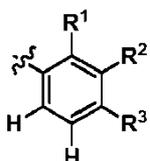
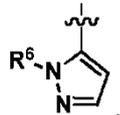
20

6. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que



R^a es

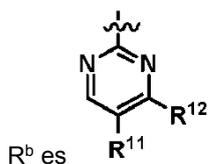
, R¹ es halo, R² es perhaloalquilo C₁-C₃, R³ es H, R^c es alquilo C₁-C₄, R⁶ es H, R^b es



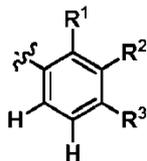
25

o en la que R^a es
son H,

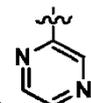
, R¹ es halo, R² es perhaloalquilo C₁-C₃, R³ es H, R^c es alquilo C₁-C₄, R¹¹ y R¹²



7. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ra es



5 , R⁴ es halo, R² es perhaloalquilo C₁-C₃, R³ es H, R^c es alquilo C¹-C₄ y R^b es



8. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ompuesto o sal se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

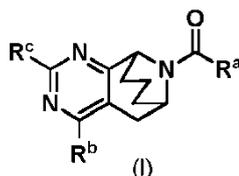
- 10 (2,3-diclorofenil) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 15 (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 20 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 25 (2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 30 (2,3-diclorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (4-cloro-2-fluorofenil) ((6R, 10S)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona,
 35 ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
 (2,4-diclorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 40 (2-cloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,3-dicloro-4-fluorofenil) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6R, 10S)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona;
 45 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) metanona;
 (2,4-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 50 (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2-cloro-4-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6, 10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;

- (2-metil-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 5 (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 10 (3-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-metil-3-(trifluorometil)fenil)((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 15 (2,4-dicloro-3-fluorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2,3-diclorofenil) ((6S, 10R)-2-metil-4-(piridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 20 (2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il) (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 25 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-etil-4-(1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 30 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 35 (4-(1H-imidazol-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 40 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(isoxazol-4-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 45 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(tiofen-3-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 50 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(4-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(4-metilpirimidin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 55 (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)(2-metil-4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (2-cloro-3-metilfenil) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 60 (2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- (3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il) (2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
- 65 (2,3-dimetilpiridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;

(2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 (2,3-dimetilpiridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 5 (2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il) ((6S, 10R)-2-metil-4-(1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-epiminocicloocta[d]pirimidin-11-il)metanona;
 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos,

9. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado independientemente de los compuestos de Fórmula (I):



y enantiómeros o diastereómeros de los mismos;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

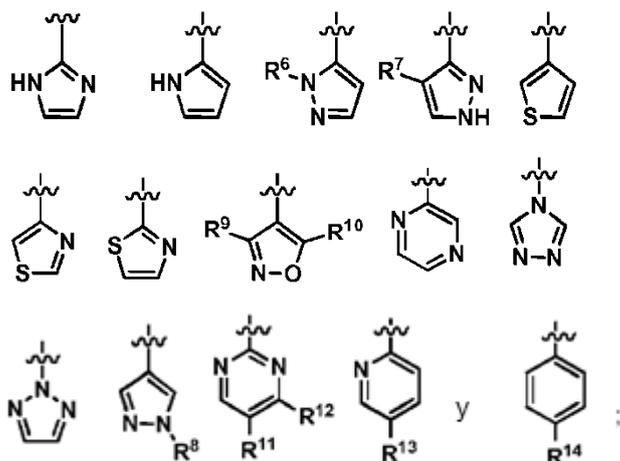
en la que:

R^a es



R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃;
 R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:



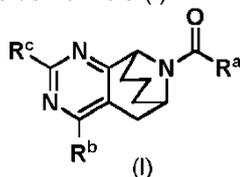
en la que:
 R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ son independientemente H o alquilo C₁-C₃;
 R⁷ es H, halo o perhaloalquilo C₁-C₃;
 R¹¹ es H, halo u OH;
 R¹⁴ es H o halo; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, NH₂, alquilo C₁-C₄; y

(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 8 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I):



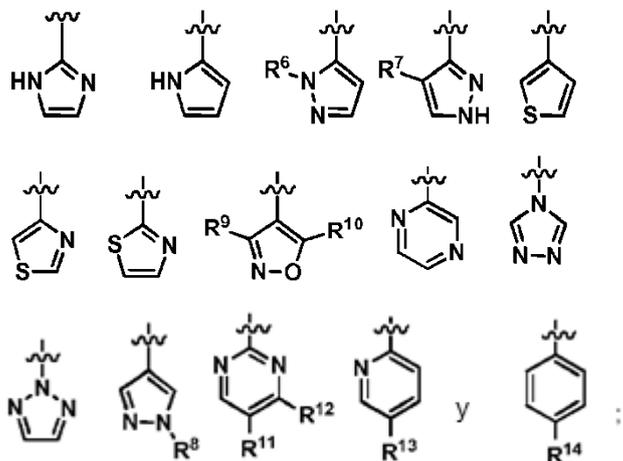
10 y enantiómeros o diastereómeros de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor P2X7, en la que:

15 R^a es



20 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁-C₃ y perhaloalquilo C₁-C₃; R⁵ es perhaloalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R^b se selecciona del grupo que consiste en:



30 en la que:

35 R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³ son independientemente H o alquilo C₁-C₃;
 R⁷ es H, halo o perhaloalquilo C₁-C₃;
 R¹¹ es H, halo u OH;
 R¹⁴ es H o halo; y
 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, NH₂, alquilo C₁-C₄,

40 12. El compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune; enfermedades relacionadas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC); enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital; trastornos esqueléticos, enfermedades relacionadas con la función secretora de glándulas exocrinas y

glaucoma, glomerulonefritis, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad renal poliquística, cáncer y acné.

5 13. El compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en:

artritis reumatoide, artrosis, cistitis intersticial, psoriasis, shock séptico, sepsis, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, asma leve a grave, y

10 asma resistente a los esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperrespuesta de las vías respiratorias; dolor agudo y crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio,

15 migraña, dolor espontáneo, dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia; trastornos del estado de ánimo, depresión mayor,

trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad, cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, convulsiones epilépticas, enfermedad de Parkinson,

20 esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática y trastornos relacionados con el estrés; diabetes,

enfermedad de Crohn, enfermedades cardiovasculares (ejemplos de enfermedad cardiovascular incluyen hipertensión, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, isquemia, obstrucción uretérica, síndrome del tracto urinario inferior, disfunción del tracto urinario inferior como incontinencia, y enfermedad después del trasplante cardíaco, osteoporosis/osteopetrosis,

25 enfermedades relacionadas con la función secretora de las glándulas exocrinas, glaucoma, glomerulonefritis, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad de riñón poliquístico, cáncer y acné.

14. El compuesto o la sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica son enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio,

25 opcionalmente en el que las enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio se seleccionan del grupo que consiste en artritis reumatoide, artrosis, cistitis intersticial, psoriasis, shock séptico, sepsis, dermatitis alérgica, asma,

fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, rinitis alérgica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperrespuesta de las vías respiratorias.

30 15. El compuesto o la sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad, trastorno o afección médica es una enfermedad relacionada con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC).

opcionalmente en el que las enfermedades relacionadas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC) se seleccionan del grupo que consiste en:

35 trastornos del estado de ánimo, cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, convulsiones epilépticas, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática y trastornos

relacionados con el estrés,

opcionalmente en el que el trastorno del estado de ánimo se selecciona entre el grupo que consiste en:

40 depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa y ansiedad,

opcionalmente en el que el trastorno del estado de ánimo es la depresión resistente al tratamiento.

45

50

55

60

65